

# **Behandlung des Peri/Implantatinfektes mittels Strom**

eingereicht von

**Florian Hofer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie**

unter der Anleitung von

**Univ. Ass<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. med univ. et scient. med. Renate Krassnig**

**Univ. Doz. Dr. Paul Puchwein**

Graz, am 08.06.2017

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 08.06.2017*

*Florian Hofer eh*

## **Danksagungen**

Zu Beginn möchte ich meiner Familie, Verwandten und Freunden danken, die mich stets unterstützen, auf die ich mich immer wieder verlassen kann und mit denen ich immer wieder eine schöne Zeit erleben darf.

Besonders möchte ich mich bei meiner Betreuerin Dr.in Renate Krassnig bedanken, die mir sehr geduldig und immer mit konstruktiver Kritik den Weg durch die Diplomarbeit gewiesen hat.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	3
Inhaltsverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis .....	5
Zusammenfassung .....	6
Abstract.....	8
1 Einleitung .....	10
1.1 Peri/Implantatinfekt .....	10
1.1.1 Definition.....	10
1.1.2 Prävalenz und Inzidenz.....	10
1.1.3 Pathogenese .....	11
1.1.4 Diagnostik.....	14
1.1.5 Therapie .....	16
1.2 Biofilm.....	18
1.2.1 Allgemein .....	18
1.2.2 Entstehung .....	18
1.2.3 Struktur .....	19
1.2.4 Biofilm als Schutzmechanismus.....	20
1.2.5 Biofilm in der Natur .....	21
1.2.6 Biofilm in der Medizin .....	22
1.2.7 Biofilm in der Orthopädie und Traumatologie .....	23
1.3 Grundlagen der Stromtherapie mittels Elektrolyse .....	24
1.3.1 Allgemein .....	24
1.3.2 Redoxreaktion.....	24
1.3.3 Elektrolyse .....	25
1.3.4 Anwendungen.....	26
1.4 Wirkmechanismus der elektrochemischen Therapie.....	28
1.5 Kathodischer oder anodischer Strom?.....	30
2 Material und Methoden .....	31
3 Ergebnisse – Resultate.....	32
3.1 In vivo Ergebnisse .....	32
4 Diskussion .....	39
5 Literaturverzeichnis .....	41

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 „Osteomyelitis nach Fraktur und chronischem Infekt (6)“ .....	13
Abbildung 2 „Klinische Entzündungszeichen am Kniegelenk (1)“ .....	14
Abbildung 3: „Osteosynthesenlockerung nach Staph. Aureus Infektion (7)“ .....	15
Abbildung 4 „Die fünf Phasen der Biofilmentwicklung (9)“ .....	18
Abbildung 5 „Farbverstärkte elektronenmikroskopische Aufnahme eines Biofilms (12)“ .....	19
Abbildung 6 „Biofilm auf einem Harnkatheder (10)“ .....	22
Abbildung 7 „Gängiges Schema zur Darstellung einer Redoxreaktion (16)“ .....	24
Abbildung 8 „ Elektrolyse einer NaCl Lösung (18)“ .....	25
Abbildung 9 „Elektrochemische Wasserdesinfektion (22)“ .....	27
Abbildung 10 „Reaktive Sauerstoffprodukte (24)“ .....	29
Abbildung 11 „Fixierrahmen mit Elektroden und Batterien (14)“ .....	33
Abbildung 12 „Versuchs-Setting am Hasenmodell (26)“ .....	34
Abbildung 13 „ Implantate in L3 und L6 (27)“ .....	35
Abbildung 14 „Versuchsaufbau mit dem Drei-Elektroden System (28)“ .....	37
Abbildung 15 „Ergebnisse der verschiedenen Gruppen“ (22) .....	38

# Zusammenfassung

## EINLEITUNG:

Der Peri/Implantatinfekt stellt eine gefürchtete Komplikation in der Frakturversorgung dar. Aufgrund der Ausbildung eines Biofilms beziehungsweise der Fähigkeit von Bakterien Resistenzen zu bilden, kann eine chronische Infektion oft nur mit hohem Zeit- und Kostenaufwand behandelt werden. Die Stromtherapie könnte eine effektive Ergänzung zu der bestehenden Therapie darstellen. Im Zuge dieser Arbeit werden die verschiedenen theoretischen Grundlagen der elektrochemischen Therapie sowie die aktuellen Forschungsergebnisse dargestellt, um einen Überblick über die Möglichkeiten der Methode zu gewinnen.

## MATERIAL UND METHODEN:

Diese Arbeit wurde als Literaturrecherche durchgeführt. Im Zuge der Recherche wurden die theoretischen Grundlagen aus verschiedenen Lehrbüchern, Zeitschriftenartikeln, fachbezogenen Onlineportalen und Publikationen entnommen. Die Publikationen zur Stromtherapie stammen aus den Datenbanken Pubmed, Ovid, Elsevier und Researchgate. Anschließend wurden die Publikationen durchgearbeitet, verglichen und die wichtigsten Ergebnisse in diese Literaturarbeit aufgenommen und dargestellt.

## ERGEBNISSE:

In den letzten zehn Jahren wurden fünf verschiedene in vivo Studien an Tiermodellen durchgeführt. Die Versuche an Ziegen-, Hasen- und Rattenmodellen konnten jeweils signifikante Ergebnisse in der Reduktion der Bakterien aufweisen. Die Implantate wurden als Kathoden verwendet, als Anoden fungierten jeweils Elektroden, die subkutan oder epikutan platziert wurden. Zwischen den beiden Elektroden läuft eine elektrochemische Reaktion ab. Diese kann den Biofilm aufbrechen, die Adhäsion am Implantat lösen, die Kolonisation verhindern und Bakterien eradizieren.

## DISKUSSION:

In den verschiedenen Studien konnten effektiv Infektionen verhindert und vorhandene Peri/Implantatinfekte bekämpft werden. In der ersten Publikation vom Jahre 2007 von Van der Borden et al konnte die Inzidenz eines Pin-Tract Infektes durch Verwendung der

Stromtherapie um 76% gesenkt werden. Die aktuellste Veröffentlichung aus dem Jahr 2016 von Nodzo et al wurde durch Kombination von Stromtherapie, Elektrolyse und Antibiose die Bakterienanzahl unter die Nachweisgrenze gesenkt. Als einzige Nebenwirkung trat in einer 21 Tage andauernden Stromtherapie im Hasenmodell eine weiße Verfärbung an den Tibiae auf. Die signifikanten Ergebnisse zeigen das Potential der Stromtherapie zur Behandlung des Peri/Implantatinfekts in der Traumatologie.

## **Abstract**

### **BACKGROUND:**

The peri/implant infection represents a dreaded complication in the treatment of fractures in traumatology. As a result of the biofilm-formation and the ability of bacteria to develop resistances, the chronic infection requires a treatment with high financial and temporal expenditure. The therapy with electrical current could represent an effective addition to the existing treatment. Over the course of this paper, the different theoretical essentials and the latest research papers of the current therapy are portrayed to gain a systematic overview on the possibilities of the electrochemical treatment.

### **METHODES:**

This paper was realized as a literature investigation. As a part of the research, the theoretical basics were obtained from various specialist books, periodical papers, professional web portals and scientific papers. The publications originate from a variety of databases, like Pubmed, Ovid, Elsevier and Researchgate. Thereupon, the papers were analyzed and assembled. The most significant outcomes were included and portrayed in this paper.

### **RESULTS:**

In the period of the last 10 years, five different in vivo studies have been conducted on animal models. The trials on goat, rabbit und rat models were able to reveal significant results in the reduction of bacteria. The implants were used as cathodes, whereas subcutaneous or epicutaneous placed electrodes acted as anodes. An electrochemical reaction proceeds among the two electrodes, which is able to break the biofilm, detach the adhesion on the implant, prevent new colonization and eradicate bacteria.

### **CONCLUSION:**

Over the course of the various papers, the peri/implant infections were effectively prevented and existing infections were successfully treated. The first publication in the year 2007 from Van der Borden et al showed that the incidence of a pin tract infection was decreased on 76%, through the application of current therapy. The latest study in 2016 from Nodze et al utilized a combination of current therapy and antibiotic therapy for five

weeks, which reduced the number of bacteria beneath the detection level. The only side effect of the electrochemical treatment was found in a 21 day lasting the current treatment of rabbit models, where white discolorations occurred on the rabbit tibia.

The significant results indicate the potential of the current therapy as a treatment for the peri/implant infection in traumatology.

# 1 Einleitung

## 1.1 Peri/Implantatinfekt

### 1.1.1 Definition

Der Begriff „Peri/Implantatinfekt“ bezeichnet eine Komplikation in der Traumatologie, die im Zuge der Osteosynthese nach Frakturen auftreten kann. Es kommt zur Besiedelung des Osteosynthesematerials durch Bakterien, die eine akute oder chronische Entzündungsreaktion hervorrufen. Diese wiederum kann zu einem Knochensubstanzabbau, zur Lockerung des Implantats und zur Störung der Frakturheilung führen. Als Folge davon kann eine septische Pseudoarthrose und/oder eine Osteomyelitis auftreten.

### 1.1.2 Prävalenz und Inzidenz

Die Inzidenz der Peri/Implantatinfektionen nach Osteosynthesen liegt bei 1-5%. Bei geschlossenen Frakturen liegt die Inzidenz mit 1% deutlich niedriger als bei offenen Frakturen, wo das Risiko bis auf 50% steigen kann (2). Wird eine adäquate perioperative antibiotische Prophylaxe durchgeführt, kann die Inzidenz bei offenen Frakturen mit bakterieller Besiedlung und schweren Weichteilschäden auf 30% gesenkt werden (3).

Die Anzahl aller Osteosynthesen bei vollstationären Patienten in Deutschland beträgt pro Jahr circa 800.000, daher kann für Österreich eine Zahl von circa 80.000 Osteosynthesen pro Jahr angenommen werden (4). Diese große Anzahl an Osteosynthesen zieht eine große Anzahl von Peri/Implantatinfekten und damit verbundenem Aufwand nach sich. Ein einziger Fall einer Peri/Implantatinfektion kann Kosten von ca. 75.000 €, eine Behandlungsdauer von fünf bis sechs Monaten sowie fast zwei Jahre Arbeitsunfähigkeit für den betroffenen Patienten bedeuten (5).

### 1.1.3 Pathogenese

Peri/Implantatinfektionen können durch exogene oder endogene Infektionen entstehen:

- **Exogene Infektionen (90%):** Ein Großteil der Peri/Implantatinfektionen entsteht exogen über Kontamination im Zuge des Traumas (70% aller offenen Frakturen sind kontaminiert) oder im Zuge der Operation. Eine geringe Anzahl von Bakterien kann bereits eine dauerhafte Besiedelung hervorrufen. Als Schutz vor dem Immunsystem des Körpers legen die Bakterien einen Biofilm an, in dem sie in inaktiver Form überdauern (3). Der genaue Vorgang der Besiedelung ist im Kapitel 1.2.2 beschrieben. Lediglich wenige Antibiotika (Rifampicin bei grampositiven und Ciprofloxacin bei gramnegativen Bakterien) wirken gegen einen unausgereiften Biofilm, bei einem ausgereiften Biofilm ist keine Antibiose mehr wirksam (2).
- **Endogene Infektionen (<10%):** Ein geringer Anteil der Peri/Implantatinfektionen hat endogene Ursachen, in Form einer hämatogenen Weiterleitung von Infektionen wie z. B. einem Harnwegsinfekt oder einer Pneumonie.

