

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie
Virologie und Hygiene
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

**Einfluss von Desinfektion und mechanischer Beanspruchung von
Dreiwegehähnen auf die Dichtigkeit gegenüber Mikroorganismen**

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

vorgelegt der medizinischen Fakultät der
Universität Rostock

von

Tobias Hans Conrad
geb. am 15.05.1985 in Bad Saarow

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger, MBA

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Andreas Podbielski Universitätsmedizin Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Steffen Engelhart Universitätsklinikum Bonn
3. Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Niels Grabow Universitätsmedizin Rostock

Jahr der Einreichung 2023
Jahr der Verteidigung 2024

Inhalt

1	Einleitung.....	5
2	Material und Methoden.....	13
2.1	Verwendete Mikroorganismen.....	13
2.2	Verwendete Dreiwegehähne.....	14
2.3	Verwendete Desinfektionsmittel.....	16
2.4	Chemikalien.....	17
2.5	Nährmedien und Puffer.....	17
2.6	Laborgeräte und Materialien.....	18
2.7	Erstellung von Gefrierkulturen der Mikroorganismen und Bestimmung der jeweiligen Konzentrationen.....	19
2.7.1	Herstellung der Gefrierkulturen.....	19
2.7.2	Konzentrationsbestimmung der Gefrierkulturen.....	19
2.7.3	Herstellung der Keimsuspension zur Inokulation der Dreiwegehähne	20
2.7.4	Überprüfung der Zielkonzentrationen.....	20
2.8	Versuchsaufbau.....	21
2.8.1	Ermittlung der Füllvolumina der Dreiwegehähne.....	22
2.8.2	Exposition der Dreiwegehähne mit Desinfektionsmittel.....	23
2.8.3	Belastung der Dreiwegehähne durch Desinfektion und mechanischen Stress.....	24
2.8.4	Vorbereiten der Kunststoffbecher für die Überprüfung einer Translokation von Erregern.....	25
2.8.5	Vorbereitung der Sterilbank für die Inokulation der Erregersuspension in die Dreiwegehähne.....	25
2.8.6	Inokulation der Dreiwegehähne mit der Erregersuspension.....	26
2.8.7	Inkubation der Becher mit den Dreiwegehähnen.....	27
2.8.8	Überprüfung des BHI Mediums in den Bechern auf Kontamination mit Mikroorganismen.....	28
2.8.9	Kontrolle der Sterilität beim Arbeiten.....	28
2.8.10	Kontrolle auf Translokation von Mikroorganismen an unbehandelten Dreiwegehähnen.....	28
2.8.11	Kontrolle der Vitalität der Mikroorganismen.....	29
2.8.12	Grafische Übersicht des Versuchsaufbau mit einer Einwirkzeit der Dreiwegehähne von 24 Stunden.....	30

2.8.13	Graphische Übersicht des Versuchsaufbaus mit anschließender Kontrolle auf Vitalität der eingebrachten Mikroorganismen.....	30
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Exposition der Dreiwegehähne gegenüber chemischem Stress.....	31
3.1.1	Dreiwegehahn blau® der Firma Fresenius Kabi®.....	31
3.1.2	Ergebnisse der Versuche mit dem Dreiwegehahn Discofix® der Firma Braun®.....	32
3.1.3	Ergebnisse der Versuche mit dem Dreiwegehahn DiscofixC® der Firma Braun®.....	33
3.1.4	Ergebnisse der Versuche mit dem Dreiwegehahn Connecta® der Firma Becton- Dickenson®.....	34
3.2	Ergebnisse der Versuche bei der Kombination von Chemischen und Mechanischem Stress.....	36
3.3	Ergebnisse der Kontrollen auf Translokation von Mikroorganismen an unbehandelten Dreiwegehähnen.....	37
3.4	Ergebnisse der Kontrolle auf Vitalität der Mikroorganismen.....	37
4	Diskussion.....	42
5	Zusammenfassung.....	54
6	Literaturverzeichnis.....	56
7	Eidesstattliche Versicherung.....	65
8	Lebenslauf.....	66
9	Danksagung.....	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Verwendete Dreiwegehähne.....	15
Abbildung 2:	Gläser mit Desinfektionsmittel und darin befindlichen Dreiwegehähnen.....	23
Abbildung 3:	Dreiwegehahn DiscofixC® mit konnektierter 10ml Spitze an einem der beiden weiblichen Luer Anschlüsse.....	25
Abbildung 4:	Für einen Versuch vorbereitete Sterilbank.....	26
Abbildung 5:	Mit Erregersuspension gefüllte Dreiwegehähne im sterilen BHI Medium.....	27

Abbildung 6:	Becher gefüllt mit BHI Medium und ein mit Erregersuspension gefüllter Dreiwegehahn mit geöffneten weiblichen Luer-Anschlüssen.....	29
---------------------	--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verwendete Mikroorganismen.....	13
Tabelle 2:	Verwendete Dreiwegehähne.....	14
Tabelle 3:	Nutzungsverteilung der Dreiwegehähne in den befragten Kliniken.....	15
Tabelle 4:	Verwendete Desinfektionsmittel.....	16
Tabelle 5:	Volumina der verwendeten Dreiwegehähne.....	23
Tabelle 6:	Ergebnisse mit dem Dreiwegehahn blau® der Firma Fresenius Kabi®..	32
Tabelle 7:	Ergebnisse mit dem Dreiwegehahn Discofix® der Firma Braun® ..	33
Tabelle 8:	Ergebnisse mit dem Dreiwegehahn DiscofixC® der Firma Braun® ..	34
Tabelle 9:	Ergebnisse mit dem Dreiwegehahn Connecta® der Firma Becton-Dickenson® ..	35
Tabelle 10:	Ergebnisse der Versuche bei der Kombination von chemischem und mechanischem Stress.....	36
Tabelle 11:	Ergebnisse des kulturellen Nachweises von <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> und <i>Candida albicans</i> nach Desinfektion der Dreiwegehähne blau® der Firma Fresenius Kabi® ..	38
Tabelle 12:	Ergebnisse des kulturellen Nachweises von <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> und <i>Candida albicans</i> nach Desinfektion der Dreiwegehähne Discofix® der Firma Braun® ..	39
Tabelle 13:	Ergebnisse des kulturellen Nachweises von <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> und <i>Candida albicans</i> nach Desinfektion der Dreiwegehähne DiscofixC® der Firma Braun® ..	40

Tabelle 14:	Ergebnisse des kulturellen Nachweises von <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> und <i>Candida albicans</i> nach Desinfektion der Dreiwegehähne Connecta® der Firma Becton- Dickenson®41
--------------------	--

1 Einleitung

Nosokomiale Infektionen sind eine große Herausforderung in der modernen Medizin, denn sie erhöhen die Morbidität und Mortalität von Patienten und gehören zu den häufigsten Komplikationen eines Krankenhausaufenthaltes (Geffers et al. 2008). Die Klassifikation einer Infektion als nosokomial erfolgt mittels der Zeitdauer von der Aufnahme eines Patienten in das Krankenhaus bis zum Auftreten der ersten Symptome der Infektion. Eine Infektion wird als nosokomial bezeichnet, wenn der Infektionstag (= Tag mit dem ersten Symptom) frühestens der Tag 3 des Krankenhausaufenthaltes ist. Dabei gilt der Aufnahmetag in das Krankenhaus als Tag 1 und der Tag mit dem ersten (spezifischen oder unspezifischen) Infektionszeichen als Infektionstag (KISS_Definitionen (06/2017)).

Die nosokomialen Infektionen teilt man in exogene und endogene Infektionen ein.

Exogen bedeutet, dass die Erreger aus der Umgebung, der unbelebten Umwelt, aber auch von Keimträgern stammen. Endogen beschreibt, dass die Quelle der Infektion die körpereigene Flora ist. Dabei unterliegt diese Abgrenzung einer gewissen Willkür – in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer stationärer Patienten wird deren Körperoberfläche kontinuierlich zunehmend mit Keimen aus der Krankenhausumgebung besiedelt, so dass eine bei Beginn der Behandlung exogene Infektion bei Eintritt nach mittlerer oder längerer Behandlungsdauer zu einer endogenen Infektion wird.

Häufige nosokomiale Infektionen sind Wund- und Harnwegsinfektionen sowie die Pneumonie (Kampf und Kramer 2004).

Zu den typischen Device-assoziierten Infektionen zählen Infektionen bei liegenden Harnwegskathetern, Tubus-assoziiert bei invasiver Beatmung sowie peripheren bzw. zentralvenösen Gefäßkathetern.

Die Katheter-assoziierten Infektionen werden entsprechend der zugrunde liegenden Pathomechanismen in drei Gruppen eingeteilt.

- In die erste Gruppe fällt die Infektion durch extraluminäre Kolonisation. Das bedeutet, dass die Mikroorganismen an der, häufig unzureichend desinfizierten, Insertionsstelle des Katheters die physiologische Hautbarriere durchdringen und entlang der Außenseite des Katheters wachsend die Blutbahn erreichen. Dieser Pathomechanismus ist gerade zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes der häufigste.
- Der zweite Pathomechanismus gewinnt mit zunehmender Dauer der Hospitalisierung an Bedeutung. Das ist die intraluminäre Kolonisation. Dabei handelt es sich um die mikrobielle Besiedlung der Innenseite des Katheters. Diese Mikroorganismen werden

zum Beispiel im Rahmen der Manipulationen am Katheteransatzstück durch wiederholte Konnektion und Dekonnektion von Spritzen, Infusionsleitungen oder Dreiwegehähnen in die Lumina eingebracht. Auch kontaminierte Infusionslösungen sowie physikalische Schäden an den Infusionssystemen können als Ursache von intraluminären Besiedlungen der Venenkatheter in Betracht kommen. (Bhakdi et al, 2012; Soi et al. 2016).

- Der dritte Pathomechanismus, der zur Besiedlung von Mikroorganismen auf Kathetern führt, ist die hämatogene Streuung ausgehend von einem katheterfernen Infektionsherd. Der hier dargestellte Pathomechanismus spielt zahlenmäßig im Vergleich zu den oben genannten eine untergeordnete Rolle (Adal und Farr 1996).

Häufige Keime, die mit Katheter-assoziierten Infektionen in Verbindung gebracht werden sind *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* sp., *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida* sp..

Gleichmaßen bei der extra- und intraluminären Kolonisation spielen Koagulase negative Staphylokokken (KNS), hier führend *Staphylococcus epidermidis*, die Hauptrolle (Mermel et al. 1991). Diese Sachlage wird durch die besonders ausgeprägte Fähigkeit der KNS zur Biofilmbildung bedingt. Für die Bakterien lohnt es sich, in Biofilmen zu wachsen, weil diese für die darin enthaltenen Keime eine Puffer- bzw. Reservoirfunktion bzgl. von Schad- und Nährstoffen aufweisen, den geschützten Austausch von Signalstoffen und genetischer Information ermöglichen und schließlich Schutz vor der unspezifischen und spezifischen Wirtsabwehr sowie vor Antibiotika bieten.

Die häufigsten Quellen für KNS sind die Hautflora des Patienten und die Hände des Personals sowie Infusionen (Argemi et al. 2019).

Die wirkungsvollsten Handlungsweisen die Zahl der Katheter-assoziierten Infektionen und damit auch die Zahl der nosokomialen Infektionen zu senken, sind dem Begriff der hygienischen Prävention zuzuordnen.

Die hygienische Prävention umfasst alle Aktivitäten mit dem Ziel, Erkrankungen zu vermeiden, zu verzögern oder weniger wahrscheinlich zu machen (Robert Koch-Institut (RKI)).

Die Prävention von Krankenhausinfektionen erfolgt auf verschiedenen Ebenen. Eine dieser Ebenen ist die Surveillance. Dieser Begriff umfasst die Aufzeichnung von nosokomialen Infektionen und deren Bewertung mit nachfolgender Einführung und/oder Anpassung von

geeigneten Präventionsmaßnahmen. Mit dieser Art der Überwachung kann das Auftreten von nosokomialen Infektionen prospektiv reduziert werden (Geubbels, Eveline L P E et al. 2006). Auf nationaler Ebene wird diese Überwachung durch das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) standardisiert. An diesem Erfassungssystem beteiligen sich aktuell über 800 deutsche Krankenhäuser.

Eine weitere Ebene sind Maßnahmen zur Unterbrechung von Infektionsketten (z.B. Händehygiene, Isolierungs- und Desinfektionsmaßnahmen) (Robert Koch-Institut (RKI)). Bereits seit einiger Zeit ist bekannt, dass die richtig angewendete hygienische Händedesinfektion den wichtigsten Beitrag zur Reduzierung von nosokomialen Infektionen leistet (Sax et al. 2007; Pittet et al. 2004; Doebbeling et al. 1992).

In der Literatur finden sich Studien, in denen ein direkter Zusammenhang zwischen einer verbesserten Compliance bei der Händehygiene und einem verminderten Auftreten an Katheter-assoziierten Infektionen nachgewiesen werden konnte (Zingg und Pittet 2009; Rosenthal et al. 2005; Pittet et al. 2000).

Weitere Präventionsebenen sind unter anderem die Anwendung von optimierten Behandlungs- und Pflorgetechniken, ein sachgerechter Umgang mit Parenteralia (Arzneimittel), ein kontrollierter und adäquater (rationaler) perioperativer und therapeutischer Antibiotikaeinsatz, die sachgerechte Aufbereitung von Medizinprodukten sowie die kontinuierliche Schulung (insbesondere auch unter Berücksichtigung neuer Mitarbeiter/innen) und arbeitsmedizinische Betreuung des qualifizierten Personals.

Die Häufigkeit von Katheter-assoziierten Infektionen ist abhängig vom Kathetertyp, der Anwendungsdauer („Liegedauer“), vom Anlageort (Zingg et al. 2009) und von patientenspezifischen Risikofaktoren (Chopra et al. 2013; Garnacho-Montero et al. 2008; Gastmeier et al. 2007). Daraus folgen verschiedene spezifische Möglichkeiten Katheter-assoziierte Infektionen zu vermeiden.

Eine Möglichkeit ist die Wahl der richtigen Insertionsstelle. Bregenzler et al. 1998 konnten nachweisen, dass das Legen einer peripheren Venenverweilkanüle am Unterarm mit einem größeren Infektionsrisiko behaftet ist als am Handrücken. Auch bei zentralen Gefäßkathetern macht die Insertionsstelle einen Unterschied in Bezug auf die Häufigkeit Katheter-assoziiertes Infektionen. So konnte gezeigt werden, dass die Anlage eines zentralvenösen Katheters in die Vena subclavia im Vergleich zu Zugängen in die Vena femoralis oder Vena jugularis mit

einem verminderten Auftreten von Katheter-assoziierten Infektionen verbunden ist (Parianti et al. 2015).

