

Aus der Klinik für Orthopädie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

"Human osteoblast damage after  
antiseptic treatment"

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Pauline Vörös

aus Cottbus

Datum der Promotion: 27.02.2015

## **Inhaltsverzeichnis**

ABSTRACT .....	3
ABSTRAKT .....	4
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....	5
AUSFÜHRLICHE ANTEILSERKLÄRUNG AN DER ERFOLGTEN PUBLIKATION .....	6
AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST (ISI WEB OF KNOWLEDGE <sup>SM</sup> ) .....	7
PUBLIKATION .....	8
LEBENS LAUF .....	14
PUBLIKATIONS LISTE .....	16
DANKSAGUNG .....	17

## **Abstract**

**Purpose.** Antiseptics are a powerful medical agent used for wound treatment and decontamination and have a high potential for defeating joint infections in septic surgery. Both chlorhexidine and polyhexanide are frequently used in clinical practice and have a broad antimicrobial range, but their effect on human osteoblasts has not been sufficiently studied before. Our objective was to investigate the toxic effects of polyhexanide and chlorhexidine on human osteoblasts in vitro for evaluating their clinical applicability in septic surgery.

**Methods.** We isolated and cultivated human osteoblasts in vitro and assayed the toxic effects of chlorhexidine 0.1% and polyhexanide 0.04%, concentrations commonly applied in clinical practice. Toxicity was evaluated by microscopic inspection of cell morphology, trypan blue staining, evaluation of vital cell counts and determination of LDH-release.

**Results.** Damaged cell structure could be shown by microscopy. Both antiseptics promoted LDH activity after incubation with osteoblasts. The evaluation of vital osteoblasts showed a significant decrease of vital cells.

**Conclusions.** Both antiseptics induced significant cell death of osteoblasts at exposure optimum. Thus we recommend a cautious use of polyhexanide and chlorhexidine in septic surgery to avoid severe osteoblast toxicity.

## Abstrakt

**Hintergrund.** Antiseptika sind hochpotente Agenzien, die in der Wundbehandlung und Dekontamination zur Anwendung kommen und besitzen ein großes Potential für die Verwendung in der septischen Chirurgie zur Prävention und Therapie von Gelenkinfektionen. Sowohl Chlorhexidin als auch Polyhexanid werden im klinischen Alltag vielfach verwendet und besitzen ein breites antimikrobielles Spektrum. Die Auswirkungen dieser Substanzen auf humane Osteoblasten wurden bisher nicht hinreichend erforscht. In der vorliegenden Studie untersuchten wir die toxischen Effekte von Chlorhexidin und Polyhexanid auf humane Osteoblasten *in vitro*, um Rückschlüsse auf die Toxizität der antiseptischen Substanzen im klinischen Einsatz zu ziehen und deren Verwendung in der septischen Chirurgie besser evaluieren zu können.

**Methoden.** Humane Osteoblasten wurden aus intraoperativ gewonnenem Gewebe von Patienten mit Kniegelenksarthrose isoliert und *in vitro* kultiviert. Chlorhexidin 0,1% und Polyhexanid 0,04% wurden in klinisch üblichen Konzentrationen für Einwirkzeiten von 1, 5 und 10 Minuten appliziert. Die toxischen Effekte wurden anschließend evaluiert mittels mikroskopischer Analyse der Zellstruktur, sowie durch die Bestimmung von LDH-Aktivität und vitaler Zellzahl.

**Ergebnisse.** Mikroskopische Veränderungen der Zellstruktur konnten nachgewiesen werden, ebenso wie eine signifikante Abnahme von vitalen Zellen und einem Anstieg der LDH-Ausschüttung aus humanen Osteoblasten nach Antiseptikabehandlung.