Je nach zeitlichem Auftreten, Biofilmbeschaffenheit, Klinik und Erregerspektrum kann zwischen Früh- und Spätinfektion unterschieden werden:

- **Eine Frühinfektion** tritt innerhalb von sechs Wochen nach der Operation auf, weist hochinfektiöse Keime auf (z. B. Staph. Aureus), besitzt teilweise noch einen unreifen Biofilm und als klinische Symptome können Fieber, Schmerz, Schwellung und Rötung auftreten. Der Frühinfekt kann mittels Debridement und biofilmwirksamer Antibiose Implantat erhaltend behandelt werden (2, 3).
- **Eine Spätinfektion** hingegen tritt frühestens sechs Wochen nach der Operation auf, weist niedrig-infektiöse Keime auf (z. B. koagulase negative Staphylokokken) und als klinische Symptome können Schmerzen, Fisteln, eine verzögerte Heilung bis hin zu Pseudoarthrosen und Lockerungen des Implantats auftreten. Der Spätinfekt kann nur durch Implantatentfernung oder ein-/zweizeitigem Wechsel behandelt werden (3, 5).

Abhängig von Art und Ort des Traumas sowie des Ausmaßes der Weichteilschäden können verschiedene Bakterien an der Infektion beteiligt sein:

Am Häufigsten finden sich grampositive Erreger, wie *Staphylococcus aureus* (ca. 30%) und koagulase negative Staphylokokken (ca. 22%). Liegt bei dem Trauma ein großer Weichteilschaden vor oder existierte Bodenkontakt, verursachen überwiegend gramnegative Organismen und Mischinfektionen den Peri/Implantatinfekt (3). Besonders problematisch gestaltet sich die Therapie bei Problemerkern, deren Biofilm nicht zerstört werden kann, wie z. B. Pilze (*Candida* spp.), Rifampicin-resistente Staphylokokken, Enterokokken sowie Ciprofloxacin-resistente gramnegative Bakterien (2).

Im Zuge des Peri/Implantatinfekts können folgende Komplikationen auftreten:

- **Implantatlockerung:** Wenn sich ein ausgereifter Biofilm auf dem Osteosynthesematerial und auf dem Knochen festgesetzt hat, kann es zu einer chronischen Entzündungsreaktion kommen, wodurch Knochensubstanz abgebaut wird, sich die Osteosynthese lockert und instabil wird (2).
  
- **Osteomyelitis:** Im Rahmen der Infektion haften die Bakterien innerhalb des Biofilms an Knochennekrosen, Knochensequestern und Fremdmaterial. Dieses Anhaften beeinflusst zusammen mit patientenspezifischen Risikofaktoren, (z. B. PAVK, Gefäßverletzungen, Nikotinabusus, Alkoholabusus, Diabetes mellitus, Übergewicht, HIV) sowie nichtpatientenspezifischen Faktoren (z. B. Operationstechnik, wie stumpfe Bohrer) das Risiko zur Entwicklung einer Osteomyelitis.

Die Osteomyelitis kann in eine akute und chronische Osteomyelitis eingeteilt werden. Je nach Ausdehnung kann zusätzlich noch zwischen medullärer, oberflächlicher, lokaler und diffuser Osteomyelitis unterschieden werden (Klassifikation nach Cierny und Mader). Bei ca. 20% aller Frakturpatienten tritt als Komplikation eine chronische Osteomyelitis auf, welche die Frakturheilung negativ beeinflusst und zu einer septischen Pseudoarthrose führen kann (2, 3).

- **Septische Pseudoarthrose:** Im Zuge des Infekts und der Entzündungsreaktion kann die Fraktur nicht adäquat zusammenwachsen und es entsteht ein Scheingelenk(2).
- **Streuung der Infektion:** Es können hämatogene Absiedlungen von einem primären Infektionsherd in verschiedene andere Organe und Gelenke gelangen und dort Infektionen hervorrufen.



*Abbildung 1.,Osteomyelitis nach Fraktur und chronischem Infekt (6)“*

### 1.1.4 Diagnostik

Zur Diagnostik werden Klinik, laborchemische Parameter, radiologische Bildgebung, nuklearmedizinische Untersuchungen, histologische Untersuchungen und die Sonifikation verwendet:

- **Klinik:** Klinische Zeichen sind eitrige Wundsekretionen, Fisteln, permanente Schmerzen, Überwärmung, Fehlfunktion, Rötungen und Schwellungen. Je nach Dicke des umliegenden Weichteilmantels sind diese Zeichen stärker oder schwächer ausgeprägt. So sind Infektionszeichen am Oberschenkel schwächer ausgeprägt als z. B. am Ellbogen. Intraoperativ gelten Eiter und perkutane Fisteln beweisend für den Infekt (2, 3).

Nach Renz et al ist jede Auffälligkeit im operierten Gebiet, wie eine persistierende Wundsekretion, Hautdehiszenz und Rötung als Peri/Implantatinfektion zu werten, bis das Gegenteil bewiesen ist (3).



Abbildung 2 „Klinische Entzündungszeichen am Kniegelenk (1)“

- **Laborchemisch:** Zur Diagnostik des akuten Infektes können die Entzündungszeichen (CRP und BSG erhöht, Leukozytose) herangezogen werden. Während des chronischen Infektes können diese Werte wieder normal beziehungsweise nur leicht erhöht sein. Die Parameter sind zwar unspezifisch, aber geben dennoch nach Abklärung anderer Ursachen einen Hinweis auf den Peri/Implantatinfekt (2, 3).
- **Radiologische Bildgebung:** Eine Röntgenaufnahme in zwei Ebenen kann einen Infektkallus (sehr wolkig erscheinender Kallus), Pseudoarthrosen, Sklerosierungen der Kortikalis und Osteolysen zeigen, die auf eine Infektion hinweisen. Die Magnetresonanztomographie zeigt Weichteilprozesse, Infektausdehnungen und Markraumphlegmone. Die Computertomographie ermöglicht die Darstellung von Abszedierenden Prozessen, Knochensequestern, Pseudoarthrosen und Implantatlockerungen (2, 3).



Abbildung 3: „Osteosynthesenlockerung nach Staph. Aureus Infektion (7)“

- **Skelettszintigraphie und Leukozytenszintigraphie:** Die Skelettszintigraphie eignet sich gut für die Suche von Infekt-Herden, ist aber nicht spezifisch. Im Gegensatz dazu kann die Leukozytenszintigraphie gut im Infektfall eingesetzt werden, da

diese sehr sensitiv ist. Dabei werden die Leukozyten mit einem radioaktiven Tracer markiert und mittels Gammakamera am Computer dargestellt. Die Leukozytose ist dabei die Grundvoraussetzung. Um die Hyperämie nicht zu hemmen, wird davor keine Antibiose gegeben(3).

- **Histologie:** Die histologische Untersuchung erfolgt durch intraoperatives Entnehmen von der bis fünf Biopsien. Ein positiver Erregernachweis von >5 Granulozyten im Gesichtsfeld in 400-facher Vergrößerung bestätigt den Infekt. Mit Hilfe der Histologie können auch Tumoren ausgeschlossen, Nekrosen nachgewiesen und abgeklärt werden, ob die Infektion akut oder chronisch verläuft. (3)
- **Sonifikation:** Mittels Ultraschallbehandlung wird der Biofilm des entfernten Implantats abgelöst. Anschließend erfolgt die Kultivierung der gewonnenen Flüssigkeit, die in 90% zum Erregernachweis führt (3).

### 1.1.5 Therapie

Das Ziel der Behandlung ist die Beseitigung des Infektes. Wird frühzeitig eine adäquate antibiotische und chirurgische Therapie eingeleitet, kann eine chronische Osteomyelitis in der Regel verhindert werden. Je nach Art der Infektion und der Fragestellung kommt eine unterschiedliche Therapiestrategie zum Einsatz. Mit Hilfe eines Algorithmus der Charite Berlin können folgende Behandlungsmöglichkeiten unterschieden werden (2):

- Bei bereits konsolidierter Fraktur (Bruchlücke vollkommen geschlossen) wird die Osteosynthese entfernt, ein Debridement durchgeführt und über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Wochen eine Antibiose verabreicht.
- Im Falle einer nicht konsolidierten Fraktur mit **Frühinfekt**, stabilem Osteosynthesematerial, primärer Weichteildeckung und guter Reposition der Fraktur kann die Osteosynthese erhalten werden und mittels Debridement, sechs Wochen andauernder Antibiose und bei Bedarf mit Suppressionstherapie der Infekt behandelt werden. Wenn die Parameter zu Osteosynthesestabilität,

Weichteildeckung und Reposition nicht gegeben sind, sollte der Frühinfekt mittels Implantatentfernung, Debridement, kurzfristiger Stabilisierung, wenn nötig plastische Deckung und zwei bis sechs Wochen langer Antibiose therapiert werden. Anschließend soll ein Redibridement durchgeführt werden, zusammen mit einer Reosteosynthese und sechs Wochen andauernder Antibiotikagabe. Die Heilungsrate liegt beim Frühinfekt bei circa 86% (2, 3)

- Liegt eine nicht konsolidierte Fraktur mit **Spätinfekt** vor, sind zur Eradikation der Bakterien verschiedene Möglichkeiten vorhanden. Bei bekanntem Erreger kann (sofern es sich nicht um einen „Difficult to treat“ Erreger handelt), eine einzeitige septische Reosteosynthese mit Debridement und eine zwölf Wochen lange Antibiose durchgeführt werden. Wenn bei einer instabilen Fraktur mit Spätinfekt der Erreger nicht bekannt ist oder es sich um einen „difficult to treat“ Erreger handelt sollte eine zweizeitige septische Reosteosynthese mit vollständiger Implantatentfernung, Debridement, kurzfristiger Stabilisierung und sechs bis zwölf Wochen dauernder Antibiose durchgeführt werden. Anschließend wird wiederum ein Debridement mit Reosteosynthese und sechs Wochen langer Antibiose angewendet.

Ist eine Operation nicht möglich, kann beim Spätinfekt mit nicht konsolidierter Fraktur eine Langzeitantibiose in Erwägung gezogen werden (Suppression). Die Heilungschancen bei Spätinfekten liegen bei ca. 80-90% (2, 5).

## 1.2 Biofilm

### 1.2.1 Allgemein

Bakterien können sich in zwei Lebensformen befinden: Einerseits in der **planktonischen (freien) Form**, in welcher eine hohe Zellteilungsrate herrscht und eine starke metabolische Aktivität vorhanden ist.