Ein weiterer Ansatzpunkt im Rahmen der Prävention ist die Schulung des medizinischen Personals. Eine Studie aus dem Jahr 2000 hat gezeigt, dass durch gezielte Schulung des Personals ein signifikanter Rückgang von Katheter-assoziierten Infektionen zu erwarten ist (Sherertz et al. 2000). Der aus dieser Erkenntnis abgeleitete Einsatz von speziellen Katheterteams, wie er in den USA praktiziert wird, ist in Deutschland derzeit nicht üblich.

Das strikte aseptische Vorgehen beim Legen von zentralen Venenkathetern führt ebenfalls zu einer verminderten Infektionsrate und ist somit ebenfalls ein Bestandteil der Prävention (Hu et al. 2004). Ein striktes aseptisches Vorgehen beinhaltet das Tragen von sterilen Handschuhen und Kitteln sowie die Nutzung eines sterilen Lochtuchs (Smith und Nolan 2013; Safdar et al. 2013; Zingg und Pittet 2009). Durch die konsequente Umsetzung des aseptischen Vorgehens bei der Anlage eines zentralen Venenkatheters konnte in einigen Studien die Rate von Katheter-assoziierten Infektionen signifikant gesenkt werden (Zingg et al. 2014; Lee et al. 2008).

In der Literatur finden sich auch verschiedene Studien zu dem Thema antiseptisch oder antibiotisch imprägnierter zentralvenöser Katheter, welche die Frage aufgeworfen haben, ob solch imprägnierte Katheter effektiv die Rate Katheter-assoziiierter Infektionen senken können (Lai et al. 2016). Dazu wurden Katheter mit einer Silbersulfadiazin/Chlorhexidin-Beschichtung an der Innenseite (Darouiche et al. 1999) sowie später mit einer Chlorhexidin-Beschichtung der gesamten Katheterinnenseite einschließlich Konnektoranschluss und der Katheteraußenseite zusätzlich mit Silbersulfadiazin genutzt (Wang et al. 2010). Da die in der Literatur vorhandenen Daten in Bezug auf den Nutzen von speziellen antimikrobiell beschichteten Kathetern bisher nicht eindeutig sind, gibt es aktuell keine generelle Empfehlung solch imprägnierte Katheter im Rahmen der Prävention von Katheter-assoziierten Infektionen einzusetzen (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) 2017).

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Prävention Katheter-assoziiierter Infektionen ist die korrekt durchgeführte hygienische Katheterpflege. Dazu gehören regelmäßige Kontrollen von

Verbänden, der Kathetereintrittsstelle sowie die Minimierung von Konnektionsvorgängen an den Katheteransatzstücken (Sitges-Serra 1999).

Die frühzeitige Entfernung von Kathetern ist eine weitere Möglichkeit Katheter-assoziierte Infektionen zu vermeiden (Marschall et al. 2014; Loveday et al. 2014; O'Grady et al. 2011; Huang et al. 2011). Konkret ist in der täglichen Visite die Frage zu stellen, ob die Indikation für einen Gefäßzugang, unabhängig ob zentral oder peripher, weiterhin gegeben ist. Hilfreich kann dabei ein Signalzeichen zu dieser Prüfung in der (elektronischen) Patientenkurve sein (Seguin et al. 2010).

Die gestörte Integrität des Verbandes durch Ablösung oder Durchfeuchtung ist als Risikofaktor für die Ausbildung von Katheter-assoziierten Infektionen von Bedeutung (Timsit et al. 2012). Daher kommt auch dem Verbandsmaterial sowie dem korrekten Vorgehen und der Antisepsis beim Verbandswechsel eine wichtige infektionspräventive Bedeutung zu (M. Dettenkofer et al. 2006).

Bei den Verbänden werden nicht antiseptische von antiseptischen Verbänden unterschieden. Nicht antiseptisch wirksame Verbände können differenziert werden in klassische sterile Gazepflaster und semipermeable Folienverbände. Zwischen diesen Varianten besteht bei sachgerechter Anwendung kein Unterschied in Bezug auf das Risiko einer Katheter-assoziierten Infektion, die von der Eintrittsstelle des Katheters ausgeht (Gillies et al. 2003).

Nach derzeitigem Kenntnisstand (Marschall et al. 2014; O'Grady et al. 2011) sollten Gaze- und Pflasterverbände mindestens alle 72h und transparente semipermeable Folienverbände alle 7 Tage gewechselt werden (Timsit et al. 2009; Vokurka et al. 2009; Laura et al. 2000).

Bei Letzteren sind nach dem Medizinproduktrecht die Angaben der Hersteller maßgeblich.

Die Vermehrung von Bakterien an der Katheterinsertionsstelle ist ein Risikofaktor für Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektionen (Mermel 2011). Deshalb wird empfohlen, die lokale „Keimlast“ mithilfe einer antiseptischen Behandlung der Eintrittsstelle bei jedem Verbandswechsel zu reduzieren (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) 2017).

Auf die Insertionsstelle aufgebrauchte antibiotikahaltige Salben, welche im Rahmen antiseptischer Verbände aufgebracht wurden, besitzen eine unsichere präventive Wirksamkeit (O'Grady et al. 2011). Sie sind wegen des Risikos der Resistenzentwicklung sowie der Schaffung eines feuchten Milieus, bei gleichzeitig nur eingeschränktem Wirkspektrum, abzulehnen (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) 2017).

Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des Robert-Koch-Instituts empfiehlt aktuell analog zur Katheterinsertion auch bei jedem Verbandswechsel eine Hautantiseptik mit alkoholbasierten Formulierungen durchzuführen.

Aktuelle Guidelines empfehlen eine Desinfektion von Katheteransatzstücken und Dreiwegehähnen vor jeder Nutzung. Diese Empfehlung wird durch hohe externe Kontaminationsraten (bzw. durch das Risiko einer Kontamination von Katheteransatzstücken und Dreiwegehähnen) begründet (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) 2017).

Auch die Desinfektion der Umgebung des Patienten gehört im weiteren Sinne zur Katheterpflege. Desinfektion bedeutet eine Abtötung von Infektionserregern in einem Ausmaß, dass deren Übertragung in Infektions-relevanten Mengen verhindert wird. In der Praxis hat man sich darauf geeinigt, dass eine Reduktion der Keimzahl auf dem Objekt um mindestens 5 log-Stufen typischerweise zum genannten Ziel hinreichend ist (Rutala und Weber 2016).

In der 2002 erschienenen und zum Beginn der Arbeit gültigen Empfehlung des Robert Koch Institutes zur Prävention von Katheter-assoziierten Infektionen gab es keine eindeutige Stellungnahme zur Desinfektion von Dreiwegehähnen. Dort hieß es: "Da Inkompatibilitäten zwischen Desinfektionsmittel und Kathetermaterial bestehen können, die ihrerseits ein Risiko für Materialschäden darstellen, ist eine Aussage zur Desinfektion des Ansatzes/Dreiwegehahnes derzeit nicht möglich" (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) 2002).

Dreiwegehähne sind ein wichtiger Bestandteil in der heutigen Medizin. Im Rahmen der modernen Infusionstherapie sind sie das Bindeglied zwischen Infusionsleitung und Gefäßkatheter. Sie ermöglichen die parallele Gabe von verschiedenen Medikamenten. Die Präsenz in der heutigen Medizin verdeutlicht der Verbrauch von Dreiwegehähnen der Sana Kliniken AG (nach eigenen Angaben im Jahr 2022): rund 6,5 Millionen Stück.

Je nach Hersteller und Anwendungsgebieten bestehen Dreiwegehähne aus unterschiedlichen Materialien. In den Kliniken der Rhön-Klinikum AG werden auf den Intensivstationen, den Intermediate Care Stationen, den Operationssälen und den Stationen, auf denen Chemotherapeutika intravenös verabreicht werden, der Dreiwegehahn DiscifixC[®] der Firma

Braun® eingesetzt. Dieser besitzt laut Herstellerangaben eine Arzneimittelresistenz, insbesondere beim Einsatz von Chemotherapeutika und ist weniger anfällig für „Haarisse“. Auf peripheren Stationen wird dagegen der Dreiwegehahn Discofix® der Firma Braun® eingesetzt, welcher keine spezielle Arzneimittelresistenz besitzt.

Beide Hähne sind Gegenstand dieser Arbeit.

Der TÜV Süd wies in einer Untersuchung im April 2004 (technische Berichtsnummer 70052924-D) im Auftrag der Firma Braun® nach, dass es beim Dreiwegehahn blau® der Firma Fresenius Kabi® aus Polysulfon und bei dem Dreiwegehahn Connecta® der Firma Becton Dickenson® aus Polykarbonat in Verbindung mit 2-Propanol haltigen Desinfektionsmitteln zu Spannungsrisskorrosion kam.

Diese Hähne sind ebenfalls Gegenstand dieser Arbeit.

Viele der in Deutschland verwendeten Dreiwegehähne bestehen zu einem Großteil aus Polysulfon, Polyamid und Polykarbonat.

Polysulfon (PSU) gehört zur Gruppe der hochtemperaturbeständigen amorphen Kunststoffe.

Polysulfon besitzt eine hohe Chemikalienbeständigkeit, bei bestimmten Lösungsmitteln treten aber Spannungsrisse auf. Es ist unbeständig gegen Ketone, Aromaten, chlorierte Kohlenwasserstoffe und polare Lösungsmittel.

Dreiwegehähne enthalten nach Herstellerangaben unter anderem auch Diethylhexylphtalat (DHEP), dieses dient als sogenannter Weichmacher.

Es ist allgemein bekannt, dass diese Weichmacher durch Alkohole, wie sie in den meisten Hautantiseptika verwendet werden, herausgelöst werden und dass der Kunststoff dadurch an Elastizität verliert und mit der Zeit spröde wird.

Sollte es dabei zu Spannungsrissen kommen, besteht die Gefahr der Translokation von Mikroorganismen und damit einer verbundenen intraluminären Übertragung in den Patienten (Bhakdi et al. 2012).

Dreiwegehähne können auch Ausgangspunkt einer Infektion sein. 2008 konnte in einer Arbeit gezeigt werden, dass es während einer Allgemeinanästhesie zu Übertragung von potentiell pathogenen bakteriellen Organismen zwischen einem Anästhesiegerät und Dreiwegehähnen kam (Loftus et al. 2008). Die Autoren begründeten diese Übertragung mit einer ungenügenden Händehygiene.

Cole et al. 2015 untersuchten in ihrer Arbeit 300 Dreiwegehähne nach der Verwendung zur Allgemeinanästhesie auf das Vorhandensein von Mikroorganismen. An 54 Dreiwegehähnen konnte er verschiedene Mikroorganismen nachweisen. Die Konzentration der

Mikroorganismen in den Toträumen der Dreiwegehähne war um das 100- fache erhöht, wenn zur Narkoseeinleitung das eiweißhaltige Hypnotikum Propofol verwendet wurde. Er begründete diesen Anstieg damit, dass das eiweißhaltige Propofol das Wachstum von Bakterien in Dreiwegehähnen begünstige. Die Schlussfolgerung dieser Arbeit war, dass Dreiwegehähne nach dem Einsatz während einer Allgemeinanästhesie mit Propofol sofort ausgetauscht werden sollten, um das Risiko einer Katheter-assoziierten Infektionen im Verlauf zu verringern.

Es stellt sich die Frage, ob Dreiwegehähne regelmäßig mit Desinfektionsmitteln besprüht werden sollten,

um das Risiko einer eventuell auftretenden Besiedlung von potentiell pathogenen Mikroorganismen zu reduzieren, oder ob man damit das Risiko einer Katheter-assoziierten Infektion durch das Erzeugen von Spannungsrissen erhöht.

Ziel dieser Untersuchung war es, verschiedene Arten von Dreiwegehähnen unterschiedlich lange mit verschiedenen Desinfektionsmitteln zu desinfizieren und mechanisch zu belasten, um eventuell auftretende Spannungsrisse und eine damit mögliche Translokation von Mikroorganismen nachzuweisen.

Der besondere Versuchsaufbau zur Testung der Desinfektionsmittel und der mechanischen Beanspruchung wird im folgenden Kapitel beschrieben.

2 Material und Methoden

2.1 Verwendete Mikroorganismen

In Tabelle 1 sind die verwendeten Mikroorganismen, deren Charakteristika, Vorkommen und Herkunft/Referenz aufgeführt.

Tab. 1: Mikroorganismen

Stamm	Kurzcharakteristik/Vorkommen	Herkunft/Referenz
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	fakultativ anaerob, gram-positiv, kokkenförmig, Koagulase-negativ, Teil der physiologischen Haut-/Schleimhautflora, häufig an „Plastikinfektionen“ und nosokomialen Infektionen beteiligt	ATCC 12228
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	präferentiell aerob, gram-negativ, stäbchenförmig, bzgl. des Metabolismus „Nonfermenter“, Vorkommen im Wasser, häufig an nosokomialen Infektionen beteiligt	ATCC 27853
<i>Escherichia coli</i>	fakultativ anaerob, gram-negativ, stäbchenförmig, Teil der physiologischen Darmflora, Erreger von Infektionen der Harnwege und intestinaler Infektionen, häufiger Erreger nosokomialer Infektionen	ATCC 25922
<i>Candida albicans</i>	Präferentiell aerob, Sprosspilz (Hefe) bei Gesunden Bestandteil der oralen, gastrointestinalen, vaginalen Flora, wichtigster Erreger opportunistischer Sprosspilzinfektionen bei immunologisch kompromittierten Personen	ATCC 10231

2.2 Verwendete Dreiwegehähne

Erhebung der am häufigsten verwendeten Dreiwegehähne in Deutschland

Um die am häufigsten verwendeten Dreiwegehähne zu ermitteln, wurden Universitätskliniken und die privaten Krankenhausbetreiber Helios und Sana zu den verwendeten Dreiwegehähnen telefonisch befragt. Nachfolgende Tabelle stellt die befragten Krankenhäuser und die verwendeten Hähne dar.