**Fazit.** Sowohl Chlorhexidin 0,1%, als auch Polyhexanid 0,04% zeigten signifikante toxische Effekte auf humane Osteoblasten *in vitro* am jeweiligen Expositionsoptimum. Wir empfehlen daher eine achtsame Verwendung von Chlorhexidin und Polyhexanid in der septischen Chirurgie unter sorgfältiger Abwägung von Indikation, antiseptischem Potential, Toxizität und Einwirkzeit.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Pauline Vörös, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Human osteoblast damage after antiseptic treatment" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

19.11.2013

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## **Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation**

### Publikation :

Vörös P, Dobrindt O, Perka C, Windisch C, Matziolis G, Röhner E

### **Human osteoblast damage after antiseptic treatment.**

International Orthopaedics, 2013 Sep 28

### Beitrag im Einzelnen:

*Konzept & Fragestellung & Studiendesign:* Entwicklung und Erarbeitung in Absprache mit Dr. E. Röhner und Prof. G. Matziolis.

*Intraoperative Gewinnung von Patientenmaterial:* Dr. E. Röhner, Dr. O. Dobrindt und Prof. G. Matziolis.

*Aufbereitung von Patientenmaterial:* Selbständig in Kooperation mit Dr. E. Röhner

*Durchführung von Experimenten:* Selbständig in Kooperation mit Dr. E. Röhner

*Statistische Analyse, Grafiken, Bilder und Auswertung der Ergebnisse:* Selbständig in Kooperation mit Dr. E. Röhner

*Erstellen der Publikation:* Selbständig in Kooperation mit Dr. E. Röhner, Dr. O. Dobrindt, Dr. C. Windisch, Prof. C. Perka und Prof. G. Matziolis.

Unterschrift der Doktorandin

---

# Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>)

19.11.13

JCR-Web 4.5 Journal Summary List

ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>

Journal Citation Reports<sup>®</sup>



2012 JCR Science Edition

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories ORTHOPEDICS** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Journals 1 - 20 (of 65)

Navigation icons: Home, Previous, Next, Page 1, Page 2, Page 3, Page 4, Next, End

Page 1 of 4

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data <sup>1</sup>						Eigenfactor <sup>®</sup> Metrics <sup>2</sup>	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor <sup>®</sup> Score	Article Influence <sup>®</sup> Score
<input type="checkbox"/>	1	<a href="#">AM J SPORT MED</a>	0363-5465	18067	4.439	4.937	0.582	318	7.7	0.03777	1.562
<input type="checkbox"/>	2	<a href="#">OSTEOARTH. CARTILAGE</a>	1063-4584	8166	4.262	4.248	0.576	198	5.7	0.02227	1.285
<input type="checkbox"/>	3	<a href="#">J BONE JOINT SURG AM</a>	0021-9355	34843	3.234	4.176	0.382	272	>10.0	0.02096	0.632
<input type="checkbox"/>	4	<a href="#">SPINE J</a>	1529-9430	3547	3.220	3.335	0.866	134	4.6	0.01363	1.233
<input type="checkbox"/>	5	<a href="#">ARTHROSCOPY</a>	0749-8063	10247	3.103	3.511	0.671	222	7.2	0.02142	1.094
<input type="checkbox"/>	6	<a href="#">J ORTHOP SPORT PHYS</a>	0190-6011	3792	2.947	3.439	0.495	93	7.8	0.00684	0.955
<input type="checkbox"/>	7	<a href="#">J ORTHOP RES</a>	0736-0266	11439	2.875	3.336	0.544	281	8.4	0.02150	1.046
<input type="checkbox"/>	8	<a href="#">CLIN ORTHOP RELAT R</a>	0009-921X	30998	2.787	2.917	0.415	422	>10.0	0.03692	1.013
<input type="checkbox"/>	9	<a href="#">PHYS THER</a>	0031-9023	7611	2.778	3.360	0.586	116	>10.0	0.01115	1.004
<input type="checkbox"/>	10	<a href="#">ACTA ORTHOP</a>	1745-3674	6772	2.736	2.789	0.288	111	>10.0	0.01113	0.997
<input type="checkbox"/>	11	<a href="#">J BONE JOINT SURG BR</a>	0301-620X	18505	2.735	3.376	0.296	311	>10.0	0.00964	0.383
<input checked="" type="checkbox"/>	12	<a href="#">KNEE SURG SPORT TRA</a>	0942-2056	5580	2.676	2.569	0.367	354	4.9	0.01670	0.752
<input type="checkbox"/>	13	<a href="#">J AM ACAD ORTHOP SUR</a>	1067-151X	2804	2.455	2.881	0.186	102	6.6	0.00841	1.125
<input checked="" type="checkbox"/>	14	<a href="#">INT ORTHOP</a>	0341-2695	4072	2.319	2.265	0.512	367	4.7	0.01233	0.701
<input type="checkbox"/>	14	<a href="#">J SHOULDER ELB SURG</a>	1058-2746	5817	2.319	2.746	0.302	285	6.8	0.01287	0.798
<input type="checkbox"/>	16	<a href="#">J PHYSIOTHER</a>	1836-9553	120	2.255	2.298	0.333	24	2.0	0.00043	0.528
<input type="checkbox"/>	17	<a href="#">INJURY</a>	0020-1383	7389	2.174	2.470	0.332	367	6.7	0.01638	0.715
<input type="checkbox"/>	18	<a href="#">SPINE</a>	0362-2436	34698	2.159	3.000	0.406	557	9.9	0.04847	0.910
<input type="checkbox"/>	19	<a href="#">EUR SPINE J</a>	0940-6719	7009	2.133	2.542	0.329	313	5.7	0.02152	0.856
<input type="checkbox"/>	20	<a href="#">J ARTHROPLASTY</a>	0883-5403	8390	2.110	2.608	0.318	321	7.7	0.01827	0.845