Andererseits in der **sessilen Form (im Biofilm)**, wo wenig metabolische Aktivität vorliegt und aufgrund der stationären Wachstumsphase kaum Zellteilungen stattfinden. Wegen des reduzierten Metabolismus können Antibiotika schwerer in den Stoffwechsel der Bakterien eingreifen. Einige Bakterien können sich im Biofilm bei optimalen Bedingungen in die planktonische Lebensform zurückentwickeln (8).

### 1.2.2 Entstehung

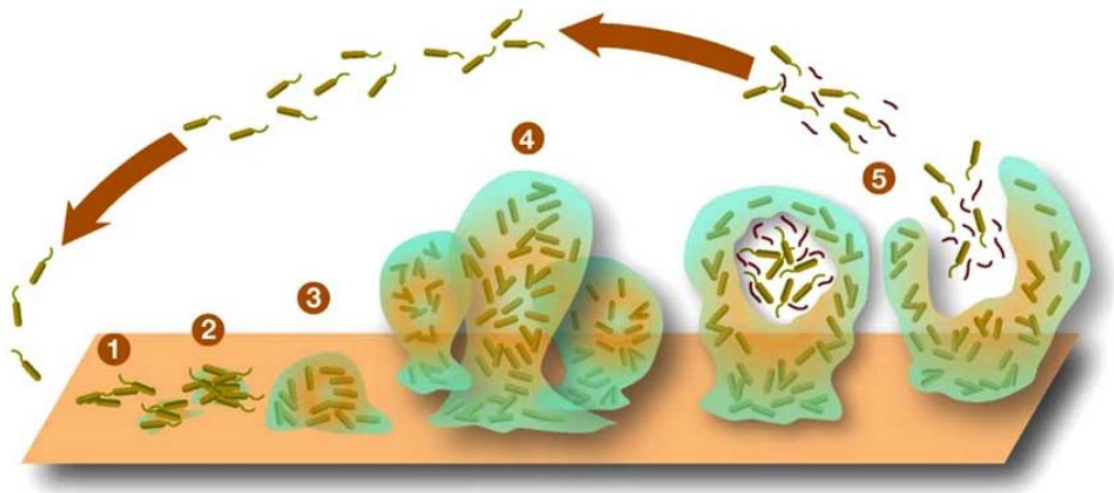


Abbildung 4.,Die fünf Phasen der Biofilmentwicklung (9)“

Die Bildung des Biofilms kann in fünf Phasen eingeteilt werden:

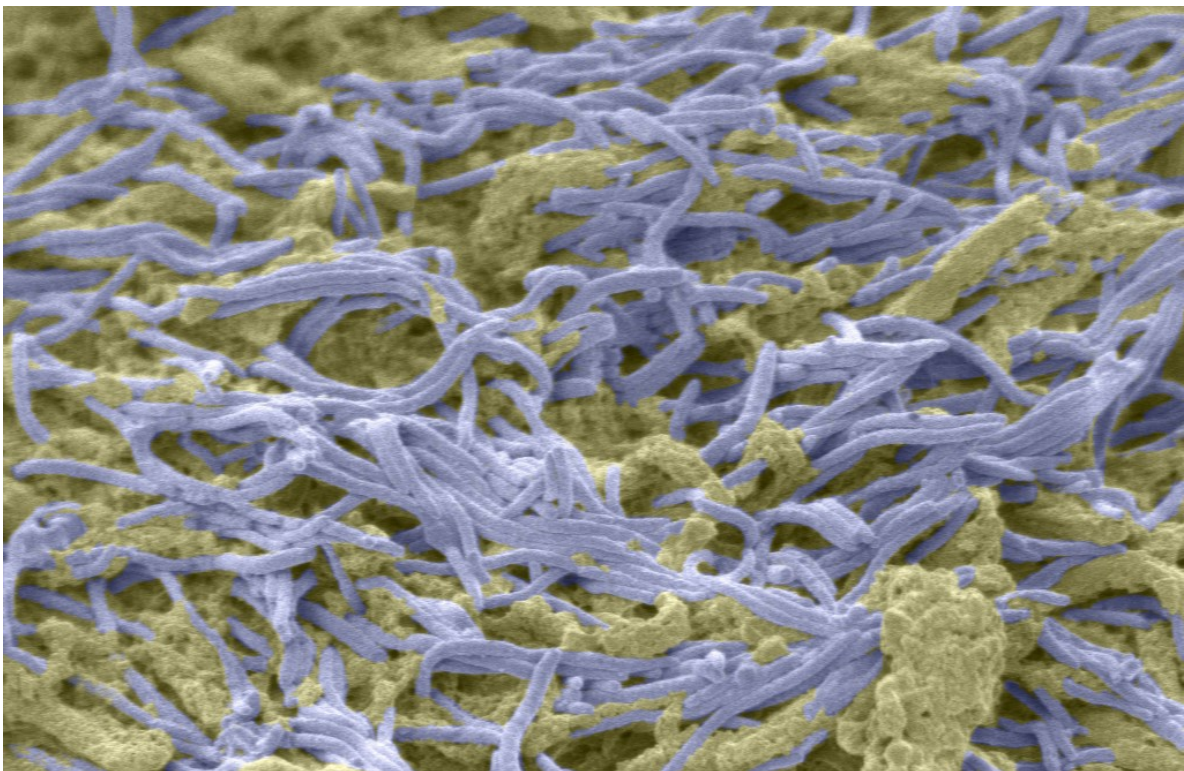
In der Phase I kommt es zu einer reversiblen Oberflächenadhäsion, in der Bakterien Adhäsine produzieren, die eine Anhaftung an fast jedes Gewebe oder Material ermöglichen.

In der Phase II entsteht eine permanente Oberflächenhaftung sowie des „Quorum sensing“, die Kommunikation zwischen den Organismen. Je mehr Bakterien entstehen, desto mehr Signalmoleküle werden abgegeben. Ab einer gewissen Dichte der Signalmoleküle verändert sich das Verhalten aller Bakterien, weil die optimale Besiedlungsdichte erreicht wurde und das Primärziel nicht mehr die Vermehrung, sondern die Ausbildung eines Biofilms zum Schutz ist (10).

In Phase III erfolgt die Reifung des Biofilms und der Bakterienkolonie. Es werden extrazelluläre polymere Substanzen (EPS-Polysaccharide, Proteine, Glykolipide, Bakterien-DNA) abgesondert, welche den initialen Biofilm bilden, bis in Phase IV die Reifung vollendet wird.

In Phase V stoßen die ausgereiften Biofilme regelmäßig Bakterien in planktonischer Form ab, die eigene Kolonien bilden können (11).

### 1.2.3 Struktur



*Abbildung 5 „Farbverstärkte elektronenmikroskopische Aufnahme eines Biofilms (12)“*

*mit Stäbchen-Bakterien (violett) und Schleimfäden (gelb)*

Der Biofilm setzt sich aus einer amorphen Matrix von polymerisierten Exopolysacchariden zusammen, in die sich die Bakterien einbetten. Zu Beginn vermehren sich die Bakterien auf dem Implantat, sodass eine mehrschichtige Struktur entsteht. Danach entwickelt sich eine Zellmatrix, die den Bakterien Schutz gibt. Ein reifer Biofilm besteht aus ca. 30% Bakterien und circa 70% Matrix. Über Monate und Jahre hinweg entstehen komplexe Strukturen mit Wasserkanälen zur Verbesserung der Zirkulation sowie ein Kommunikationssystem bestehend aus verschiedenen Botenstoffen. Durch diese Voraussetzungen kommt es zu einem Gentransfer zwischen den Organismen und zur Entstehung neuer Subspezies (13).

Aufgrund dieser offenen Wasserwege kommen Flüssigkeiten und Nährstoffe zu jeder Bakterien-Kolonie und Stoffwechsel-Abfälle können wieder abtransportiert werden. Die Zellen am Rand des Biofilms haben einen guten Zugang zum Transportsystem, während die Zellen im Zentrum nur über Diffusion ernährt werden können und daher vermehrt im sessilen Stadium verbleiben. Dasselbe gilt für die Sauerstoffversorgung der Bakterien. Das spezielle Kommunikationssystem wird als „Quorum-Wahrnehmung“ bezeichnet, welche ein Schlüsselement für die Ausbildung des Biofilms ist. Zusätzlich stehen die Zellen untereinander permanent im chemischen Austausch (8).

#### 1.2.4 Biofilm als Schutzmechanismus

- **Mechanischer Schutz:** Die aus Extrazellulärmatrix bestehende Schleimschutzschicht verhindert das Eindringen von Leukozyten und antimikrobiellen Substanzen und hält Flüssigkeit und Verdauungsenzyme der Bakterien im Biofilm.
  
- Innerhalb des Biofilms herrscht eine **große Varianz**, sowohl der Lebensbedingungen als auch des genetischen Spektrums der Organismen. Es existieren ein Nebeneinander verschiedener Stoffwechselzustände, vielfältige chemische Milieus und Nischen, welche die Behandlung komplizierter gestalten (8).

- Die Bakterienkolonie besitzt ein starkes **Regenerationsvermögen**: Eine geringe Anzahl an Bakterien kann einen gesamten Biofilm ausbilden (8).
  
- **Kooperatives Verhalten**: Durch die Verbindungen zwischen den Bakterien im Biofilm können Botenstoffe ausgetauscht und ein Kommunikationsnetz aufgebaut werden. Wenn zum Beispiel andere nicht-resistente Bakterien von einem Antibiotikum angegriffen werden, können resistente Bakterien protektive Enzyme ausscheiden, um die ungeschützten Bakterien zu bewahren (11).

### 1.2.5 Biofilm in der Natur

Biofilme sind in der Natur sehr verbreitet: Im Zahnbelag, im schleimigen Überzug eines Flusskiesels und in der Schleimschicht, die nach Tagen in einer Blumenvase auftritt.

Auch im Verdauungstrakt von Rindern und anderen Wiederkäuern finden sich Biofilme. Diese bilden sich auf dem zerkleinerten Pflanzenmaterial. Die Bakterien verwerten die pflanzliche Zellulose und produzieren Fettsäuren. Anschließend werden die Fettsäuren vom Bakterium *Treponema* weiterverwertet. Im Endeffekt verdauen Rinder schließlich den Biofilm mit den Bakterien und nicht das Heu.

Des Weiteren können Medikamente mit Biofilm-Bakterien verunreinigt sein: So starben in den Jahren 1993 bis 1994 über hundert Asthmatiker aufgrund eines verunreinigten Präparats. Jene Bakterien können auch die Korrosion verschiedener Metallrohre fördern, besonders in dampfbetriebenen Kraftwerken. Selbst nach Chlorexposition kann ein Biofilm überleben, wenn eine adäquate Menge und Einwirkdauer nicht gegeben ist. Auch Brunnen können durch Biofilme verunreinigt werden (8).