Tab. 2 Nutzungsverteilung der Dreiwegehähne in den befragten Kliniken

Klinik/ Betreiber	Hersteller	Name
Universitätsklinikum München	Braun	Discofix
Universität Hamburg	Braun	Discofix
Universitätsklinikum Dresden	Braun	Discofix
Universitätsklinikum Jena	Braun	Discofix
Medizinische Hochschule Hannover	Braun	Discofix
Universitätsklinikum Giessen	Braun	Discofix
Universitätsklinikum Lübeck	Braun	Discofix
Universitätsmedizin Rostock	Braun	Discofix
Universitätsklinikum Heidelberg	Becton Dickinson	Connecta
Universitätsklinikum Mainz	Becton Dickinson	Connecta
Universitätsklinikum Magdeburg	Fresenius Kabi	Dreiwegehahn blau
Universitätsklinikum Essen	Becton Dickinson	Connecta

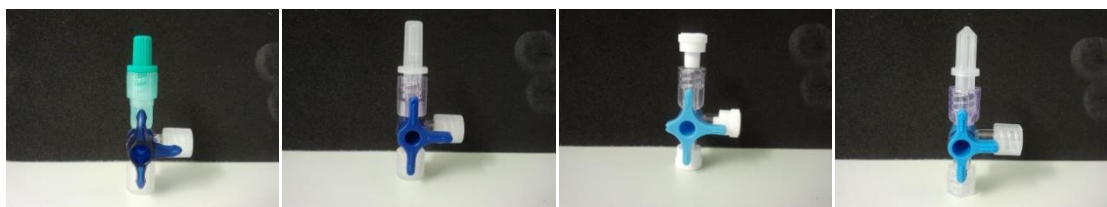
Universitätsklinikum Homburg	Becton Dickinson Braun	Connecta Discofix
Universitätsmedizin Berlin (Charité)	Braun	Discofix
Helios	Fresenius Kabi	Dreiwegehahn blau
Sana	Braun	Discofix

Diese am häufigsten verwendeten Dreiwegehähne wurden in die Untersuchung dieser Arbeit eingeschlossen. Zusätzlich wurde der Dreiwegehahn Discofix C® der Firma Braun als einziger arzneimittelbeständiger Dreiwegehahn ausgewählt.

In Tabelle 3 sind die verwendeten Dreiwegehähne nach Namen, Hersteller und Material aufgelistet.

Tab. 3: in dieser Arbeit verwendete Dreiwegehähne

Name	Hersteller	Material
Discofix®	Braun®	Polyamid
Discofix C®	Braun®	Polyamid
Connecta®	Becton Dickenson®	Polykarbonat
Dreiwegehahn blau®	Fresenius Kabi®	Polysulfon



Discofix C®

Discofix®

Connecta®

Dreiwegehahn blau®

Abb. 1 Ansicht der in dieser Arbeit verwendeten Dreiwegehähne

2.3 Verwendete Desinfektionsmittel

In Tabelle 4 sind die in dieser Arbeit verwendeten Desinfektionsmittel dargestellt. Es wurde bei der Zusammenstellung darauf geachtet, dass es sich um Desinfektionsmittel handelt, die zur lokalen Hautdesinfektion geeignet sind und sich in der Zusammensetzung ihrer Inhaltsstoffe unterscheiden.

Tab.4 Desinfektionsmittel

Name	Hersteller	Arzneilich Wirksame Inhaltsstoffe
Cutasept®(farblos)	Bode Chemie®	Ethanol 99 % 85 g
Octeniderm®(farblos)	Schülke®	Octenidinhydrochlorid 0,1 g 1-Propanol 30,0 g 2-Propanol 45,0 g
Kodan®(farblos)	Schülke®	2-Propanol 45,0g 1-Propanol 10,0g Biphenyl-2-ol 0,20 g Wasserstoffperoxid-Lösung 30 %
SoftaseptN®(farblos)	Braun®	Ethanol (100%) 74,1 g 2-Propanol 10,0 g

2.4 Chemikalien

Die Chemikalien wurden von folgenden Firmen/Einrichtungen bezogen:

Aqua dest.	Universitätsapotheke, Rostock, D
BHI Medium	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, D
NaCl	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, D
Na ₂ HPO ₄	Merck KG, Darmstadt, D
KH ₂ PO ₄	Merck KG, Darmstadt, D
KCl	Merck KG, Darmstadt, D
Technischer Agar	Oxoid, Wesel, D

2.5 Nährmedien und Puffer

Brain Heart Infusion Medium (BHI)

29,6 g BHI Medium wurden auf 800 ml mit Aqua dest. aufgefüllt, in Lösung gebracht und anschließend bei 121 °C autoklaviert.

Brain Heart Infusion Medium Agar

29,6 g BHI Medium wurden mit 12 g technischem Agar auf 800 ml mit Aqua dest. aufgefüllt, in Lösung gebracht und bei 121 °C autoklaviert. Im Folgenden wurde die Lösung auf 50 °C abgekühlt und anschließend in Petrischalen gefüllt.

10x PBS (phosphate buffered saline, 400 ml)

32 g	NaCl	1,37 M
0,8 g	KCl	0,027 M
0,96 g	KH ₂ PO ₄	0,015 M
5,76 g	Na ₂ HPO ₄	0,079 M

Die o.g. Chemikalien wurden in 300 ml Aqua dest. gelöst. Der pH-Wert wurde auf 7,4 eingestellt und mit Aqua dest. auf 400 ml aufgefüllt. Der Puffer wurde bei 121 °C

autoklaviert. Zur Herstellung einer 1x PBS-Lösung wurde 10x PBS 1:10 in Wasser (Aqua dest.) verdünnt, der pH-Wert auf 7,4 eingestellt und der Puffer ebenfalls autoklaviert.

2.6 Laborgeräte und Materialien

Brutschrank, HeraCell	Heraeus, Hamburg, D
Brutschrank Typ B6060	Heraeus, Hamburg, D
Combi-Stopper- Verschlusskonus	Braun Melsungen AG, D
CRYOTUBE™ Vialis 1,8 ml	Thermo Scientific, Roskilde, DK
Eppendorfgefäße (1,5 ml)	Eppendorf, Hamburg, D
Erlenmeyerkolben	Schott, Mainz, D
Foliodrape®, Abdecktücher 50 cm x 50cm	Hartmann, Heidenheim, D
Gefrierschrank -80 °C Typ Herafreeze	Heraeus, Hamburg, D
Glas mit Schraubverschluss 720ml	Schott, Mainz, D
Glasperlen 2 mm Durchmesser	Carl-Roth GmbH + Co., Karlsruhe, D
Kühlzentrifuge Typ 5417R	Eppendorf, Hamburg, D
Laborflaschen Duran (500 ml, 1000 ml)	Schott, Mainz, D
Microlance Kanüle G20	Becton und Dickinson, USA
Mikrotiterplatte 6er	Eppendorf, Hamburg, D
Multistepper Pipette, „Multipette plus“	Eppendorf, Hamburg, D
Multistepper Spitzen (5 ml)	Eppendorf, Hamburg, D
Petrischalen, steril 92x16 mm	Sarstedt, Nümbrecht, D
pH-Meter MP220	Denver Instrument GmbH, Göttingen, D
pH-Meter inoLab® □ pH720	WTW GmbH, Weilheim, D
Pipetten (10, 100, 200, 1000 µl)	Greiner, Frickenhausen, D
Pipettenspitzen (10, 100, 1000 µl)	Greiner, Frickenhausen, D
Pipettierhilfe „Finnpipette“	Thermo Scientific, Schwerte, D
Pipetten (5,10,25 ml)	Greiner, Frickenhausen, D
Plastikbecher mit Schraubdeckel 100ml	Sarstedt, Nümbrecht, D
Sicherheitswerkbank Typ antair	BSK Telstar, USA
Sicherheitswerkbank Arone Typ FC-640	Safelab Systems LTD, England
Spritzen 1ml OmnifixF	Braun Melsungen AG
Sterile Handschuhe Gr. 8	<u>Cardinal Health</u> USA
Sterile Pinzette anatomisch	Hartmann, Heidenheim, D

Vortex-Genie Touch Mixer
Zentrifugalröhrchen 20ml, 50ml

Scientific Industries, Bohemia, USA
Greiner Bio-One, AUT

2.7 Herstellung von Gefrierkulturen der Mikroorganismen und Bestimmung der jeweiligen Konzentrationen

2.7.1 Herstellung der Gefrierkulturen

Die verwendeten Mikroorganismen wurden langfristig als Gefrierkulturen gelagert. In Vorbereitung des Einfrierprozesses wurde für jeden Mikroorganismus eine Übernachtskultur (37 °C, 5 % CO₂, 12 h) in 20ml BHI Medium angesetzt.

Am nächsten Tag wurden aus jeder Übernachtskultur 2ml entnommen und in 40ml BHI, jeweils separat für jeden Mikroorganismus, angesetzt und für 6 Stunden bei 37 °C, 5 % CO₂ bebrütet.

Anschließend wurden die Mikroorganismen bei 4000 U/min, 4 °C und 10 min zentrifugiert. Der Überstand wurde abgenommen und es erfolgten zwei Waschschrte mit gekühltem 1xPBS-Puffer. Nach jedem Schritt wurde zentrifugiert (4000 U/min, 4 °C und 10 min).

Das Sediment aus den Hauptkulturröhrchen wurde nach dem zweiten Waschschrte in 7 ml gekühltem PBS resuspendiert. Dann wurden 2 ml gekühltes Glycerin hinzugegeben. Anschließend wurde mit der Multistepper Pipette 1000µl Zellsuspension in je ein CRYOTUBE™ aliquotiert. Das Einfrieren erfolgte im Tiefkühlschrnk bei -80 °C.

2.7.2 Konzentrationsbestimmung der Gefrierkulturen

Zur Konzentrationsbestimmung der eingefrorenen, aliquotierten Stämme wurden 3 CRYOTUBE™ von jedem Erreger nach 3-tägiger Konservierung im Gefrierschrnk entnommen, die Konzentration mittels serieller Verdünnungsreihen bestimmt und der Mittelwert gebildet.

Zur Keimzahlbestimmung wurden jeweils 900 µl PBS je Verdünnungsschritt in Eppendorf-Gefäße vorgelegt. Aus der Ausgangssuspension bzw. der nächsthöheren Verdünnung wurden 100 µl entnommen und in das mit PBS gefüllte Eppendorf-Gefäß überführt. Von den hergestellten Verdünnungen wurden je 100 µl auf BHI Agar ausplattiert und für 24 h bei 37 °C inkubiert.

Es wurde besonders darauf geachtet, dass kein zusätzliches Flüssigkeitsvolumen mit der Außenseite der Pipettenspitze hinzugefügt wurde. Auch wurde jede Suspension stets gründlich gemischt, bevor mit einer neuen Pipettenspitze ein weiterer Verdünnungsschritt hergestellt wurde.

2.7.3 Herstellung der Keimsuspension zur Inokulation der Dreivegehähne

Die Einstellung auf die Zielkonzentration erfolgte unmittelbar vor der Inokulation am Versuchstag. Dazu wurden die Gefrierkulturen aus dem Gefrierschrank (-80 °C) entnommen und bei Raumtemperatur langsam aufgetaut.

Die zur Inokulation bestimmte Zielkonzentration von 1×10^6 CFU/ ml für jeden Erreger wurde durch eine serielle Verdünnungsreihe erstellt. Es wurden 4000 µl der Zielkonzentration hergestellt.

Danach wurde eine Mischsuspension aller vier Mikroorganismen erstellt, indem von der eingestellten Zielkonzentration 3000 µl entnommen und in ein 20ml Zentrifugälöhrchen überführt wurden.

2.7.4 Überprüfung der Zielkonzentrationen

Von den Verdünnungsstufen wurden jeweils 100µl entnommen und auf BHI Agar Platten gegeben und mittels Glasperlentechnik gleichmäßig verteilt.

Bei der Glasperlentechnik wurden auf die BHI Agar Platten zehn bis fünfzehn sterile Glasperlen mit einem Durchmesser von 2 mm aufgebracht. Danach wurden die Platten mit 100 µl der einzelnen Verdünnungsstufen beimpft. Nach dem Verschließen der Petrischale wurden die Glasperlen durch eine rotierende Bewegung der Petrischale gleichmäßig auf dem Agar verteilt und sorgten somit für eine gleichmäßige Benetzung des BHI Agar mit der Suspension. Anschließend wurden die Kugeln mittels steriler Pinzette entfernt.

Die Platten wurden 24h im Brutschrank bei 36 °C und 5% CO₂ bebrütet. Anschließend wurden die Kolonien makroskopisch ausgezählt.

2.8 Versuchsaufbau

Bei dem Versuch wurden Dreiwegehähne gegenüber verschiedenen Desinfektionsmitteln über einen unterschiedlich langen Zeitraum exponiert.

Nach Ablauf der Expositionszeit wurden die Hähne entnommen, getrocknet und unter sterilen Kautelen mit der oben im Text beschriebenen Suspension der Mikroorganismen gefüllt.

Es sollte untersucht werden, ob es durch die Exposition mit Desinfektionsmittel und mechanischem Stress zu Veränderungen der Materialeigenschaften der Dreiwegehähne kommt, wobei gegebenenfalls Mikrorisse entstehen könnten, die konsekutiv eine Translokation der Keime ermöglichen könnten.

Im konkreten Fall wurde untersucht, ob es zu einer Translokation der Keime von der Innenseite des Dreiwegehahns nach außen kommt. Dieses Setting wurde gewählt, da eine Translokation von der Außenseite in das Innere des Dreiwegehahns, wie sie unter Normalbedingungen stattfindet, im Versuchsaufbau deutlich aufwändiger und fehlerträchtiger darstellbar ist. Das Problem liegt in der Benetzung des Dreiwegehahns mit Desinfektionsmittel von außen. Vor einer Exposition gegenüber den Testkeimen müssen etwaig vorhandene Desinfektionsmittel-Rückstände an der Außenseite des Dreiwegehahns komplett entfernt werden, was aufgrund der verwinkelten Geometrie der Hähne kaum möglich ist bzw. bei einer Reinigung mit besonderem Nachdruck das hohe Risiko des Eintrags von Umgebungskeimen birgt. Die verbliebenen Desinfektionsmittelreste können das Wachstum und das Translokationsvermögen der Mikroorganismen soweit negativ beeinflussen, dass es zu keiner Translokation kommt, obwohl Mikrorisse potentiell auftraten.

Für den gewählten Versuchsaufbau können die mit Keimsuspension gefüllten Hähne von außen desinfiziert werden, ohne dass ein komplettes Absterben der Keime selbst bei vorhandenen Mikrorissen zu befürchten wäre – die dabei in den Hahn eindringenden geringen

Mengen an Desinfektionsmittel reichen nicht aus, um alle im Inneren des Hahns vorhandenen Keime abzutöten.