## Publikation

Vörös P, Dobrindt O, Perka C, Matziolis G, Röhner E. **Human osteoblast damage after antiseptic treatment.** Int Orthop 2014 Jan;38(1):177-82.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00264-013-2107-y>











## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Publikationsliste

Vörös P, Dobrindt O, Perka C, Matziolis G, Röhner E. Human osteoblast damage after antiseptic treatment. Int Orthop 2014 Jan;38(1):177-82.

Röhner E, Hoff P, Gaber T, Lang A, Vörös P, Buttgereit F, Perka C, Windisch C, Matziolis, G. Cytokine Expression in Human Osteoblasts After Antiseptic Treatment: A Comparative Study Between Polyhexanide and Chlorhexidine. J Invest Surg. 2014, Aug 5 [Epub ahead of print; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25093465>]

Zippelius T, Hoburg A, Preininger B, Vörös P, Perka C, Matziolis G, Röhner E. Effects of indigo carmine on human chondrocytes in vitro. Open Orthop J. 2013;7:8-11.

## **Danksagung**

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Georg Matziolis, herzlich danken für die gemeinsame Erarbeitung und Überlassung des Themas und für die hervorragende Betreuung der Promotion. Sein wissenschaftlicher Forschergeist und seine Kreativität sind eine Inspiration für mich.

Ich danke der medizinischen Klinik für Orthopädie mit ihrem Direktor Prof. Carsten Perka für die Möglichkeit in seinem Institut zu promovieren, Patientenmaterial zu gewinnen und in seinem Labor zu arbeiten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Eric Röhner für die herausragend gute Betreuung und Zusammenarbeit, für seine Begeisterung und die Einführung in die experimentelle Arbeit und insbesondere dafür, dass er mir jederzeit mit gutem Rat und Zuversicht zur Seite stand und mich unterstützte.

Mit ganzem Herzen danke ich meiner Familie für die liebevolle, uneingeschränkte Unterstützung, für die Geduld und Zuversicht und ganz besonders dafür, dass wir gemeinsam so viel möglich machen können.