## 1.2.6 Biofilm in der Medizin

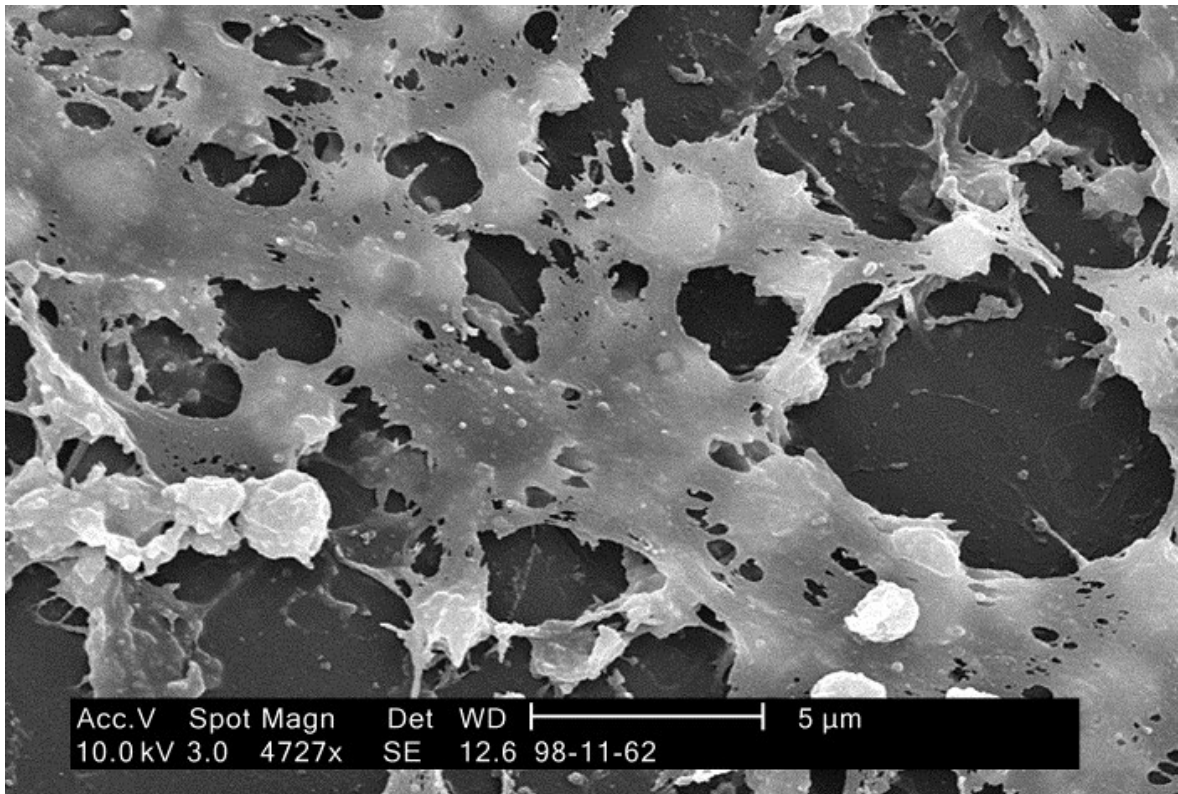


Abbildung 6 „Biofilm auf einem Harnkatheder (10)“

Aufgrund der Widerstandsfähigkeit spielt der Biofilm in der Medizin eine wichtige Rolle. In Folge einer bakterieller Infektion, Kolonisation und Biofilmbildung können chronische Harnwegsinfekte bei Harnkathedern, stenosierte Herzklappen und Zahnschäden durch Zahnplaque verursacht werden (10). Bei chronischen Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen verzögern vom Biofilm geschützte Bakterien oft den Wundheilungsprozess.

Viele andere medizinischen Instrumente, wie Paukenröhrchen, Brustimplantate, Endotrachealkanülen, Kontaktlinsen, chirurgisches Nahtmaterial können durch Biofilmbildung kolonisiert und kontaminiert werden. Weitere Biofilminfektionen treten bei Parodontose, chronischer Akne, Nierensteinen, Prostata-Infektionen, Legionellosen und Mittelohrentzündungen auf. Hinter vielen Infektionen, die mit Antibiotika schwer zu therapieren sind, verbergen sich Biofilme. Die darin geschützten Organismen überleben die Behandlung und nützen die durch die Behandlung abgestorbenen Bakterien als Nahrung (11).

### 1.2.7 Biofilm in der Orthopädie und Traumatologie

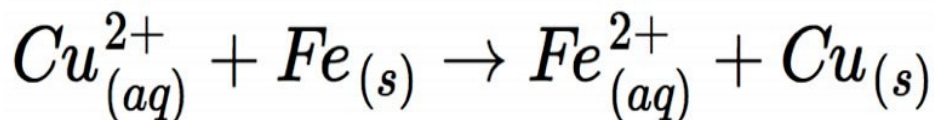
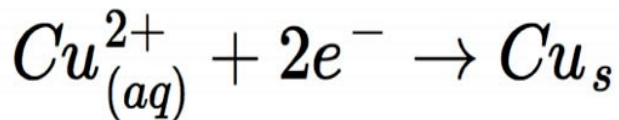
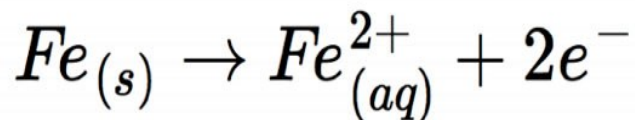
In der Orthopädie und Unfallchirurgie werden biofilmbildende und „difficult to treat“ Bakterien als „small colony variants“ (SCV) bezeichnet. Zu den SCVs werden Staph. Aureus, koagulase negative Staphylokokken, E.Coli und Pseudomonaden gezählt. Im Vergleich zum Wildtyp besitzen diese zahlreiche biochemische Unterschiede, geringere Koloniegößen und einen ausgeprägten Auxotrophismus (bestimmte essentielle Substanzen müssen von der Umwelt aufgenommen werden) (6). Besonders problematisch ist die Adhäsionsfähigkeit der Bakterien in Bezug auf die Implantate. Verantwortlich dafür sind Säure-Basen Interaktionen, elektrostatische Kräfte und die sogenannten „Lifshitz-Van der Waals Kräfte“, besonders auf Stahl oder Titan haften die Bakterien hartnäckig (14).

## 1.3 Grundlagen der Stromtherapie mittels Elektrolyse

### 1.3.1 Allgemein

Im Prozess der Elektrolyse wird eine Redoxreaktion erzwungen, indem externe Spannung angelegt und den Atomen in der Anode die Elektronen entzogen, durch die Elektrolytlösung geleitet und der Kathode schließlich zur Verfügung gestellt werden. Dadurch werden Ionen aufgenommen, abgeschieden und chemische Reaktionen im Elektrolyt ausgelöst, die verschiedene Reaktionsprodukte entstehen lassen (15).

### 1.3.2 Redoxreaktion



*Abbildung 7 „Gängiges Schema zur Darstellung einer Redoxreaktion (16)“*

*oben die Oxidation, in der Mitte die Reduktion und unten die Redoxreaktion*

Im Prozess Elektrolyse geschieht wie bereits erwähnt eine Redoxreaktion, wo Oxidation und Reduktion gekoppelt sind. Elektronen werden von einem Elektronendonator auf einen Elektronenakzeptor übertragen. Der Elektronendonator wird oxidiert, gibt die Elektronen ab und der Elektronenakzeptor wird reduziert und nimmt die Elektronen auf. Im Fall der Elektrolyse ist die Anode der Donator und die Kathode der Akzeptor. Das Molekül,

welches die Elektronen abgibt und oxidiert, wird als Reduktionsmittel bezeichnet. Das Oxidationsmittel nimmt im Gegensatz dazu Elektronen auf und wird reduziert. Im Fall von Abbildung 4 ist Eisen das Reduktionsmittel und Kupfer das Oxidationsmittel. Im Zuge einer Redoxreaktion wird schließlich das Oxidationsmittel zum Reduktionsmittel und umgekehrt. Zwei Moleküle, die über den Elektronenübertragungsprozess ineinander umgewandelt werden können, werden „konjugiertes Redoxpaar“ genannt.

Besonders relevant für das Thema der Arbeit ist die Redoxreihe, welche bestimmt, wie gern Metalle ihre Elektronen abgeben und zu einem Reduktionsmittel werden. Im Fall der Stromtherapie muss daher das Implantat als Kathode ein edleres Metall sein als die Anode, damit sich bei dem Implantat nicht die Materialeigenschaften durch Oxidation verändern oder verschlechtern (17).

### 1.3.3 Elektrolyse

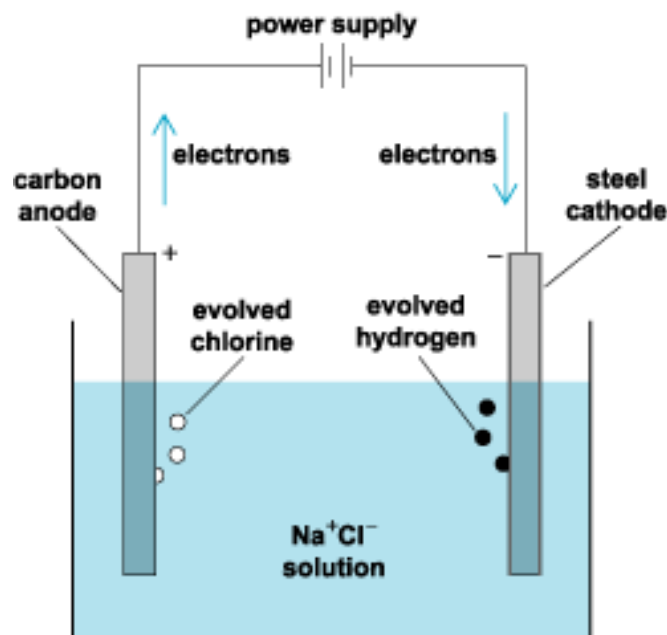


Abbildung 8 „ Elektrolyse einer NaCl Lösung (18)“

Der Prozess findet in einer so genannten elektrochemischen Zelle statt, wo zwei Elektroden aus einem gut stromleitenden Material in die Elektrolytlösung tauchen. An die Elektroden wird eine Spannung angelegt, die Kathode wird mit dem Minuspol der externen Spannungsquelle verbunden und die Anode mit dem Pluspol.

Nun ist ein geschlossener Stromkreis vorhanden, der aus einem inneren und äußeren Stromkreis besteht. Der äußere Stromkreis besteht aus den Metallen, die als Elektroden verwendet werden und der Ladungstransport erfolgt über Elektronen. Der innere Stromkreis besteht aus dem Elektrolyten und der Ladungstransport geschieht durch die Ionen in der Flüssigkeit. Durch den Stromfluss werden an den Elektrodenoberflächen Ionen abgeschieden oder an die Lösung abgegeben. In jeder elektrochemischen Zelle findet bei der Anode die Oxidation und bei der Kathode die Reduktion statt. In galvanischen Elementen, zum Beispiel einer Batterie, ist es aufgrund der entgegengesetzten Reaktionsrichtung genau umgekehrt (15).