Für die besondere Prüfung der Kombination aus Exposition gegenüber Desinfektionsmitteln und mechanischer Beanspruchung wurden die Hähne direkt nach der Entnahme aus der sterilen Werksverpackung über unterschiedliche Zeiträume in die Desinfektionsmittel eingelegt, intermittierend aus dem Desinfektionsmittelbad entnommen und an den Anschlussstellen unter Alltags-typischen Druck wiederholt mit Spritzen konnektiert. Die Befüllung der von Desinfektionsmittel durch Verdunstung befreiten Hähne mit Keimsuspension erfolgte dann nach dem Ende der mechanischen Testserie.

Zum Nachweis etwaiger Keim-gängiger Haarrisse wurden die mit Keim-Suspension gefüllten Dreiwegehähne nach der Exposition gegenüber den Desinfektionsmitteln und dem Verdunsten der Mittel von der Oberfläche der Hähne in ein steriles, flüssiges Nährmedium gegeben und anschließend bebrütet, so dass eine Translokation durch eine Trübung des den Dreiwegehahn umspülenden Nährmediums sichtbar würde.

2.8.1 Ermittlung der Füllvolumina der Dreiwegehähne

Die Ermittlung der Volumina erfolgte auf 2 Arten. Zum einen (soweit vorhanden) aufgrund der Herstellerangaben, zum anderen durch praktische Ermittlung des Füllvolumens. Dazu wurden die Hähne leer gewogen und nach dem kompletten Füllen mit Aqua. dest. erneut gewogen.

Aus der Gewichts Differenz wurde das Volumen errechnet. Es wurde davon ausgegangen, dass 1g Aqua. dest. 1 ml Volumen entspricht.

Tabelle 5 gibt die einzelnen Volumina wieder.

Aufgrund der uneinheitlichen Volumina der unterschiedlichen Hähne wurde ein Standard-Inokulationsvolumen von 0,2 ml definiert. Ein etwas geringeres Füllvolumen als das tatsächlich vorhandene Totraumvolumen wurde gewählt, um eine Kontamination der Außenseite der Hähne durch überlaufende Suspension zu vermeiden.

Tab.5 Volumina der Dreiwegehähne

Bezeichnung der Dreiwegehahns	Volumen in ml
Discofix C®	0,26
Discofix®	0,28
Connecta®	0,22 (Herstellerangabe)
Dreiwegehahn blau	0,3

2.8.2 Exposition der Dreiwegehähne gegenüber Desinfektionsmitteln

Es wurden in 720ml Schraubgläser, welche zuvor bei 121°C autoklaviert wurden, 200ml Desinfektionsmittel unter der Sicherheitswerkbank mit Hilfe einer Pipettierhilfe gegeben. Jedes Glas wurde mit einer Sorte Desinfektionsmittel gefüllt.

Unter sterilen Kautelen wurden 7 Dreiwegehähne aus ihrer Verpackung entnommen und in jeweils ein Glas mit Desinfektionsmittel überführt. Die Gläser wurden verschlossen und erst nach den verschiedenen Einwirkzeiten von 6 Stunden, 24 Stunden und 28 Tagen geöffnet. Die Gläser wurden bei Raumtemperatur gelagert.

Abbildung 2 zeigt beispielhaft Gläser mit Desinfektionsmittel und darin befindlichen Dreiwegehähnen.



Abb.2 Gläser mit Desinfektionsmittel und darin befindlichen Dreiwegehähnen

2.8.3 Belastung der Dreiwegehähne durch Desinfektion und mechanischen Stress

Für die Versuchsreihe, bei der die Dreiwegehähne sowohl desinfiziert als auch mechanischer Belastung ausgesetzt waren, wurde sich primär für die Dreiwegehähne entschieden, welche für 24 Stunden dem Desinfektionsmittel ausgesetzt waren.

Da sich in dieser Versuchsreihe kein Hinweis auf eine Translokation der Mikroorganismen zeigte (siehe Kapitel 3.2), wurde von einer Untersuchung mit Belastung durch mechanischen Stress bei geringerer kontinuierlicher Desinfektionszeit abgesehen. Auch die Dreiwegehähne, welche 28 Tage dem jeweiligen Desinfektionsmittel ausgesetzt waren, wurden nicht mechanisch belastet, da im klinischen Alltag kein Dreiwegehahn eine so lange Zeit am Patienten Anwendung findet.

Die Dreiwegehähne wurden, wie oben beschrieben, 24 Stunden dem jeweiligen Desinfektionsmittel ausgesetzt. Nach Ablauf der 24 Stunden wurden die Dreiwegehähne mit einer sterilen anatomischen Pinzette aus den Gläsern entnommen und unter der Sicherheitswerkbank mechanisch belastet. Die Belastung erfolgte durch die Konnektion und Dekonnektion einer sterilen, leeren 10 ml Spritze an den weiblichen Luer-Anschlüssen.

Nach dem Anlegen steriler Handschuhe wurde der Dreiwegehahn mit einer Hand festgehalten und mit der anderen Hand wurde die Spritze aufgesetzt. An jeden der beiden weiblichen Luer Anschlüsse wurde die Spritze 10 mal aufgesetzt, nach jeder Dekonnektion wurde der Verschlusskonus auf den Anschluss gedreht und vor jeder Konnektion wieder abgedreht.

Die mechanische Belastung wurde durch zwei Personen durchgeführt, welche sich in Geschlecht und körperlicher Konstitution unterschieden. Die durchführenden Personen waren im Umgang mit Spritzen an Dreiwegehähnen erfahren.

Dann wurden die Dreiwegehähne wieder für 24 Stunden dem Desinfektionsmittel ausgesetzt. Dieser Vorgang wurde an vier aufeinander folgenden Tagen wiederholt. Somit wurden die Dreiwegehähne vor der Inokulation mit der Erregersuspension 80mal mit einer 10 ml Spritze konnektiert.

Die Abbildung 3 zeigt am Dreiwegehahn DiscofixC® die Konnektion mit einer 10ml Spitze an einem der beiden weiblichen Luer-Anschlüsse.



Abb.3 Dreivegehahn DiscofixC® mit konnektierter 10ml Spitze an einem der beiden weiblichen Luer-Anschlüsse

2.8.4 Vorbereiten der Kunststoffbecher für die Überprüfung einer Translokation von Erregern

Am Versuchstag wurden sterile 100 ml Kunststoffbecher mit Schraubverschluss der Firma Sarstedt unter der mikrobiologischen Sicherheitswerkbank aus ihrer Verpackung entnommen und mit jeweils 75ml sterilem BHI Medium gefüllt und wieder verschlossen.

2.8.5 Vorbereitung der Sicherheitswerkbank für die Inokulation der Erregersuspension in die Dreivegehähne

Für die Inokulation der Dreivegehähne wurden alle sich in der Sicherheitswerkbank befindlichen Gerätschaften entfernt. Die gesamte Sicherheitswerkbank wurde mit dem Flächendesinfektionsmittel Bacillol® der Firma Bode Chemie ausgewischt. Nach der Einwirkzeit von 15 Sekunden, wurde die Arbeitsfläche mit einem sterilen Abdecktuch abgedeckt.

Für die Durchführung der Inokulation wurden folgende Gegenstände unter die Sicherheitswerkbank verbracht: sechs 100 ml Becher der Firmer Sarstedt, gefüllt mit 75ml sterilem BHI Medium, ein Behältnis zum Abwurf von Kanülen und Einmalspritzen, eine sterile anatomische Pinzette und eine Mikrotiterplatte in der sich in 2 Vertiefungen die auf die Zielkonzentration eingestellte Erregersuspension befand.

Es wurden sechs Combi-Stopper-Verschlusskoni, zehn Einmalkanülen der Größe 20 G, fünf 1ml Einmalspritzen aus ihren Verpackungen entnommen und in sterilem Zustand auf das sterile Abdecktuch verbracht.

Unter der Sicherheitswerkbank erfolgte das Öffnen der verschlossenen Kunststoffbecher, sowie das Entfernen der Schraubverschlüsse von den Gläsern mit dem Desinfektionsmittel und den darin exponierten Dreivegehähnen.

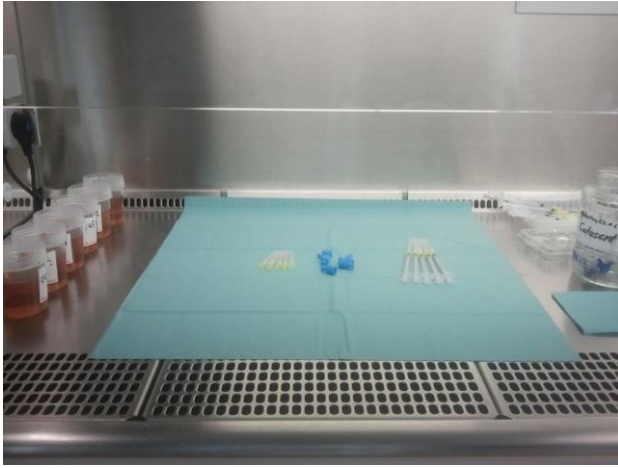


Abb.4 Für einen Versuch vorbereitete Sicherheitswerkbank

2.8.6 Inokulation der Dreiwegehähne mit der Erregersuspension

Nachdem eine chirurgische Händedesinfektion bis zu den Ellenbogen mit AHD 2000® durchgeführt wurde, erfolgte das Anziehen steriler Einmalhandschuhe.

Mit der oben erwähnten Pinzette wurden die Dreiwegehähne aus dem Desinfektionsmittel entnommen und auf das sterile Abdecktuch gelegt.

Es wurden die vom Hersteller aufgesetzten Verschlüsse am männlichen Anschluss des Luerlocks-Systems des Dreiwegehahns entfernt. Dann wurden die Kanülen mit den Spritzen konnektiert und mit jeder Spritze 200µl der oben erwähnten Suspension aufgezogen. Bei diesem Vorgang wurde der Spritzenstempel vorsichtig vorgeschoben und wieder zurückgezogen, um eine homogene Verteilung der Mikroorganismen in den Spritzen zu erreichen.

Nach Aufziehen der Spritze wurde die kontaminierte Kanüle abgeworfen und eine neue sterile Kanüle auf die Spritze aufgesetzt und auf das sterile Abdecktuch abgelegt. Dieser Vorgang wurde mit allen Spitzen wiederholt.

Dabei wurde der Dreiwegehahn mit einer Hand so gehalten, dass der „männliche“ Luer-Verschluss nach oben zeigt.

Mit der anderen Hand wurde eine der mit Erregersuspension gefüllten Spritzen von oben in den Dreiwegehahn eingeführt, so dass die Spitze der Kanüle die Innenseite des Verschlusses des unteren „weiblichen“ Luer-Anschlusses leicht berührte.

Die Erregersuspension wurde unter visueller Kontrolle langsam in den Dreiwegehahn injiziert. Um einem Überdruck durch Befüllen vorzubeugen, wurde der seitliche Verschluss unter Sichtkontrolle leicht geöffnet.

Es wurde darauf geachtet, dass beim Herausziehen der Kanüle die Außenseite des Dreiwegehahns nicht berührt wurde.

Die leere Spritze wurde samt Kanüle abgeworfen. Der männliche noch offene Anschluss wurde mit einem Combi-Stopper-Verschlusskonus verschlossen.

Der Dreiwegehahn wurde in das sterile BHI Medium im 100ml Kunststoffbecher überführt. Dieser Vorgang wurde mit fünf Dreiwegehähnen wiederholt.

Abbildung 5 zeigt mit Erregersuspension gefüllte Dreiwegehähne im sterilen BHI Medium.

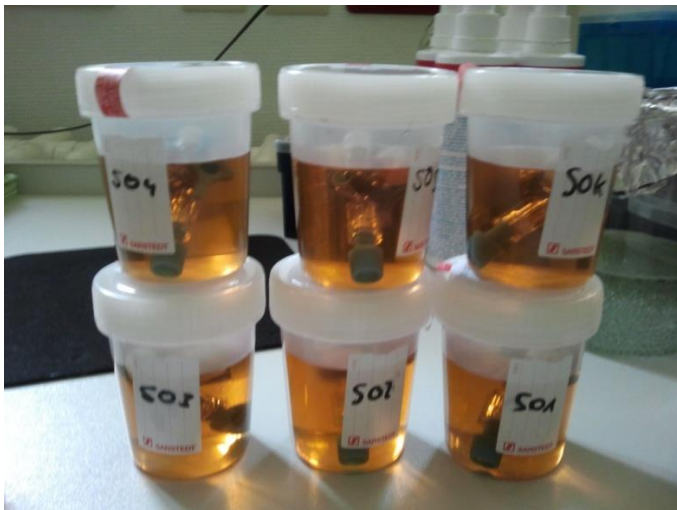


Abb.5 Mit Erregersuspension gefüllte Dreiwegehähne im sterilen BHI Medium

2.8.7 Inkubation der Becher mit den Dreiwegehähnen

Die Becher wurden insgesamt für 48 Stunden im Inkubationsschrank bei 36 C° und bei Raumluft inkubiert.

2.8.8 Überprüfung des BHI Mediums in den Bechern auf Kontamination mit Mikroorganismen

Nach 48-stündiger Inkubation bei 36°C und Raumluft wurden aus jedem Becher 100µl unter sterilen Kautelen entnommen und auf eine BHI Agar Platte aufgebracht. Mit der Glasperlentechnik wurde die Probe gleichmäßig auf der Platte verteilt.

Die Platten und die Becher, aus denen die Proben entnommen wurden, wurden erneut für 24 Stunden bei 36 °C und einer 20% O₂ / 5% CO₂ Atmosphäre inkubiert. Nach weiteren 24 h wurde erneut eine Probe des BHI Mediums ausplattiert.

Die Platten wurden nach einer Inkubationszeit von jeweils 24 h makroskopisch auf Bewuchs kontrolliert.

2.8.9 Kontrolle der Sterilität beim Arbeiten

Ein dem Desinfektionsmittel ausgesetzter Dreiwegehahn wurde, ohne dass er mit der Keimsuspension gefüllt wurde, in einen Becher mit BHI Medium eingelegt. Ein potenzielles Keimwachstum in dem BHI Medium würde unsauberes Arbeiten oder nicht ausreichende Desinfektion des Dreiwegehahns anzeigen. Solch ein Wachstum hätte zur Folge, dass alle Dreiwegehähne dieser Testserie verworfen würden.

2.8.10 Kontrolle auf Translokation von Mikroorganismen an unbehandelten Dreiwegehähnen

Um zu kontrollieren, ob die potenziell veränderten Materialeigenschaften der Dreiwegehähne Ergebnis der Exposition mit den Desinfektionsmitteln sind und nicht vorher bereits bestanden, wurde ein nicht mit Desinfektionsmittel exponierter Dreiwegehahn mit den Mikroorganismen gefüllt und in einen Becher mit BHI Medium eingelegt und anschließend wie oben beschrieben im Brutschrank inkubiert. Sollte es in diesem Becher zu einem Keimbewuchs kommen, wäre das ein Anhalt dafür, dass auch bei nicht desinfizierten Dreiwegehähnen Mikrorisse initial vorhanden sind, die unabhängig vom Desinfektionsprozess eine Translokation ermöglichen.