Der Elektrolyt besteht aus Wasser und den gelösten elektrolytischen Ionen, wie Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Chlorid sowie Hydrogenkarbonat (19). Je nach Art der Elektrolytlösung werden unterschiedliche Stoffe abgeschieden. Bei der Elektrolyse von Wasser wird an der Kathode Wasser zu Wasserstoff und Hydroxid Ionen umgewandelt, an der Anode zu Sauerstoff und Protonen. Im Verlauf dieses Prozesses entsteht durch die Produkte an der Kathode lokal ein alkalischer pH-Wert und an der Anode ein saurer pH-Wert. Herrscht zudem eine physiologische Lösung mit Chlorid-Ionen vor, werden zusätzlich hoch oxidative Verbindungen wie HOCl, OCl und ClO<sub>2</sub> freigesetzt. Diese Verbindungen und die pH-Wert Veränderungen sind entscheidend für die elektrochemische Desinfektion von Wasser und der Behandlung des Biofilms.

#### **1.3.4 Anwendungen**

Für die Elektrolyse lassen sich eine Vielzahl von Anwendungen finden, wie die Galvanisierung (Abscheidung metallischer Überzüge auf Gegenstände), Galvanoplastik (Metallplastiken durch Galvanisierung), die Herstellung sehr reinem Kupfers, Polieren mittels Elektrolyse und die Polarographie (elektrochemische Analyse chemischer Elemente und Verbindungen).

Für diese Arbeit relevant ist die elektrochemische Desinfektion von Trinkwasser. Dieses Verfahren wird auch „Anodische Oxidation“ oder „Chlorelektrolyse“ genannt. Diese Methode wird zur Vorbeugung gegen Legionellen, zur Desinfektion von Trinkwasser, Schwimmbeckenwasser und Prozesswasser eingesetzt. Die wichtigste Voraussetzung ist, dass ausreichend Chlor im Wasser vorhanden ist, damit die Elektrolyse ablaufen kann. Ist dies nicht der Fall, kann eine Kochsalzlösung hinzugefügt werden. Anschließend werden

beide Elektroden in die Lösung geführt und eine Klemmspannung angelegt. Durch den Stromfluss (Gleichstrom) entsteht zwischen den Elektroden ein Ionenfluss und anschließend hypochlorige Säure (HClO) und Oxidationsprodukte wie Ozon und OH-Radikale, die Bakterien und organische Verbindungen im Wasser abtöten. Wenn nicht genügend Chlor vorhanden ist oder die hypochlorige Säure wegen ihrer ätzenden Eigenschaften nicht eingesetzt werden soll, reichen bereits die erwähnten Oxidationsprodukte für eine adäquate Desinfektion (20, 21).

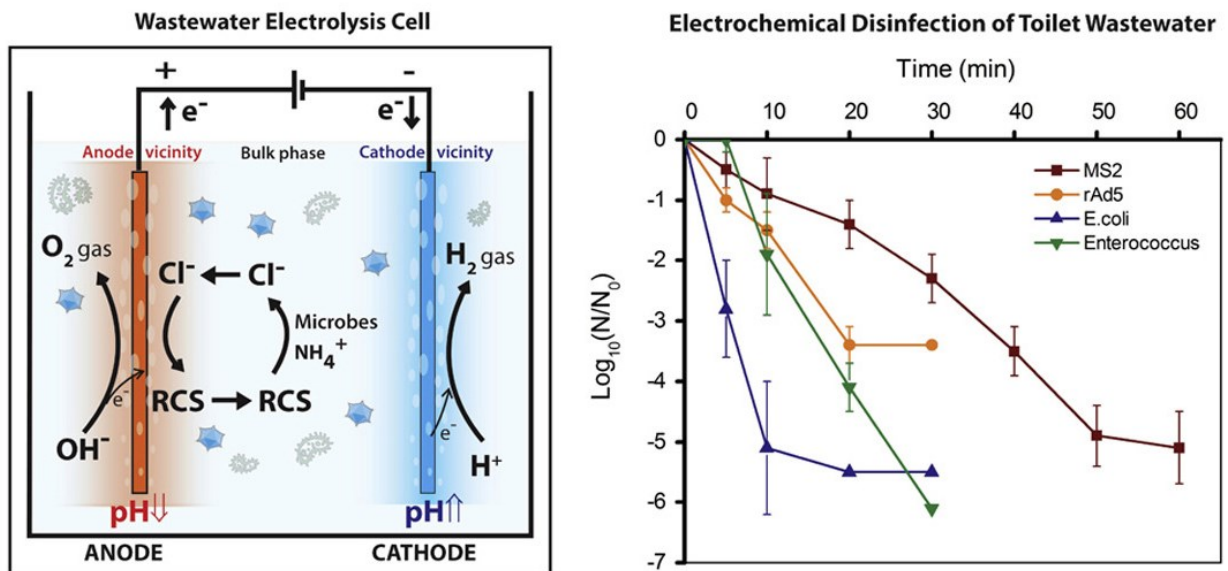


Abbildung 9 „Elektrochemische Wasserdesinfektion (22)“

## 1.4 Wirkmechanismus der elektrochemischen Therapie

Im Rahmen der Forschung an der elektrochemischen Trinkwasserdesinfektion wurde der Mechanismus untersucht, wie die elektrolytische Reaktion den Biofilm aufbrechen und Bakterien eradizieren kann. Im Zuge der Elektrolyse spielen mehrere Prozesse für den Effekt eine Rolle:

- Die **Oxidationsreaktion**, welche den Zelltod induziert. Im Speziellen werden wie bereits erwähnt an den Elektroden unter anderem Hydrogenperoxid, Chlor und Ozon freigesetzt, wenn Sauerstoff vorliegt. Zusammen mit dem elektrischen Strom und dem elektrischen Feld zeigen sie eine synergistische Wirkung gegen die Bakterien.
- Der **oxidative Stress** mit dem Überschuss an ROS (reaktive oxygen species)
- Die **Interaktion** zwischen dem Strom und der negativ geladenen Oberfläche der Bakterien, welche die Adhäsion der Bakterien an Oberflächen und Implantaten unterbinden kann.
- Die **chemisch induzierte Beschädigung** von Zellbestandteilen durch Strom und elektromagnetischen Feldern.
- Die **irreversible Permeabilitätserhöhung**, welche durch den Strom verursacht wird. Als Folge dessen bleibt die Zellmembran intakt, die Zellorganellen gehen jedoch durch die gebildeten Poren verloren. Außerdem können nun die Oxidantien besser in die Zelle penetrieren und diese weiter schädigen.
- **Oxidfilme:** Die meisten Implantate, die in der Orthopädie und Traumatologie verwendet werden, zum Beispiel Titan und chirurgischer Stahl, sind passiviert. Durch die Passivierung werden die Implantate mit einem Oxidfilm (meistens Titanoxid) überzogen, um Korrosion zu verhindern und die Haltbarkeit zu verbessern. Diese Beschichtungen der Implantate besitzen elektrochemische

Eigenschaften, die von der Spannung abhängen und eine Rolle in der Reaktion spielen (22).

Im Zuge der Reaktion zeigen die Reaktionsprodukte sowie der elektrische Strom eine synergistische Wirkung gegen die Bakterien und den Biofilm (23).

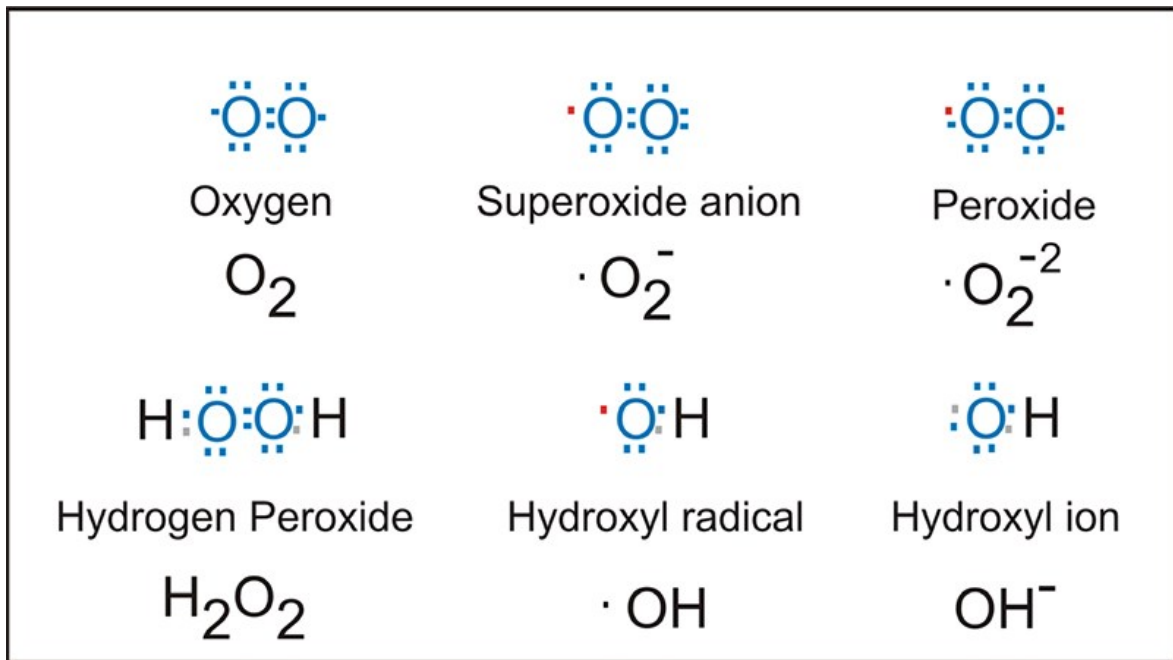


Abbildung 10 „Reaktive Sauerstoffprodukte (24)“

## 1.5 Kathodischer oder anodischer Strom?

In der Publikation von Seok Hoon Hong et al wurde der Einfluss von kathodischem, anodischem und Blockstrom untersucht. Bei den meisten in-vivo Versuchen zum Peri/Implantatinfekt wurde ein kathodischer Strom verwendet.

Bei einem kathodischen Strom in der Elektrolyse fließen die Elektronen von den Elektroden in die Lösung, bei dem anodischen Strom fließen die Elektronen aus der Lösung in die Elektroden. Hier wurde entdeckt, dass bei kathodischen Stromfluss die Ablösung des Bakterienfilms am größten war, jedoch noch alle Bakterien am Leben waren. Der anodische Stromfluss tötete Bakterien ab, aber der Biofilm blieb größtenteils erhalten. Aufgrund des verbliebenen Biofilms auf der Elektrode können sich ohne Schwierigkeiten wieder neue Bakterien ansiedeln.

Als guter Mittelweg wurde der Blockstrom angewendet, also ein Wechsel zwischen kathodischem und anodischem Stromfluss. So konnten beide Vorteile der Methoden kombiniert werden, die Ablösungsfähigkeit und der bakterizide Effekt erzielt werden (25).