2.8.11 Kontrolle der Vitalität der Mikroorganismen

Drei Becher wurden nach 48 Stunden Inkubation im Brutschrank ausgewählt. Auswahlkriterium war, dass das BHI Medium in den Bechern keine Trübung und somit ein Anzeichen für eine Keimbesiedlung aufwies. Die Dreiwegehähne aus diesen Bechern wurden unter der Sicherheitswerkbank mit einer sterilen anatomischen Pinzette entnommen. Dann erfolgte das Anlegen von sterilen Handschuhen und die beiden weiblichen Luer Verschlüsse wurden mit den Händen geöffnet.

Die geöffneten Dreiwegehähne kamen wieder zurück in die Becher, aus denen sie entnommen wurden. Vor dem Öffnen der einzelnen Dreiwegehähne wurden immer wieder neue sterile Einmalhandschuhe angezogen, um eine Keimverschleppung von einem auf den anderen Dreiwegehahn zu verhindern. Die Becher wurden verschlossen und für 24 Stunden zur Inkubation in den Inkubationsschrank gegeben.

Abbildung 6 zeigt einen Becher gefüllt mit BHI Medium und einen mit Erregersuspension gefüllten Dreiwegehahn mit geöffneten weiblichen Luer-Anschlüssen.

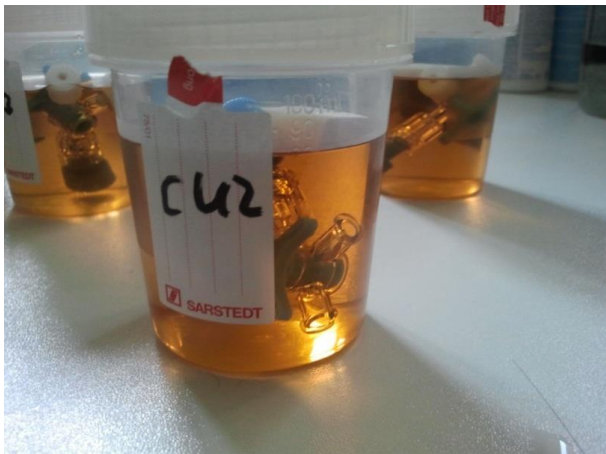
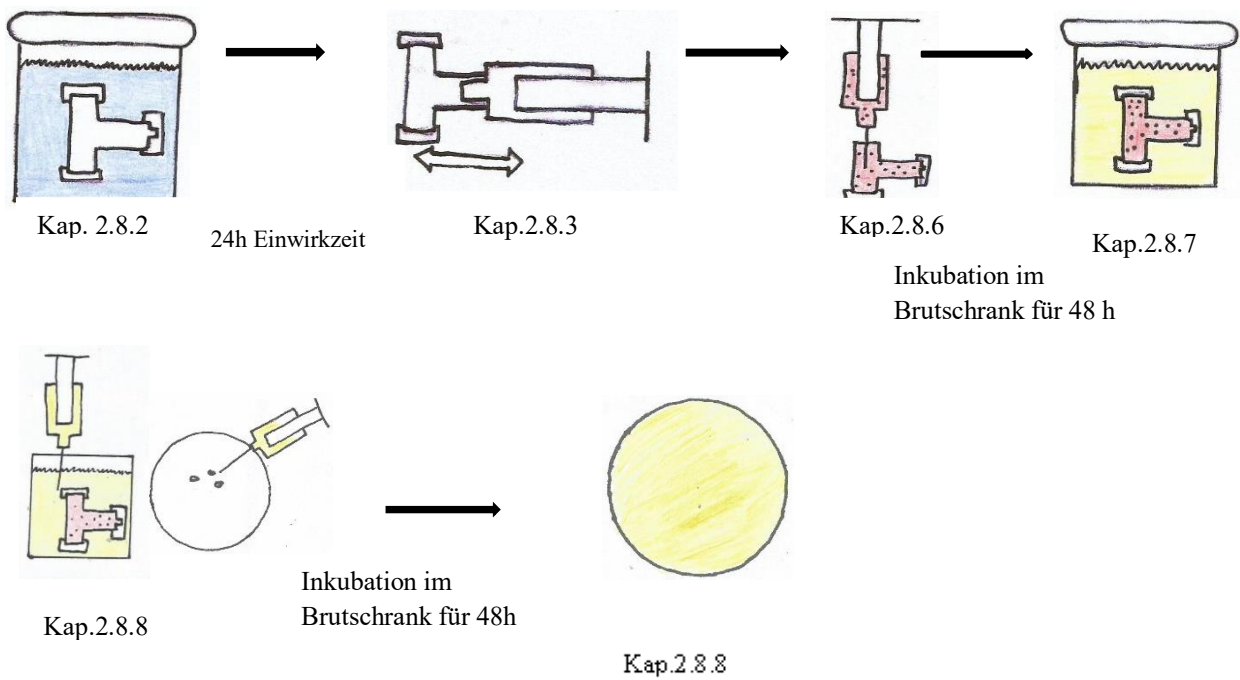


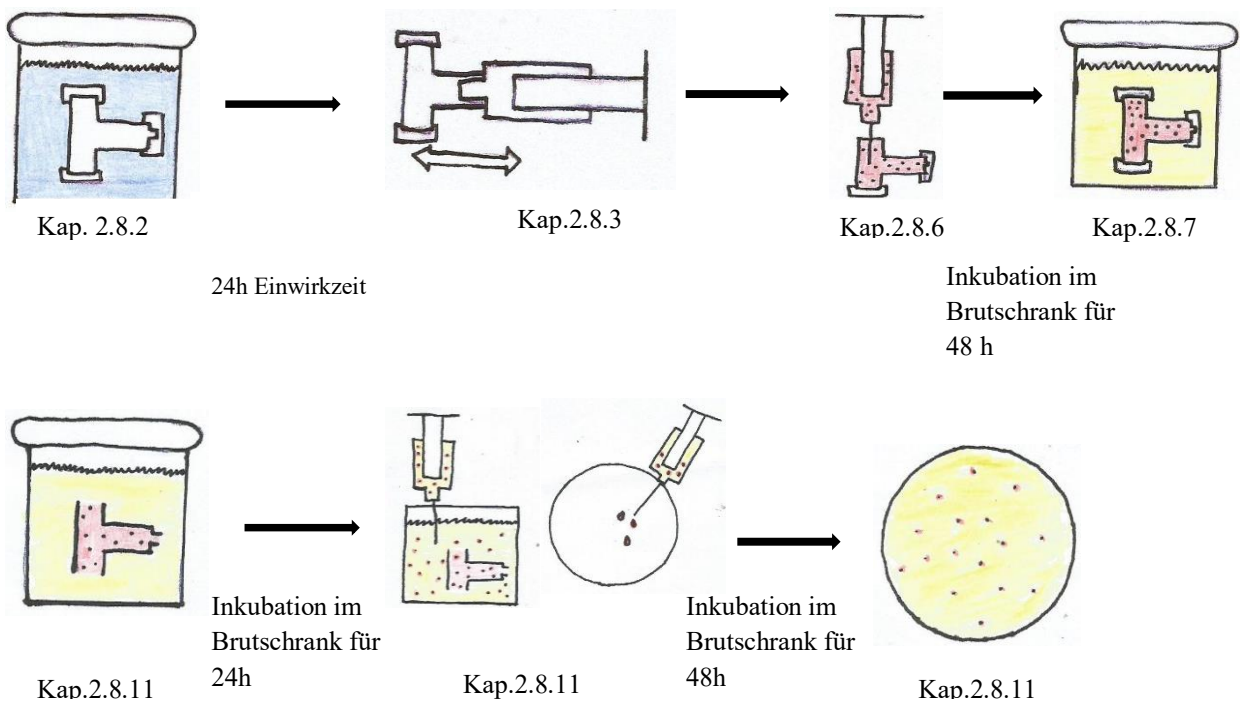
Abb. 6 Mit Erregersuspension gefüllte Dreiwegehähne im sterilen BHI Medium

Nach 24 Stunden Inkubationszeit wurden aus den Bechern mit den geöffneten Dreiwegehähnen, jeweils 100 µl entnommen und auf BHI Agar Platten gegeben. Zusätzlich wurden neben den BHI Agar Platten auch MacConkey Agar Platten, Cetrimid Agar Platten, CNA Agar Platten, Sabouraud Agar Platten und Columbia Agar Platten mit 100 µl beimpft, um die verschiedenen Mikroorganismen gemäß ihrer besonderen Nährstoffbedürfnissen nachzuweisen. Eine Trübung des Mediums bzw. der Nachweis von Kolonien auf den Agarplatten zeigte die Viabilität der Mikroorganismen an.

2.8.12 Grafische Übersicht des Versuchsaufbau mit einer Einwirkzeit der Dreiwegehähne von 24 Stunden



2.8.13 Graphische Übersicht des Versuchsaufbaus mit anschließender Kontrolle auf Vitalität der eingebrachten Mikroorganismen



3 Ergebnisse

3.1 Exposition der Dreiwegehähne gegenüber chemischem Stress

In den Versuchsreihen wurden Dreiwegehähne von verschiedenen Herstellern unterschiedlichen Desinfektionsmitteln ausgesetzt (s. Material und Methoden). Die Einwirkzeiten der Desinfektionsmittel gegenüber den Dreiwegehähnen betragen 6 Stunden, 24 Stunden und 28 Tage.

In den nachfolgenden Tabellen steht „positiv“ für eine Translokation, „negativ“ für keine Translokation von Mikroorganismen.

3.1.1 Dreiwegehahn blau[®] der Firma Fresenius Kabi[®]

Der Dreiwegehahn der Firma Fresenius Kabi[®] wurde ohne zusätzlichen mechanischen Stress den Desinfektionsmitteln Softasept[®](Braun[®]), Cutasept[®] (Bode Chemie[®]), Octeniderm[®] (Schülke[®]) und Kodan[®] (Schülke[®]) exponiert. Die Dreiwegehähne wurden danach mit einer Mischsuspension aus *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* und *Candida albicans* gefüllt und anschließend in BHI Medium 48 Stunden bei 37 °C und bei Raumluft im Brutschrank inkubiert.

Es zeigte sich, dass es unabhängig von der oben genannten Expositionsdauer und den verwendeten Desinfektionsmitteln zu keiner Translokation von Mikroorganismen gekommen war (s. Tabelle 6).

Tab.6 Ergebnisse mit dem Dreiwegehahn blau[®] der Firma Fresenius Kabi[®]

Desinfektionsmittel (Hersteller)	Nach	6h	Nach	24h	Nach	28d
	Exposition		Exposition		Exposition	
	Positiv/Negativ		Positiv/ Negativ		Positiv/Negativ	
Softasept (Braun)	0/5		0/5		0/5	
Cutasept (Bode Chemie)	0/5		0/5		0/5	
Octeniderm (Schülke)	0/5		0/5		0/5	
Kodan (Schülke)	0/5		0/5		0/5	
Gesamt	0/20		0/20		0/20	

3.1.2 Ergebnisse der Versuche mit dem Dreiwegehahn Discofix[®] der Firma Braun[®]

Der Dreiwegehahn Discofix[®] der Firma Braun[®] wurde ohne zusätzlichen mechanischen Stress den Desinfektionsmitteln Softasept[®](Braun[®]), Cutasept[®](Bode Chemie[®]), Octeniderm[®](Schülke[®]) und Kodan[®](Schülke[®]) exponiert.

Die Dreiwegehähne wurden danach mit einer Mischsuspension aus *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* und *Candida albicans* gefüllt und anschließend in BHI Medium 48 Stunden bei 37 °C und bei Raumluft im Brutschrank inkubiert.

Es zeigte sich, dass es unabhängig von der oben genannten Expositionsdauer und den verwendeten Desinfektionsmitteln zu keiner Translokation von Mikroorganismen gekommen war (s. Tabelle 7).

Tab.7 Ergebnisse mit dem Dreivegehahn Discofix[®] der Firma Braun[®]

Desinfektionsmittel (Hersteller)	Nach	6h	Nach	24h	Nach	28d
	Exposition		Exposition		Exposition	
	Positiv/Negativ		Positiv/ Negativ		Positiv/Negativ	
Softasept (Braun)	0/5		0/5		0/5	
Cutasept (Bode Chemie)	0/5		0/5		0/5	
Octeniderm (Schülke)	0/5		0/5		0/5	
Kodan (Schülke)	0/5		0/5		0/5	
Gesamt	0/20		0/20		0/20	

3.1.3 Ergebnisse der Versuche mit dem Dreivegehahn DiscofixC[®] der Firma Braun[®]

Der Dreivegehahn DiscofixC[®] der Firma Braun[®] wurde ohne zusätzlichen mechanischen Stress den Desinfektionsmitteln Softasept[®](Braun[®]), Cutasept[®] (Bode Chemie[®]), Octeniderm[®] (Schülke[®]) und Kodan[®] (Schülke[®]) exponiert.

Die Dreivegehähne wurden danach mit einer Suspension aus *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* und *Candida albicans* gefüllt und anschließend in BHI Medium 48 Stunden bei 37 °C und bei Raumluft im Brutschrank inkubiert.

Es zeigte sich, dass es unabhängig von der oben genannten Expositionsdauer und den verwendeten Desinfektionsmitteln zu keiner Translokation von Mikroorganismen gekommen war (s. Tabelle 8).

Tab.8 Ergebnisse mit dem Dreivegehahn DiscofixC[®] der Firma Braun[®]

Desinfektionsmittel (Hersteller)	Nach	6h	Nach	24h	Nach	28d
	Exposition		Exposition		Exposition	
	Positiv/Negativ		Positiv/ Negativ		Positiv/Negativ	
Softasept (Braun)	0/5		0/5		0/5	
Cutasept (Bode Chemie)	0/5		0/5		0/5	
Octeniderm (Schülke)	0/5		0/5		0/5	
Kodan (Schülke)	0/5		0/5		0/5	
Gesamt	0/20		0/20		0/20	

3.1.4 Ergebnisse der Versuche mit dem Dreiwegehahn Connecta® der Firma Becton- Dickenson®

Der Dreiwegehahn Connecta® der Firma Becton- Dickenson® wurde ohne zusätzlichen mechanischen Stress den Desinfektionsmitteln Softasept® (Braun®), Cutasept® (Bode Chemie®), Octeniderm® (Schülke®) und Kodan® (Schülke®) exponiert.