## 2 Material und Methoden

Das Ziel der Arbeit ist es, einen Überblick über den Themenkomplex Peri/Implantatinfektion, Biofilm und Stromtherapie zu geben. Im Speziellen soll der Biofilm und dessen elektrochemische Behandlung in ihren biologischen, chemischen, medizinischen und physikalischen Grundlagen erklärt werden und ein Überblick über den momentanen Stand der Forschung im Thema „Behandlung des Peri/Implantatinfekts mit Strom“ mit all den Stärken und Schwächen diese Methode in Form einer Literaturrecherche gegeben werden.

Für die Ausarbeitung der chemischen und physikalischen Grundlagen wurden Lehrbücher, Publikationen und fachbezogene Onlineportale verwendet. Für den Biofilm, Peri/Implantatinfektion und Stromtherapie wurden die neuesten Publikationen sowie zahlreiche Fachzeitschriftartikel verwendet. Diese wurden über verschiedene Portale aufgesucht, unter anderem Pubmed, Researchgate, Ovid und Google Scholar.

Es wurden folgende Begriffe in verschiedenen Kombinationen zur Suche verwendet: Biofilm, Peri/Implantatinfektion Behandlung, periimplantitis treatment with electricity/current/cathodic electrical stimulation/electrochemical disinfection, implant associated infections.

Es gibt drei Publikationen, die sich explizit mit der Behandlung des Peri/Implantatinfekts mit Strom in der Traumatologie befassen, daher wurden zusätzlich drei Publikationen miteinbezogen, welche die Stromtherapie bei Protheseninfekten in der Orthopädie und Zahnmedizin beschreiben. Alle Publikationen sind in den letzten zehn Jahren erschienen, die wichtigsten sind innerhalb der letzten zwei Jahre erschienen. Folglich ist das Thema sehr aktuell.

Die Arbeit soll eine theoretische Basis zu möglichen klinischen Anwendungen geben, da diese Methode bereits in Vitro und in Vivo gute Ergebnisse zeigt, in der Praxis aber noch nicht angewendet wird. Die Stromtherapie eröffnet die Möglichkeit, Neuland in der Peri/Implantat-Therapie zu betreten und das Fach um eine Therapie zu bereichern.

## 3 Ergebnisse – Resultate

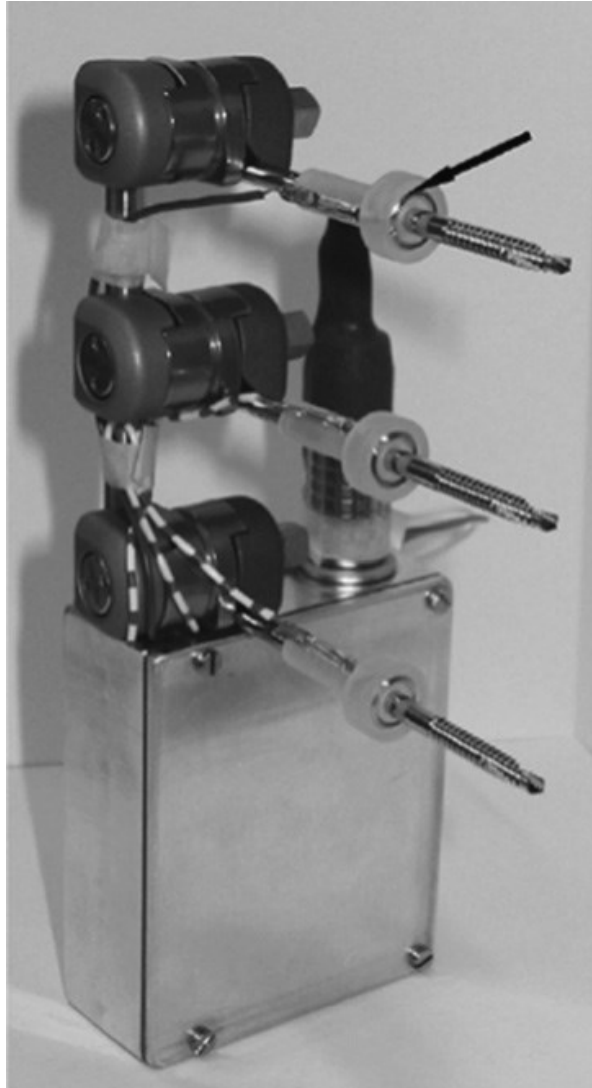
### 3.1 In vivo Ergebnisse

Im Rahmen der Arbeit wurden in Vivo Studien hervorgehoben, da sie mehr Aussagekraft für die praktische Umsetzung besitzen als die in Vitro Versuche. Bei den folgenden Untersuchungen wurden verschiedene Tiermodelle verwendet.

Die erste Studie wurde im Jahr 2007 durchgeführt, mittels Stromtherapie wurde eine Pin Tract Infektion (bei Fixateur externa) behandelt. Diese Behandlungsmethode besitzt in der Traumatologie bei unsachgemäßer Pinpflege eine hohe Infektionsrate. Der externe Fixierrahmen wird hier über Pins (Schanz'sche Schrauben) im Knochen verankert. Aufgrund der permanent offenen Wunden und einer direkten Verbindung in die Markhöhle des Knochens können Keime ungehindert z. B. akute Osteomyelitiden auslösen. In der folgenden Studie wurden neun Ziegen behandelt, welche einen Fixateur externa mit drei Pins in der distalen Tibia erhielten. Die Pins wurden mit *Staphylococcus epidermis* infiziert. Für eine Dauer von 21 Tage wurde die Stromtherapie durchgeführt, bei der Kontrollgruppe wurde keine Therapie angewendet.

Der Aufbau folgt dem elektrochemischen Prinzip. Der Pin aus chirurgischem Stahl des Fixateur externa fungiert als Kathode, auf der Haut am Pin befestigt liegt ein Polycarbonatring, in dem ein Platinring integriert ist. Dieser Ring stellt die Anode dar. Als Energiequelle wurde eine 9-Volt Batterie verwendet. Die Zielstromstärke lag bei 100 Mikroampere, es wurde immer Gleichstrom verwendet.

Im Verlauf der Studie zeigten alle der nichtbehandelten Ziegen eine schwere Osteomyelitis. In der Gruppe, die mit der Stromtherapie behandelt wurde, entwickelte eine von neun Ziegen eine Osteomyelitis, alle anderen zeigten keinerlei Infektionszeichen. Die Inzidenz konnte um bis zu 76% gesenkt werden (14).



*Abbildung 11 „Fixierahmen mit Elektroden und Batterien (14)“*

*Der Pfeil zeigt auf die ringförmige Platinelektrode als Anode, die Pins als Kathoden*

In der Publikation von Del Pozo et al vom Jahr 2009 wurden in einem Hasenmodell angepasste Marknagel-Implantate in die Markhöhle eingesetzt, welche mit Staphylokokkus Epidermis infiziert waren. In dieser Publikation liegt das Augenmerk auf die Behandlung der chronischen Osteomyelitis, daher wurden die Hasen erst nach einer vier Wochen dauernden Infektion behandelt. Die erste Gruppe erhielt keine Behandlung, die zweite Gruppe wurde mit Doxycyclin therapiert und die dritte Gruppe wurde mittels Stromtherapie behandelt. In dieser Studie wurden Stromtherapie und Antibiotika-Therapie mittels Doxycyclin gegenübergestellt. Im Vorfeld dieser Studie wurde der Effekt der Stromtherapie bereits in Vitro nachgewiesen.

In diesem Versuch kam ebenfalls ein elektrochemisches System zum Einsatz. Das Stahlimplantat in der Tibia wurde als Kathode verwendet und als Anode wurde ein Stahldraht um die Tibia gewickelt. Beide Elektroden wurden via Kabel mit einer Energiequelle verbunden, die sich am Rücken der Hasen befand. Als Stromquelle dienten zwei 3-Volt-Lithium-Batterien zusammen mit einem Regulationssystem. Dieses war notwendig, um die Zielstromstärke von 200 Mikroampere zu konstant zu halten. Die Stromtherapie und die Antibiose wurden 21 Tage lang durchgeführt.

Nach der Therapie konnten in der Gruppe mit Antibiose circa 25% der Bakterien eradiziert werden, in der Gruppe mit Stromtherapie circa 75%. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmöglichkeiten. Als Nebenwirkung des Strombehandlung sind auf den Tibiae der Hasen weiße Flecken aufgetreten, eine Histologie zur genauen Abklärung wurde nicht veranlasst (26).

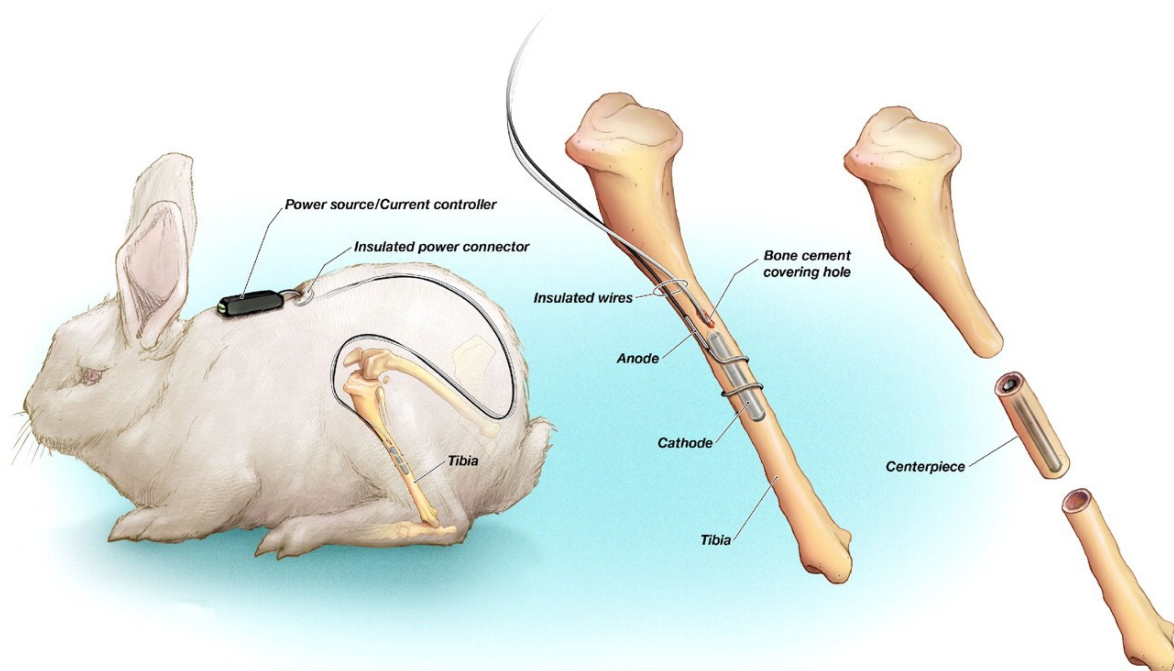


Abbildung 12 „Versuchs-Setting am Hasenmodell (26)“

Copyright: Mayo Foundation for Medical Education and Research. Abgebildet mit Erlaubnis

Die nächste Studie wurde von Gilotra et al im Jahr 2012 durchgeführt. Dieser Versuch wurde im Hasenmodell durchgeführt, deren Wirbelkörper mit Staphylokokkus aureus infiziert wurden. Die Behandlungsmethode umfasste eine einmalige Antibiotikagabe zusammen mit einer Stromtherapie, die als kapazitative Kopplung durchgeführt wurde. Die kapazitative Kopplung beruht auf der Wirkung des elektrischen Stroms alleine, im Gegensatz zur elektrochemischen Methode, wo die chemischen Produkte der Reaktion die wichtigste Rolle spielen. In dieser Publikation konnte die Inzidenzrate der Infektion von 80% in der Kontrollgruppe auf 36% in der behandelten Gruppe gesenkt werden. Im Zuge dieser Stromtherapie wurde nur am Implantat, welches im Wirbel angebracht wurde, ein Behandlungseffekt festgestellt, nicht aber in den Weichteilen. Dort war die Bakterienanzahl gleich wie in der Kontrollgruppe. In dieser Behandlungsmethode ist wie bereits erwähnt nicht der Effekt einer Elektrolyse vorhanden, sondern eher der Effekt des elektrischen Feldes alleine (27).



*Abbildung 13 „ Implantate in L3 und L6 (27)“*

In der Veröffentlichung von Nodzo et al vom Jahr 2015 wurden 23 Ratten Schulterimplantate aus Titan chirurgisch eingesetzt. Diese Implantate wurden mit MRSA-Stämmen infiziert. Im Verlauf der Studie wurden vier Gruppen mit jeweils acht Ratten gebildet. Es wurden acht Ratten mit Strom behandelt, acht Ratten mit Vancomycin, acht Ratten erhielten als Kontrollgruppe keine Behandlung und acht Ratten wurden mit einer Kombination aus Vancomycin und Strom therapiert. Die Versuchsgruppe mit Strombehandlung wurde zweimal täglich eine Stunde lang einem spannungs-kontrollierten kathodischen Stromfluss ausgesetzt, mit einem Behandlungszeitraum von einer Woche. Der Antibiotikagruppe wurde zweimal täglich Vancomycin 150 mg/kg subkutan für eine Woche verabreicht und die Versuchsgruppe mit Kombinationstherapie erhielt beide Therapien eine Woche lang.

Die Spannung betrug -1,8V, das Titan-Implantat wurde als Arbeitselektrode verwendet, die Gegenelektrode (aus Platin) und die Referenzelektrode (aus Silber/Silberchlorid) wurden subkutan eingesetzt. Die Arbeitselektrode und die Gegenelektrode wurden über Platindrähte mit einem Potentiostat verbunden, um das Volt-Level gleichmäßig zu halten. Dieses Instrument ist notwendig, um die Spannung im Zielgebiet zu messen. Bei der Arbeitselektrode wird Sauerstoff reduziert. In Sinne des elektrochemischen Prinzips stellt die Arbeitselektrode die Kathode und die Gegenelektrode die Anode dar.

Nach dem Versuchsdurchlauf wurde bei der Gruppe, welche Strom und Antibiotika erhielt, eine Reduktion der Bakterienanzahl um 99,8% erreicht, beinahe eine komplette Eradikation der Bakterien. In der Gruppe mit der Stromgabe alleine konnte keine wesentliche Reduktion der Bakterienzahl erreicht werden, während in der Vancomycingruppe halb so viel Bakterien abgetötet wurden wie in der Kombinationsgruppe. Zusätzlich wurde die Möglichkeit der Versprödung des Titanimplantats durch die Wasserstofffreisetzung während der Reaktion untersucht, wofür jedoch keine Anzeichen gefunden wurden. Die Knochensubstanz wurde nicht beschädigt. (28).

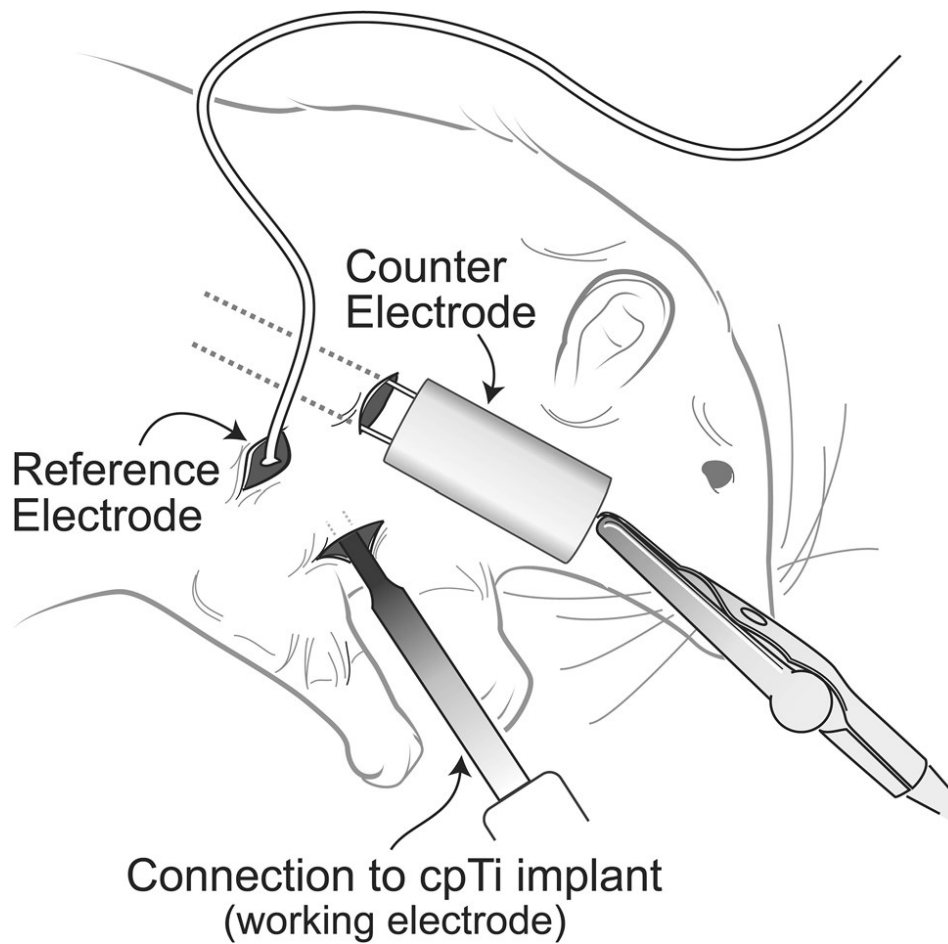


Abbildung 14 „Versuchsaufbau mit dem Drei-Elektroden System (28)“

mit Erlaubnis von Elsevier

Die jüngste Veröffentlichung wurde wiederum von Nodzo et al im Jahr 2016 durchgeführt. Der Versuchsaufbau mit dem Drei-Elektroden-System war der vorangegangenen Publikation ähnlich. Als Kathode wurde das Titanimplantat verwendet, als Anode eine subkutane Gegenelektrode und eine Referenzelektrode zur Messung der Spannung. Der Unterschied zur vorherigen Studie liegt in der Therapie: Das Team untersuchte die Effektivität von verlängerter Vancomycingabe und die Wirksamkeit von einer im Vergleich zu zwei Stromtherapien. Es wurden 20 Ratten mit einem Schulterimplantat aus Titan versehen und mit MRSA infiziert. Nach einer Woche erfolgte die Einteilung in vier Gruppen: Die erste Gruppe erhielt Vancomycin subkutan zweimal täglich, die zweite Gruppe wurde mit Vancomycin zweimal täglich und der einstündigen Stromtherapie

therapiert, die dritte Gruppe erhielt Vancomycin und zwei einstündige Stromtherapien täglich und die vierte Gruppe diente als Kontrollgruppe ohne Behandlung. Therapiert wurden die Gruppen über einen Zeitraum von fünf Wochen. Als Resultat konnte in der Kontrollgruppe keine verringerte Bakterienzahl gefunden werden. Wie bereits in der vorherigen Studie, zeigte sich die Kombination aus Stromtherapie und Vancomycin viel effektiver als die Antibiotikatherapie alleine. Nach fünf Wochen Therapie ist die Bakterienanzahl der Gruppe zwei und drei unter die Nachweisgrenze gefallen. In der Gruppe mit den zwei Stromtherapien konnte keine zusätzliche Verringerung der Bakterienanzahl gemessen werden, möglicherweise wegen der schon unter der Nachweisgrenze gefallen Bakterienanzahl (22).

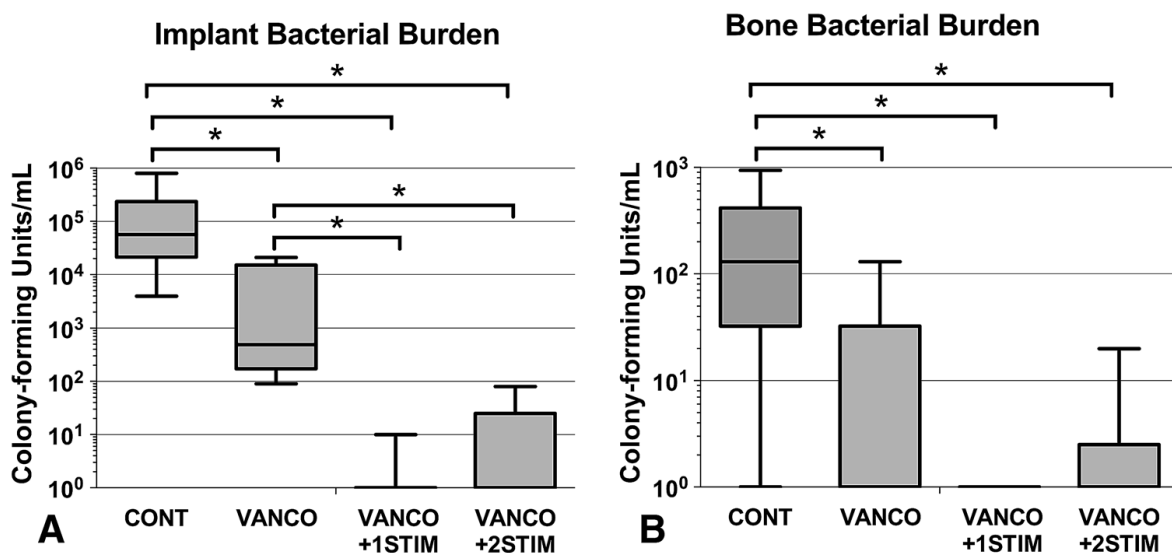


Abbildung 15 „Ergebnisse der verschiedenen Gruppen“ (22)

mit statistisch signifikanten Unterschieden

## 4 Diskussion

Der Peri/Implantatinfekt stellt eine gefürchtete und aufwändig zu therapierende Komplikation in der Traumatologie dar. Bei der Versorgung von Frakturen, insbesondere offener Frakturen können Infektionsraten von bis zu 50% auftreten (2). Der Frühinfekt ist mit 86% Prozent Heilungsquote gut behandelbar, der Spätinfekt besitzt mit 80-90% einen ähnlichen Behandlungserfolg (2, 3, 5). Die Behandlung der chronischen Infektion ist jedoch mit sehr hohen Kosten, Zeitaufwand, Leidensdruck und Schwierigkeiten verbunden. Daher könnte die Stromtherapie als ajuvante Therapie die derzeit klinisch angewandten Therapiemöglichkeiten bereichern.