Die Dreiwegehähne wurden danach mit einer Suspension aus *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* und *Candida albicans* gefüllt und anschließend in BHI Medium 48 Stunden bei 37 °C und bei Raumluft im Brutschrank inkubiert.

Es zeigte sich, dass es unabhängig von der oben genannten Expositionsdauer und den verwendeten Desinfektionsmitteln zu keiner Translokation von Mikroorganismen gekommen war (s. Tabelle 9).

Tab.9 Ergebnisse mit dem Dreiwegehahn Connecta® der Firma Becton- Dickenson®

Desinfektionsmittel (Hersteller)	Nach	6h	Nach	24h	Nach	28d
	Exposition		Exposition		Exposition	

	Positiv/Negativ	Positiv/ Negativ	Positiv/Negativ
Softasept (Braun)	0/ 5	0/ 5	0/ 5
Cutasept (Bode Chemie)	0/ 5	0/ 5	0/ 5
Octeniderm (Schülke)	0/ 5	0/ 5	0/ 5
Kodan (Schülke)	0/ 5	0/ 5	0/ 5
Gesamt	0/ 20	0/ 20	0/ 20

3.2 Ergebnisse der Versuche bei der Kombination von chemischem und mechanischem Stress

Im klinischen Alltag kommt neben dem chemischen Stress durch Desinfektion, zusätzlich mechanischer Stress durch Konnektion/ Dekonnektion hinzu. Um dies abzubilden, wurden Dreivegehähne zunächst 24 Stunden den jeweiligen Desinfektionsmitteln und zusätzlich mechanischem Stress durch manuelle Konnektion/ Dekonnektion (siehe. M&M Kapite2.8.3) ausgesetzt.

Es zeigte sich, dass unabhängig von der Sorte des Dreivegehahns und dem verwendeten Desinfektionsmittel auch bei zusätzlichem Stress durch mechanische Beanspruchung keine Translokation von Mikroorganismen stattfand (s. Tabelle 10).

Tab.10 Ergebnisse der Versuche bei der Kombination von chemischem und mechanischem Stress

Desinfektionsmittel	DWH Fresenius	DWH Becton	Braun Discofix	Braun DiscofixC
Softasept (Braun)	0/ 5	0/ 5	0/ 5	0/ 5
Cutasept (Bode Chemie)	0/ 5	0/ 5	0/ 5	0/ 5
Octeniderm (Schülke)	0/ 5	0/ 5	0/ 5	0/ 5
Kodan (Schülke)	0/ 5	0/ 5	0/ 5	0/ 5
Gesamt	0/ 20	0/ 20	0/ 20	0/ 20

3.3 Ergebnisse der Kontrollen auf Translokation von Mikroorganismen an unbehandelten Dreiwegehähnen

Zur Kontrolle wurden nicht den Desinfektionsmitteln ausgesetzte Dreiwegehähne mit Mikroorganismen gefüllt, anschließend in einen Becher mit BHI Medium eingelegt und 48 Stunden bei 37 °C und bei Raumluft im Brutschrank inkubiert. Ergebnis dieser Kontrollen war, dass es an unbehandelten Dreiwegehähnen nicht zu einer Translokation von Mikroorganismen kam.

Somit wurde ausgeschlossen, dass bei nicht desinfizierten Dreiwegehähnen, Mikrorisse mit einer die Bakterien-Translokation gestattenden Größe initial vorhanden waren, die unabhängig vom Desinfektionsprozess die Ursache einer Translokation wären.

3.4 Ergebnisse der Kontrolle auf Vitalität der Mikroorganismen

In jeder Versuchsreihe erfolgte eine Kontrolle der Vitalität aller in die Tests eingesetzten Mikroorganismen. Dazu erfolgte der kulturelle Nachweis auf BHI Agar Platten sowie entsprechend ihrer Nährstoffbedürfnisse jeweils auf MacConkey Agar Platten, Ceftrimid Agar Platten, CNA Agar Platten, Sabouraud Agar Platten und Columbia Agar Platten. (Siehe Tabellen 11, 12, 13, 14)

Ergebnis dieser Kontrollen war, dass die in die Dreiwegehähne injizierten Mikroorganismen *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* und *Candida albicans* nach 48h in den Dreiwegehähnen ausnahmslos vermehrungsfähig waren.

Somit konnte ein vorzeitiges Absterben der Keime als Ursache für die nicht nachweisbare Translokation der Mikroorganismen ausgeschlossen werden.

In den nachfolgenden Tabellen steht „Vital“ für eine Translokation, „nicht Vital“ für keine Translokation von Mikroorganismen.

Tab.11 Ergebnisse des kulturellen Nachweises von *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* und *Candida albicans* nach Desinfektion der Dreiwegehähne blau® der Firma Fresenius Kabi® (Vitalitätskontrollen)

Desinfektionsmittel (Hersteller)	<u>Kultureller Nachweis</u>	<u>Kultureller Nachweis</u>	<u>Kultureller Nachweis</u>
	<u>von allen injizierten</u>	<u>von allen injizierten</u>	<u>von allen injizierten</u>
	<u>Mikroorganismen</u>	<u>Mikroorganismen</u>	<u>Mikroorganismen</u>
	<u>Nach 6h Exposition</u>	<u>Nach 24h Exposition</u>	<u>Nach 28d Exposition</u>
	<u>Vital / nicht Vital</u>	<u>Vital/ nicht Vital</u>	<u>Vital / nicht Vital</u>
<u>Softasept (Braun)</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>
<u>Cutasept (Bode Chemie)</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>
<u>Octeniderm (Schülke)</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>
<u>Kodan (Schülke)</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>
<u>Gesamt</u>	<u>12/ 0</u>	<u>12/ 0</u>	<u>12/ 0</u>

Tab.12 Ergebnisse des kulturellen Nachweises von *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* und *Candida albicans* nach Desinfektion der Dreiwegehähne Discofix® der Firma Braun® (Vitalitätskontrollen)

<u>Desinfektionsmittel (Hersteller)</u>	<u>Kultureller Nachweis von allen injizierten Mikroorganismen</u>	<u>Kultureller Nachweis von allen injizierten Mikroorganismen</u>	<u>Kultureller Nachweis von allen injizierten Mikroorganismen</u>
	<u>Nach 6h Exposition</u>	<u>Nach 24h Exposition</u>	<u>Nach 28d Exposition</u>
	<u>Vital/ nicht Vital</u>	<u>Vital nicht Vital</u>	<u>Vital / nicht Vital</u>
<u>Softasept (Braun)</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>
<u>Cutasept (Bode Chemie)</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>
<u>Octeniderm (Schülke)</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>
<u>Kodan (Schülke)</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>
<u>Gesamt</u>	<u>12/ 0</u>	<u>12/ 0</u>	<u>12/ 0</u>

Tab.13 Ergebnisse des kulturellen Nachweises von *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* und *Candida albicans* nach Desinfektion der Dreiwegehähne DiscofixC[®] der Firma Braun[®] (Vitalitätskontrollen)

Desinfektionsmittel (Hersteller)	Kultureller Nachweis von allen injizierten Mikroorganismen Nach 6h Exposition Vital/ nicht Vital	Kultureller Nachweis von allen injizierten Mikroorganismen Nach 24h Exposition Vital/ nicht Vital	Kultureller Nachweis von allen injizierten Mikroorganismen Nach 28d Exposition Vital/ nicht Vital
<u>Softasept (Braun)</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>
<u>Cutasept (Bode Chemie)</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>
<u>Octeniderm (Schülke)</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>
<u>Kodan (Schülke)</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>
<u>Gesamt</u>	<u>12/ 0</u>	<u>12/ 0</u>	<u>12/ 0</u>

Tab.14 Ergebnisse des kulturellen Nachweises von *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* und *Candida albicans* nach Desinfektion der Dreivegehähne Connecta® der Firma Becton- Dickenson® (Vitalitätskontrollen)

<u>Desinfektionsmittel (Hersteller)</u>	<u>Kultureller Nachweis von allen injizierten Mikroorganismen</u>	<u>Kultureller Nachweis von allen injizierten Mikroorganismen</u>	<u>Kultureller Nachweis von allen injizierten Mikroorganismen</u>
	<u>Nach 6h Exposition</u>	<u>Nach 24h Exposition</u>	<u>Nach 28d Exposition</u>
	<u>Positiv/Negativ</u>	<u>Positiv/ Negativ</u>	<u>Positiv/Negativ</u>
<u>Softasept (Braun)</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>
<u>Cutasept (Bode Chemie)</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>
<u>Octeniderm (Schülke)</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>
<u>Kodan (Schülke)</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>	<u>3/ 0</u>
<u>Gesamt</u>	<u>12/ 0</u>	<u>12/ 0</u>	<u>12/ 0</u>

4 Diskussion

Nosokomiale Infektionen spielen im klinischen Alltag eine bedeutende Rolle. Diese wird durch den häufigeren Einsatz invasiver diagnostischer und therapeutischer Verfahren, den Anstieg des Durchschnittsalters der Bevölkerung, die Zunahme der Multimorbidität und durch die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit beeinträchtigter Immunabwehr weiter gesteigert (Arvand und Mielke 2017).

Das Robert Koch Institut veröffentlichte in seinem epidemiologischen Bulletin 2020, dass in Deutschland die Prävalenz nosokomialer Infektionen (NI) zum damaligen Zeitpunkt bei 4,6% lag, auf Intensivstationen (ITS) bei 15–20%. Nosokomiale Infektionen gehen mit einer deutlich erhöhten Letalität einher, verlängern die Krankenhausverweildauer um durchschnittlich 5 Tage und verursachen zusätzliche Kosten für das Gesundheitssystem in Höhe von 5.000-20.000 Euro pro Infektion (Robert Koch-Institut (RKI)). Nach der zum gegenwärtigen Zeitpunkt aktuellsten Prävalenzstudie aus dem Jahr 2016 sind im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes ca. 5 % aller Patienten von einer nosokomialen Infektion betroffen. Diese Rate ist in den letzten Jahrzehnten konstant geblieben (Behnke et al. 2017; European Centre for Disease Prevention and Control 2014; Widmer 1997; Widmer et al. 1992).

Die Entwicklung einer nosokomialen Infektion hat also neben der Gefahr weitreichender individueller Folgen für den Patienten auch eine hohe wirtschaftliche Relevanz für die medizinische Einrichtung. Einen bedeutenden Einfluss auf die Mehrkosten hat die Verlängerung des Aufenthaltes auf einer Intensivstation. In der genannten Untersuchung wurde eine durch die nosokomiale Infektion bedingte mittlere Verlängerung des Aufenthaltes auf ICU für Erwachsene von 7 Tagen ermittelt (Leistner et al. 2014).

Zu den häufigen nosokomialen Infektionen gehören unter anderem Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen. In Deutschland entfallen 5,7 % der nosokomialen Infektionen auf die primäre, im Wesentlichen also die von Gefäßkathetern ausgehende Sepsis. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015 kommt zu dem Ergebnis, dass die primäre Gefäßkatheter-assoziierte Sepsis das Risiko der Patienten zu versterben signifikant erhöht (Ziegler et al. 2015).

Die Häufigkeit der primären, Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis ist dadurch begründet, dass die Verwendung von Gefäßkathetern und deren Öffnungen für das Zuspritzen von

Medikamenten ein häufiger Bestandteil medizinischer Behandlungen sind (Safdar und Maki 2004).

Wie häufig eine Gefäßkatheter-assoziierte Sepsis auftritt, ist unter anderem davon abhängig, ob es sich bei dem Gefäßkatheter um einen peripheren oder zentralen Katheter handelt (Parianti et al. 2015). Für periphere Kunststoffverweilkanülen liegt die Inzidenz einer Gefäßkatheter-assoziierten Sepsis bei 0,1 pro 100 Katheter, für zentrale Gefäßkatheter 22,5 pro 100 Katheter (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) 2017).

In den USA werden jährlich mehr als 5 Millionen zentralvenöse Gefäßkatheter gelegt. Ähnliche Raten wurden für europäische Länder gemeldet (Böll et al. 2020). Obwohl das Risiko für eine Gefäßkatheter-assoziierte Sepsis durch zentralvenöse Katheter höher ist, werden periphervenöse Katheter häufiger verwendet und sind daher im Rahmen der Prävention therapieassoziierter Infektionen ebenfalls relevant (Aghdassi et al. 2019). Es benötigen bis zu 70% der Patienten während ihres Krankenhausaufenthalts einen peripheren Venenkatheter (Zingg und Pittet 2009).

Als transkutan in den Blutkreislauf eingebrachte medizinische Hilfsmittel (Fremdmaterialien) sind Gefäßkatheter kritische Medizinprodukte, die vor Gebrauch steril verpackt und so gelagert werden, dass es nicht zu einer Kontamination des Medizinprodukts kommen kann. Wie andere Medizinprodukte können Gefäßkatheter im Laufe ihres Gebrauches mit Krankheitserregern (vor allem Bakterien, seltener Hefepilze) kontaminiert und anschließend besiedelt werden (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) 2017). Als Ursache für die Kontamination der Katheter kommen verschiedene Möglichkeiten in Betracht. Eine davon ist eine ungenügende Antisepsis der Haut im Bereich der Punktionsstelle (Anthony R. Burrell et al. 2011).

Eine weitere Ursache ist der Kontakt der Hände des Behandlungsteams mit der Eintrittsstelle des Katheters oder der Zuspritz-/Konnektionsstellen (Zingg et al. 2009). In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass es zu einer Oberflächenkontamination von Dreivegehähnen kommt (Rosenthal et al. 2015; American Journal of Infection Control 2021). Ursächlich dafür ist eine Kontamination von ungeschützten Luer-Lock-Verbindungen mit Flüssigkeiten (Wasser z.B. bei der Körperpflege, Schweiß beim fiebernden Patienten) (Ivy et al. 2009). Zu einer Kontamination eines Gefäßkatheters kommt es auch durch intravenös verabreichte,

kontaminierte Medikamente oder Infusionslösungen (Austin und Elia 2009). Die Kontamination des intravasal gelegenen Katheteranteils kann auch im Rahmen einer hämatogenen Streuung, ausgehend von einem anderen Infektionsfokus oder nach Translokation erfolgen.

Nicht jede Kontamination des Katheters führt zu einer langfristigen Kolonisation und nicht jede Kolonisation wird zur Quelle einer Infektion des Patienten. Hier scheinen einerseits die kolonisierende Erregerspezies mit ihrer jeweiligen Virulenz, hier insbesondere ihre Fähigkeit zur Biofilmbildung, andererseits die patienteneigene Abwehrlage wichtige Rollen zu spielen (Hetem et al. 2011; Hetem et al. 2010; Ekkelenkamp et al. 2008; Salgado 2008). Biofilme werden von den meisten Bakterien an der Flüssigkeits-exponierten Oberfläche fester Substanzen ausgebildet (Donlan 2002). Die Biofilmbildung ist beim Übergang von einer Kontamination zu einer langfristigen Besiedlung eines Katheters pathogenetisch relevant (K. Nishikawa et al. 2010).