Alle der durchgeführten in-vivo Studien zeigen bereits sehr gute Behandlungserfolge der elektrochemischen Therapie. Die erste Studie zum Thema von Van der Borden et al vom Jahr 2007 konnte unter Verwendung von Ziegenmodellen die Inzidenz eines Pin-Tract Infektes mittels 100 Mikroampere Stromtherapie für 21 Tage um 76% senken (14).

In der nächsten Studie von 2009 wurde mit Hilfe von Hasenmodellen die Effektivität der Stromtherapie im Vergleich zur Antibiotikatherapie verglichen. Nach der 21 tägigen Therapie ist die Bakterienanzahl bei der Antibiotikagruppe um 25% gesunken, im Gegensatz zur Stromtherapie, welche die Bakterienanzahl um 75% Prozent senkte (26).

Auch andere Verfahren als die elektrochemische Methode können mittels Elektrizität durchgeführt werden. Im Jahr 2012 wurden im Versuchsdurchlauf mit Hasenmodelle behandelt, die durch kapazitiver Kopplung einem elektrischen Feld ausgesetzt wurden. Durch diese Behandlung konnte die Inzidenz eines Infektes um 45% gesenkt werden, hauptsächlich wurde der Effekt durch die Ablösung der Bakterien vom Implantat erzielt (27).

Die beiden jüngsten Publikationen zu dem Thema wurden vom gleichen Team durchgeführt und können signifikante Zahlen aufweisen. In der Studie von 2015 mit Rattenmodellen, denen Schulterimplantate eingesetzt und anschließend antibiotisch und mittels Stromtherapie eine Woche lang behandelt wurden, konnte die Bakterienzahl um 99,8% reduziert werden (28). In der Folgestudie vom Jahr 2016 konnte nach verlängerter Antibiose und Stromtherapie für fünf Wochen die Bakterienanzahl unter die Nachweisgrenze gesenkt werden (22). Die antibiotische Therapie und die Stromtherapie besitzen einen synergistischen Effekt. Der Strom bricht die Struktur des Biofilms auf und

löst die Mikroorganismen vom Implantat, was sie wieder zugänglich für eine Antibiose macht.

Besonders hervorzuheben sind die Auswirkungen der verschiedenen Materialien, wie chirurgischer Stahl oder Titan. Denn diese können ebenso den elektrochemischen Prozess beeinflussen, besonders da sie passiviert (mit einer Oxidschicht überzogen) sind.

In den bisherigen Versuchsansätzen zeigt sich die Methode als eine einfach anzuwendende, kostengünstige, nebenwirkungsarme und effiziente Ergänzung zur Therapie des Peri/Implantatinfektes. In den Studien wurde mit sehr niedriger Spannung und Stromstärke gearbeitet, die für den Menschen nicht schädlich ist. In den beiden Studien von 2015 und 2016 wurden die Knochen histologisch auf etwaige Schäden untersucht. Es konnten keine, durch die Applikation von Strom entstandenen Veränderungen festgestellt werden. Eine Ausnahme bildet der Versuch von 2009, als nach einer 21 Tage andauernden Stromtherapie im Hasenmodelle weiße Flecken auf den Tibiae aufgetreten sind. Zu diesen Veränderungen gab es keine histologischen Untersuchungen.

Schlussfolgernd zeigen die signifikanten Ergebnisse der vorliegenden Veröffentlichungen das Potential der Stromtherapie als Ergänzung zur derzeit üblichen Therapie des Peri/Implantatinfektes. Mit Hilfe der Elektrolyse könnte die Behandlungsdauer gesenkt, die benötigte Antibiose reduziert, komplikationsreiche operative Sanierungen vermieden und der Behandlungserfolg erhöht werden. Weitere Studien sind noch notwendig, um die Stromtherapie im klinischen Alltag zu etablieren.

## 5 Literaturverzeichnis

1. S. Illiger. Infektion; 2015. Available from: URL: <http://www.kort.ovgu.de/Leistungsspektrum/Infektion.html>.
2. Kleber C, Schaser KD, Trampuz A. Complication management of infected osteosynthesis: Therapy algorithm for peri-implant infections. *Chirurg* 2015; 86(10):925–34.
3. Renz N, Hubacher T, Kleber C, Trampuz A. Infektionen nach osteosynthetischer Frakturversorgung. *Schweizerisches Medizin-Forum* 2016; (16(4)):85–91.
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Die 50 häufigsten Operationen der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern; 2014. Available from: URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=44048045&nummer=666&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=18316143](http://www.gbe-bund.de/oowa921install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=44048045&nummer=666&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=18316143).
5. Bühler M. Therapie bei infiziertem Implantat; 2008.
6. Nalini Rao, M.D., FACP, FSHEA, Bruce H. Ziran, M.D., Sandra Arnold, M.D. Osteomyelitis. Available from: URL: <http://www.antimicrobe.org/e12.asp>. Accessed 09, 2016.
7. Ríos-Luna A, Villanueva-Martínez M, Pereiro J, Sánchez-Sotelo J. Ulnar septic pseudoarthrosis. Accessed 09, 2016.
8. Phillips PL, Wolcott RD, Schultz GS. Biofilme einfach erklärt. *Wounds International* Mai 2010; Band 1(Ausgabe 3):1–6.
9. Bill Rawls. Understanding Biofilm and Lyme Disease; 2016. Available from: URL: <https://rawlsmid.com/health-articles/understanding-biofilm>.
10. Juliette Irmer. Der Kampf gegen den Biofilm; 2015. Available from: URL: <http://www.spektrum.de/news/wie-lassen-sich-gefaehrliche-biofilme-im-koerper-verhindern/1329591>.
11. Costerton J. W., Stewart P. Mikrobiologie: Bekämpfung bakterieller Biofilme. *Spektrum der Wissenschaft* 2001; (Band 11):58. Available from: URL: <http://www.spektrum.de/magazin/bekaempfung-bakterieller-biofilme/828110>.

12. Dejea CM, Wick EC, Hechenbleikner EM, White JR, Mark Welch JL, Rossetti BJ et al. Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers; 2014.
13. Holinka J, Windhager R. Management of prosthetic joint infections. *Orthopade* 2016; 45(4):359–74.
14. Van der Borden, Arnout J, Maathuis PGM, Engels E, Rakhorst G, van der Mei, Henny C, Busscher HJ et al. Prevention of pin tract infection in external stainless steel fixator frames using electric current in a goat model. *Biomaterials* 2007; 28(12):2122–6.
15. Elektrolyse I - Grundlagen. Available from: URL: [http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/1/pc/pc\\_07/pc\\_07\\_04/pc\\_07\\_04\\_01.vlu/Page/vsc/de/ch/1/pc/pc\\_07/pc\\_07\\_04/pc\\_07\\_04\\_03.vscml.html](http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/1/pc/pc_07/pc_07_04/pc_07_04_01.vlu/Page/vsc/de/ch/1/pc/pc_07/pc_07_04/pc_07_04_03.vscml.html). Accessed 10, 2016.
16. Ulrich Helmich. Der Oxidations-/Reduktionsbegriff; 2016. Available from: URL: <http://www.u-helmich.de/che/Q1/inhaltsfeld-3-ec/1-Redoxreihe/seiteEC-1-2.html>. Accessed 10, 2016.
17. Bannwarth, Kremer, Schulz. *Basiswissen Physik, Chemie und Biochemie*: Springer Verlag; 2007.
18. Stefan Schuster. Electrolysis of concentrated sodium chloride solution using graphite electrodes. Available from: URL: <https://mind42.com/mindmap/b7803c9d-2688-4933-9a5a-37ea05a708b2?rel=pmb>. Accessed 10, 2016.
19. Elektrolyse. Available from: URL: <http://www.elektronik-kompodium.de/sites/grd/0209102.htm>. Accessed 2, 2017.
20. Menapace H., Staber W., Adam J. *Behandlung und Desinfektion von mikrobiell verunreinigtem Trink- und Brauchwasser mittels Anodischer Oxidation*: Montanuniversität Leoben. Available from: URL: [https://online.unileoben.ac.at/mu\\_online/voe\\_main2.getVollText?pDocumentNr=16529&pCurrPk=18025](https://online.unileoben.ac.at/mu_online/voe_main2.getVollText?pDocumentNr=16529&pCurrPk=18025). Accessed 02, 2017.
21. Elektrolytische Desinfektion - Anodische Oxidation. Available from: URL: [http://www.bosy-online.de/Elektrolytische\\_Desinfektion.htm](http://www.bosy-online.de/Elektrolytische_Desinfektion.htm). Accessed 02, 2017.
22. Nodzo SR, Tobias M, Ahn R, Hansen L, Luke-Marshall NR, Howard C et al. Cathodic Voltage-controlled Electrical Stimulation Plus Prolonged Vancomycin Reduce Bacterial Burden of a Titanium Implant-associated Infection in a Rodent Model. *Clin Orthop Relat Res* 2016; 474(7):1668–75.

23. Drees KP, Abbaszadegan M, Maier RM. Comparative electrochemical inactivation of bacteria and bacteriophage. *Water Research* 2003; 37(10):2291–300.
24. Paul Held. *An Introduction to Reactive Oxygen Species - Measurement of ROS in Cells*; 2014.
25. Seok Hoon Hong, Joonseon Jeong, Soojin Shim, Heekyoung Kang, Sunghoon Kwon, Kyung Hyun Ahn et al. Effect of Electric Currents on Bacterial Detachment and Inactivation. *Biotechnol. Bioeng.* 2007; (100):379–86.
26. Del Pozo JL, Rouse MS, Euba G, Kang C-I, Mandrekar JN, Steckelberg JM et al. The electricidal effect is active in an experimental model of *Staphylococcus epidermidis* chronic foreign body osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(10):4064–8.
27. Gilotra M, Griffith C, Schiavone J, Nimmagadda N, Nouveau J, Ludwig SC. Capacitive coupling reduces instrumentation-related infection in rabbit spines: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470(6):1646–51.
28. Nodzo S, Tobias M, Hansen L, Luke-Marshall NR, Cole R, Wild L et al. Cathodic Electrical Stimulation Combined With Vancomycin Enhances Treatment of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Implant-associated Infections. *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473(9):2856–64.