Sharma et al. 2016 beschrieben in ihrer Arbeit, dass *Escherichia coli* einen Biofilm produziert, welcher die Kolonisation von Kathetern erleichtert. Auch für *Pseudomonas aeruginosa* gibt es in der Literatur zahlreiche Belege dafür, dass sie zu den typischen Biofilmbildnern gehören (Lee und Yoon 2017). *Staphylococcus epidermidis* ist ein Kommensale der menschlichen Haut. Unter definierten prädisponierenden Bedingungen, vor allem der Implantation eines Medizinprodukts wie zum Beispiel eines Gefäßkatheters, kann *Staphylococcus epidermidis* jedoch von einem kolonisierenden zu einem invasiven Status wechseln. Die Entstehung von *S. epidermidis* als opportunistischer Erreger ist eng mit der Biofilmbildungsfähigkeit der Art verbunden (Büttner et al. 2015). *Candida albicans* ist ein Mikroorganismus, der ebenfalls in der Lage ist einen Biofilm zu produzieren. In einer 2016 erschienen Studie beschrieben die Autoren, dass die Mehrheit der *C. albicans*-Infektionen mit der Bildung von Biofilmen auf Wirts- oder abiotischen Oberflächen von Medizinprodukten wie zum Beispiel Dreiwegehähnen einhergeht und eine hohe Morbidität und Mortalität aufweist (Tsui et al. 2016).

Das Nationale Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen zeigte unter Verwendung von Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System in einem Beobachtungszeitraum von Januar 2017 bis Dezember 2020, dass die 4 oben genannten Mikroorganismen zu den häufigsten Erregern Katheter-assoziiertes Infektionen gehören. In

einer 2020 erschienenen multizentrischen Studie wurden Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen auf 246 Intensivstationen in 83 Krankenhäusern in 52 Städten in 14 Ländern untersucht. Es zeigte sich, dass mit 55,2 % grampositive Bakterien vorherrschten, wobei Koagulase-negative Staphylokokken wie *S. epidermidis* (31 %) am häufigsten nachweisbar waren. Gramnegative Bakterien machten 39% der Fälle aus. Die häufigsten in dieser Gruppe waren *Escherichia coli* (7%) und *Pseudomonas aeruginosa* (5%) (Rosenthal et al. 2020).

Für den Übergang aus einem Biofilm-Dasein in einen frei flottierenden Zustand ist die Eigenbeweglichkeit von Bakterien relevant. Diese Eigenschaft erfüllt sowohl *Pseudomonas aeruginosa* aufgrund von polar angeordneten Geißeln als auch *Escherichia coli* welches peritrich begeißelt ist (Bouteiller et al. 2021). Unbeweglich dahingegen sind Staphylokokken und *Candida*-Arten. Deren Loslösung aus einem Biofilm und damit eine Verteilung in den Gefäßen eines Patienten erfolgt passiv durch die am Biofilm vorbeiströmende Flüssigkeit, sowie aktiv durch die Mikroorganismen, nämlich durch ein enzymatisch oder apoptotisch bewirkte Auflösung von Teilen des Biofilms (Wall et al. 2019).

Die im Rahmen dieser Studie ausgewählten Mikroorganismen sollten dementsprechend repräsentativ die oben genannten Eigenschaften besitzen.

Die Mikroorganismen sollten zu den typischen Erregern nosokomialer, Katheter-assoziiertes Infektionen gehören. Sie sollten in der Lage sein einen Biofilm zu bilden. Und sie sollten sowohl Vertreter der aktiv als auch der passiv beweglichen Mikroorganismen umfassen.

Auch die verwendeten Dreiwegehähne mussten bestimmte Auswahlkriterien erfüllen. Neben der häufigen Verwendung in deutschen Kliniken wurde zusätzlich darauf geachtet, Dreiwegehähne mit unterschiedlicher Materialzusammensetzung auszuwählen. Dabei wurden zwei Dreiwegehähne aus Polyamid und jeweils einer aus Polykarbonat bzw. Polysulfon getestet.

Laut der jeweiligen Fachinformationen der getesteten Dreiwegehähne sind alle jeweiligen Hauptbestandteile beständig gegenüber Alkoholen.

Dennoch hat der TÜV Süd in der oben bereits erwähnten Untersuchung im April 2004 mit der technischen Berichtsnummer 70052924-D im Auftrag der Firma Braun® nachgewiesen, dass es beim Dreiwegehahn der Firma Fresenius Kabi®, dem Dreiwegehahn blau® aus Polysulfon und bei dem Dreiwegehahn Connecta® der Firma Becton Dickenson® aus Polykarbonat in

Verbindung mit 2-Propanol haltigen Desinfektionsmitteln zu Korrosionen mit nachfolgenden Spannungsrissen kam. Diese 2 Dreiwegehähne waren ebenfalls Bestandteil der in dieser Arbeit getesteten Dreiweghähne.

Dabei wurde das Ausmaß der Rissbildung in 4 verschiedene Klassen eingeteilt.

- Fortschreitende Rissbildung
- Innere Rissbildung
- Durchgehende Rissbildung
- Katastrophale Rissbildung.

Es ist davon auszugehen, dass mit zunehmender Größe der Risse die Wahrscheinlichkeit einer möglichen Translokation von Mikroorganismen von der Außenseite in das Lumen kommt. Insbesondere bei beweglichen Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Escherichia coli* ist das Risiko einer Translokation erhöht.

Durch solche Mikrorisse besteht theoretisch die Möglichkeit einer Translokation von Mikroorganismen sowie die Möglichkeit einer konsekutiven Infektion (Bhakdi et al. 2012).

In Octeniderm®(farblos), Kodan®(farblos), SoftaseptN®(farblos) ist Isopropanol enthalten, ein nicht-zyklischer sekundärer Alkohol, welcher in einer 60 bis 80% Konzentration eine sehr gute antimikrobielle Wirksamkeit aufweist (Kampf und Kramer 2004).

Diese Mikrorissbildung wurde nicht nur in Verbindung mit Isopropanol beobachtet, sondern auch bei anderen Medikamenten.

Der TÜV Süd erstellte in seiner Untersuchung im April 2004 mit der technischen Berichtsnummer 70052924-D im Auftrag der Firma Braun® eine Liste von Medikamenten, die Spannungsrisse in Dreiweghähnen auslösten.

Folgende Medikamente wurden in dieser Untersuchung als Verursacher von Mikrorissen benannt: Phenhydan®-Infusionslösung (ein Antiepileptikum und Antiarrhythmikum), Sandimmun®-Infusionslösung (ein Immunsuppressivum), Lipofundin® (eine Lipidreiche parenterale Nährlösung), Propofol® (ein weit verbreitetes Allgemeinanästhetikum), Epanutin® (ein Antiepileptikum) sowie die Zytostatika Vepesid® und Endoxan®. Bei diesen Versuchen wurden die Medikamente einzeln untersucht. Über eine mögliche Summation der zur Korrosion und nachfolgenden Spannungsriss führenden Wirkung der Medikamente bei gleichzeitigem Kontakt, zum Beispiel mit Isopropanol haltigem Desinfektionsmittel, wurde keine Aussage getroffen.

Eine weitere zur Entstehung von Mikrorissen in Kunststoffen beitragende Möglichkeit ist die Elution von sogenannten Weichmachern aus dem Material. Weichmacher erhöhen die Flexibilität von Kunststoffen. Ein Beispiel dafür ist Diethylexylphthalat.

Eine Studie aus 2014 zeigte, dass die Verwendung von hochprozentigem Ethanol in Verbindung mit Kunststoffkathetern mit strukturellen Veränderungen dieser Katheter sowie der Elution von Molekülen aus den Katheterpolymeren einhergeht (Mermel und Alang 2014). Ein Beispiel für eine Therapie, bei dem Kunststoffkatheter hochprozentigem Ethanol ausgesetzt werden, ist die Ethanol-lock-Technik (ELT).

Diese Technik wird zur Prävention einer mikrobiellen Besiedlung des Katheters eingesetzt, Dazu wird der Ansatzstutzen des Katheters und das Lumen des Schlauches mit Ethanol gefüllt, um das über die Zeit unvermeidliche Keimwachstum und die Biofilmbildung hinauszuzögern. Sofern der Katheter schon besiedelt ist und es im Rahmen seiner Nutzung zur Medikamentengabe zu Fieberspitzen kommt, kann die ELT mit einer Antibiotikagabe kombiniert werden. Diese Technik kommt typischerweise zum Einsatz, wenn ein Wechsel des Katheters aus technischen oder gesundheitlichen Gründen sehr aufwändig bis unmöglich ist (Kubiak et al. 2014).

Im Rahmen dieses Verfahrens kann es zur Elution von Molekülen aus Kunststoffen und damit zu Veränderungen der Oberflächenstruktur kommen.

Eine weitere Ursache für die Entstehung von Mikrorissen sind zu hohe Drücke im Inneren des Dreiwegehahns. Bei jeder ordnungsgemäßen Nutzung wird durch das Zuspritzen von Flüssigkeiten auf das Innere des Hahns ein Druck ausgeübt. Wie hoch der Druck im Dreiwegehahn ansteigt, ist abhängig von der Größe der Spritze, welche für die Injektion genutzt wird. Der dabei entstehende Druck ist abhängig von der Kolbenfläche der Spritze. Unter der Voraussetzung, dass das gleiche Volumen verabreicht wird, verursacht eine kleinere Fläche mit einer höheren Flüssigkeitssäule bei gleichem Kraftaufwand einen höheren Druck als eine größere mit einer geringeren Flüssigkeitssäule. Daher wird beispielsweise für die Portinjektion empfohlen, Spritzen mit Volumina von mindestens 10 ml auch für die Gabe kleinerer Volumina zu verwenden, da es sonst zu Rissen innerhalb des Katheters kommen kann (Teichgräber et al. 2011).

In dieser Studie wurden die Hähne mechanischem Stress ausgesetzt, wie er in der klinischen Verwendung vorkommt, ohne dass dabei die genauen Druckverhältnisse im Dreiwegehahn gemessen wurden.

Bakterien sind in der Lage durch diese Mikrorisse hindurch zu gelangen und intraluminal Infektionen hervorzurufen (Bhakdi et al. 2012). Die Autoren berichteten über einen Vorfall in der Neonatologie der Universitätsklinik Mainz. Dort kam es 2010 zu einer Kontamination von parenteraler Nährlösung mit *Enterobacter cloacae* und *Escherichia hermanni* mit gravierenden Folgen für die dort behandelten Neonaten. Als Ursache für das Eindringen der Bakterien in die Nährlösung wurden Haarrisse in den Glasflaschen, in denen sich die parenteralen Nahrungsbeimischungen befanden, nachgewiesen.

Ein substanzieller Teil der Katheter-assoziierten Infektionen kann durch geeignete Präventionsmaßnahmen vermieden werden. In Deutschland werden gemäß §23 Infektionsschutzgesetz (IfSG) entsprechende Empfehlungen von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) erarbeitet und vom Robert Koch-Institut (RKI) herausgegeben. Erstmals im Jahr 2017 empfahl die KRINKO die Desinfektion von Dreiwegehähnen zur Reduktion Gefäßkatheter assoziierter Infektionen. 2002 konnte diese Empfehlung noch nicht gegeben werden, da nicht auszuschließen war, dass es durch die regelmäßige Desinfektion zu Haarrissen oder Materialbrüchen im Bereich der Dreiwegehähne kommt und somit eine Eintrittspforte für Mikroorganismen geschaffen wird, welche eine Bakteriämie mit konsekutiver Sepsis auslösen könnten. Auch in der aktuell gültigen Empfehlung heißt es, dass grundsätzlich die Materialverträglichkeit der vor Ort eingesetzten Methode zur Desinfektion von Dreiwegehähnen mit dem Hersteller der entsprechenden Medizinprodukte abzustimmen ist (unter anderem zur Vermeidung von Haarrissen oder Materialbrüchen) (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) 2017).

Eine effektive und zugleich rechtsichere Vorgehensweise zur Vermeidung von Katheter-assoziierten nosokomialen Infektionen ist die Einhaltung der in der o.g. RKI-Empfehlung aufgeführten Hygienestandards inklusive der Desinfektion von Katheteransatzstücken und Dreiwegehähnen. Am Katheteransatzstück wird der Gefäßkatheter über ein Luer-Lock-Gewinde mit dem Infusionssystem verbunden. Hier erfolgen Injektionen sowie mitunter auch Blutentnahmen. Bei einer Manipulation am Katheteransatzstück kann es zu einer

Kontamination der inneren Oberfläche des Gefäßkatheters kommen, die letztendlich eine Katheter-assoziierte nosokomiale Infektion verursacht. Da Dreiwegehähne über zwei weibliche Luer-Anschlüsse verfügen, ist das oben beschriebene Kontaminationsrisiko sogar noch größer (M. Trautmann et al. 2012). Viele Fachleute sind sich darüber einig, dass eine nadelfreie Anschlussvorrichtung (NFC) vorteilhaft ist, wenn häufig Manipulationen am Katheteransatzstück erforderlich sind. Die Desinfektion von NFC ist einfacher und effizienter durchführbar als die Desinfektion eines Dreiwegehahns. (Engelhart et al. 2015; Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) 2002).

Verschiedene Studien zeigten, dass zwischen 5% und 20% der Dreiwegehähne und Katheteransatzstücken während des Gebrauchs im klinischen Alltag mikrobiell besiedelt werden (Simmons et al. 2011; Liñares et al. 1985). Macías et al. 2004 konnten darüber hinaus nachweisen, dass eine Parallelität zwischen den am Konus nachgewiesenen Erregerarten und den in der Infusionsflüssigkeit selbst vorkommenden Erregerarten besteht. Diese Beobachtung ist ein Indiz dafür, dass die Bakterien vom Konus bzw. Dreiwegehahn in die Infusionslösung gelangen und mit dieser in den Blutkreislauf des Patienten infundiert werden können.

Eine von Salzmann et al. durchgeführte Studie konnte diese Hypothese ebenfalls sehr überzeugend belegen. Die Autoren führten auf einer Neugeborenen-Intensivstation 3 mal pro Woche Abstrichuntersuchungen an den Venenkatheteröffnungen durch. Hierzu wurde ein steriler Tupfer in den Konus eingeführt und die innere Oberfläche durch kräftige Rotation abgestrichen. Bei 10 von 28 Episoden von Katheter-assoziiierter Septikämie war der in der Blutkultur nachgewiesene Erreger ein oder mehrere Tage zuvor aus dem Konus nachgewiesen worden. In weiteren 5 Fällen erfolgte der Nachweis der Erreger am Konus und in der Blutkultur zeitgleich. Die Autoren schlossen daraus, dass in mindestens 15 von 28 Septikämie-Episoden (54%) der Katheterkonus die Eintrittspforte der Erreger war (Salzman et al. 1993).

Auch die Arbeiten von M. Trautmann et al. 2012 und Rupp et al. 2012 belegen, dass der Katheterkonus bzw. Dreiwegehahn bei längerer Liegedauer von Kathetern vermutlich die bedeutsamste Eintrittspforte von Bakterien darstellt. Die Autoren benennen dabei in ihrer Arbeit hierfür in der Praxis unbeabsichtigt vorkommende Hygienefehler als Ursache. Hierzu gehört die Berührung des Konus mit ungenügend desinfizierten Fingerspitzen, die Wiederverwendung von bereits benutzten Kombistopfen oder versehentliche Kontaminationen des Schraubansatzes von Perfusorleitungen oder Infusionsleitungen.

In den oben genannten Studien (Rupp et al. 2012; M. Trautmann et al. 2012) wurde überzeugend dargelegt, dass die am Katheteransatzstück nachgewiesenen Mikroorganismen in der Lage waren vom Ansatzstück bis zur Spitze des Katheters zu gelangen. In keiner dieser Arbeiten wurde geprüft, ob Mikroorganismen durch etwaige Mikrorisse von außen in das Katheterlumen gelangten.

Um hierzu Klarheit zu erlangen wurden in dieser Arbeit Erregersuspensionen in das Innere der Dreiwegehähne injiziert ohne die Außenseite der Dreiwegehähne zu kontaminieren. Dann wurde das äußere Milieu auf ein Vorhandensein der eingebrachten Erreger untersucht. Dieses Verfahren wurde in keiner vergleichbaren Studie angewendet oder bisher in der Literatur beschrieben. Die Überlegung dahinter war: wenn die Mikroorganismen in der Lage sind durch potenzielle Mikrorisse von innen nach außen zu gelangen, dann sind sie auch in der Lage von außen in das Katheterlumen zu gelangen. So könnten sie ursächlich für eine Bakteriämie werden.

Wenn die Mikroorganismen von außen auf die Anschlüsse aufgebracht werden und dann im Innenraum des Katheters / Hahns nachgewiesen werden, ist es sehr schwer zu sagen auf welche Art und Weise sie dahin gelangten. So belegten z.B. Trautmann et al. (2012), dass allein die unbeabsichtigte Berührung des Luer-Lock-Ansatzes zu einer Besiedlung des Katheterlumens führen kann.

Somit bleibt unklar, ob die Mikroorganismen durch einen möglichen Haarriss im Kunststoff in das Innere gelangten oder beim Öffnen der Luer-Verschlüsse, um einen Abstrich aus dem Inneren des Dreiwegehahns zu nehmen, welcher notwendig war, um eine mögliche Besiedlung des Dreiwegehahns nachzuweisen. Diese Einschränkung besteht im gewählten Versuchsaufbau nicht.

In der Fachwelt besteht ein breiter Konsens, dass vor jeder Manipulation an einem Katheter, das Katheteransatzstück und andere Zugangsstellen zum Katheterlumen gründlich desinfiziert werden müssen. Wie die Desinfektion von Katheteransatzstücken oder Dreiwegehähnen genau ablaufen soll, ist allerdings weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Viele Arbeiten zeigten, dass eine Desinfektion mit einem auf Alkohol basierten Desinfektionsmittel zu einer Reduktion der Mikroorganismen am Katheteransatzstück oder am Dreiwegehahn führten (M. Trautmann et al. 2012). Die alkoholische Desinfektion eines geöffneten Dreiwegehahns ist in der Praxis aber nahezu unmöglich. Um das Innere der Öffnung mit dem Alkohol vollständig zu benetzen, müsste ein satt getränkter, keimarmer oder steriler Tupfer mehrfach rotierend im Konus bewegt werden. Zusätzlich müsste eine äußerliche Desinfektion des Konus erfolgen. Eine solch aufwändige Desinfektion wurde zwar

einmal experimentell untersucht und erwies sich hierbei als durchaus effektiv, der Zeitbedarf für diese Maßnahme einschließlich der nachfolgenden Abtrocknung des Desinfektionsmittels wurde jedoch damals leider nicht angegeben (Salzman et al. 1993). Die Arbeitsgruppe um Trautmann et al. wiederholte das Experiment von Salzman et al. und ermittelte einen Zeitbedarf von 1 Minute 46 Sekunden.

Das RKI gibt in seinen Empfehlungen zur Vermeidung von Katheter-assoziierten Infektionen an, dass ein Verfahren, das mehr als 30 Sekunden in Anspruch nimmt (z.B. „60 Sekunden unter Druck mit einem Alkoholtuch abwischen“), in der Praxis kaum umgesetzt werden dürfte.

Daher wurde in dieser Arbeit eine Desinfektion von außen durchgeführt, da dies die Realität des klinischen Alltags am ehesten abbildet. Somit war auch das Auftragen der Mikroorganismen auf die Außenseite nicht sinnvoll, da eben dort auch gleichzeitig die Desinfektion erfolgte.

In dieser Arbeit wurden die Dreiwegehähne durch Eintauchen in die verschiedenen Desinfektionsmittel vollständig von außen benetzt wie es auch bei einer Sprühdesinfektion oder Wischdesinfektion zur Reduktion von Mikroorganismen an den Katheteransatzstücken oder Dreiwegehähnen der Fall ist.

Zudem gewährleistet das Eintauchen ins Desinfektionsmittel eine vollständige und gesichert konstante Benetzung während weder durch eine Sprüh- noch durch eine Wischdesinfektion sämtliche Stellen des Dreiweghahns erreicht werden können. Beim gewählten Versuchsaufbau war es jedoch notwendig, dass die Außenseite der Hähne komplett benetzt wurde. Damit wurde zum einen die Sterilität der Außenseite gesichert. Zum anderen war es nicht vorherzusagen, an welcher Stelle des Hahns ein Haarriss durch das Desinfektionsmittel entstehen konnte.

Die Induktion von Mikrorissen in Kunststoffen durch Exposition gegenüber 70 % Ethanol wurde durch Landry et al. 2015 nachgewiesen. Nach einer 26-wöchigen Lagerung von Hämodialysekathetern in 70% Ethanol beurteilten die Autoren die Katheter-Ultrastruktur mittels Elektronenmikroskopie. Auf eine entsprechende Untersuchung der Dreiwegehähne wurde im aktuellen Setting bewusst verzichtet, da ein elektronenmikroskopischer Nachweis von Haarrissen allenfalls die notwendige, nicht aber die hinreichende Bedingung für eine Translokation von Erregern dokumentiert. Der Nachweis eines Bakterienwachstums in einem Kompartiment, dass nur durch eine Translokation erreicht werden kann, ist unzweifelhaft aussagekräftiger.

Für einen eventuell fehlenden Nachweis des Bakterienwachstums in einem Kompartiment, das nur durch eine Translokation erreicht werden kann, gibt es verschiedene Ursachen.

Eine Ursache wäre das Absterben der Mikroorganismen im Lumen des Dreiwegehahns noch bevor es zu einer möglichen Translokation kommt. Diese Ursache konnte sicher ausgeschlossen werden, weil die Mikroorganismen im Lumen des Dreiwegehahns auch nach mehr als 48 Stunden kulturell nachgewiesen werden konnten. Eine weitere mögliche Ursache ist, dass etwaig vorhandene Mikrorisse so eng sind, dass Mikroorganismen nicht vom Lumen des Dreiwegehahns in das ihn umgebende Nährmedium translozieren können. Solche Mikrorisse wären allerdings auch in der Anwendung am Patienten ohne entsprechendes Risiko.

Es wurde in diesem Setting darauf verzichtet, eine Versuchsreihe mit bewusst erzeugten Rissen z.B. durch mechanische Belastung der Dreiwegehähne durchzuführen. Vorteil eines solchen Settings wäre die Sichtbarmachung der Translokation unter den gewählten Messbedingungen. Dagegen steht der Nachteil, dass die Größe der so erzeugten Risse kaum steuerbar ist und damit mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht den durch chemischen Stress bedingten Mikrorissen gleicht. Zudem werden durch mechanische Belastung beschädigte Hähne im klinischen Alltag nicht eingesetzt bzw. sofort ausgewechselt.

Schließlich wurde die Bakteriengängigkeit von im klinischen Alltag durch mechanischen Stress entstandenen Haarrisse bereits in der Arbeit von Bhakdi et al. 2012 beschrieben.

Es gibt prinzipielle Limitationen des gewählten Versuchsaufbaus: So ist es im Fall einer Kontamination der Nährbouillon nicht unterscheidbar, ob der Mikroorganismus von der Innenseite durch einen Riss im Dreiwegehahn oder von der Außenseite beim Befüllen der Dreiwegehähne in das Nährmedium gelangt ist. Da aber im Rahmen dieses Versuches, außer bei den Kontrollen, zu keinem Zeitpunkt Mikroorganismen im Nährmedium nachgewiesen werden konnten, ist letztere Option mit Sicherheit auszuschließen.

Eine Besonderheit dieses Versuchsaufbaus gegenüber der alltäglichen Nutzung ist die ausschließliche Exposition der Dreiwegehähne gegenüber Desinfektionsmitteln im Gegensatz zu einer Exposition gegenüber Medikamenten oder Stoffen zur parenteralen Ernährung im Wechsel zur Desinfektion. In der oben erwähnten Untersuchung des TÜV Süd erfolgte eine

wechselnde Exposition gegenüber Desinfektionsmitteln und Medikamenten. Dieses Vorgehen führte nachweislich zu Haarrissbildung. Ob dies ausschließlich durch die Exposition gegen unterschiedliche Chemikalien bewirkt wurde oder die wiederholte Exposition gegenüber einzelnen Substanzen ausgereicht hätte, um die Materialeigenschaften des Dreiwegehahns derart ungünstig zu beeinflussen, bleibt unklar.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist das Unterlassen einer exakten Messung der Kraft, die durch Konnektion und Dekonnektion der Spritzen im Rahmen des simulierten mechanischen Stresses ausgeübt wurde. Zur Kompensation wurde darauf geachtet, dass die durchführenden Personen sich in Geschlecht und körperlicher Konstitution unterschieden und dass die durchführenden Personen in dem Benutzen von Spritzen an Dreiwegehähnen geübt waren.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist schließlich, dass nur eine begrenzte Auswahl an Dreiwegehähnen und Desinfektionsmitteln für die Versuche verwendet wurden und somit die hier generierten Erkenntnisse nicht auf alle in deutschen Kliniken verwendeten Dreiwegehähne angewendet werden können. Es wurde aber bei der Auswahl der Dreiwegehähne darauf geachtet, dass diese zu den am meisten in Deutschland genutzten Dreiwegehähnen gehören.

Auch die Desinfektionsmittel wurden so ausgewählt, dass bezüglich der Zusammensetzung und der Hersteller ein breites Spektrum an den in deutschen Kliniken eingesetzten Desinfektionsmitteln abgebildet wurde.

Die KRINKO spricht sich in ihrer aktuellen Empfehlung zur Prävention Katheter-assoziierten Infektionen für die Desinfektion von Katheteransatzstücken und Dreiwegehähnen vor jeder Nutzung aus (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) 2017).

Es wird aber explizit darauf hingewiesen, dass es unabhängig von der Art der Desinfektion erforderlich ist, die Materialverträglichkeit der vor Ort eingesetzten Desinfektionsmittel zur Desinfektion von Katheteransatzstücken und Dreiwegehähnen mit dem Hersteller der entsprechenden Medizinprodukte abzustimmen. Nach Abschluss dieser Arbeit und der Auswertung der erzielten Ergebnisse ist zu konstatieren, dass eine Desinfektion mit den hier verwendeten Hautdesinfektionsmitteln zu keiner Veränderung der Materialeigenschaften der verwendeten Dreiwegehähnen führte. Eine Translokation von Mikroorganismen konnte im gewählten Versuchsaufbau ausgeschlossen werden.

In welchem Umfang eine Desinfektion von Dreiwegehähnen das Auftreten von Katheter-assoziierten nosokomialen Infektionen reduzieren kann, ist mit dieser Studie nicht zu klären.

Es ist aber davon auszugehen, dass die Desinfektion vermutlich nicht zu einer Erhöhung der Anzahl von Katheter-assoziierten Infektionen aufgrund von Haarrissbildung führt.

Die Studie kann ebenfalls nicht klären, ob die Standzeit der Dreiwegehähne bei entsprechender Desinfektion verlängert werden kann, ohne das Risiko einer nosokomialen Katheter-assoziierten Infektion zu erhöhen.

In den aktuellen Empfehlungen des RKI zur Prävention von Katheter-assoziierten Infektionen heißt es, dass Medizinprodukte wie Dreiwegehähne nicht länger als 72 Stunden genutzt werden sollten. Sollte eine regelmäßige Desinfektion von Dreiwegehähnen die Nutzungsdauer verlängern, ohne die Inzidenz von Katheter-assoziierten Infektionen zu erhöhen, könnte die Anzahl der verwendeten Hähne reduziert werden.

Das hätte zu Folge, dass sowohl finanzielle als auch materielle Ressourcen eingespart werden und dem Gesundheitssystem an anderer Stelle zu Gute kämen.

Diese Fragestellung wäre ein interessanter Ansatzpunkt für eine weitere Studie.

5 Zusammenfassung

In Deutschland gehören Infektionen, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer medizinischen Maßnahme stehen und als solche nicht bereits vorher bestanden (nosokomiale Infektionen) zu den häufigsten Komplikationen medizinischer Behandlungen.

Häufige nosokomiale Infektionen sind Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen, die Pneumonie und Medizinprodukte-assoziierte Infektionen. Zu den typischen Medizinprodukt-assoziierten Infektionen zählen neben den Infektionen bei liegenden Harnwegskathetern auch mit peripheren bzw. zentralvenösen Gefäß-Kathetern assoziierte Infektionen.

Wie andere Medizinprodukte können Gefäßkatheter inklusive ihrer Ansatzstücke und mit ihnen verbundene Dreiwegehähne im Laufe ihres Gebrauches mit Krankheitserregern (vor allem Bakterien, seltener Hefepilze) kontaminiert und anschließend besiedelt werden. Aus einer solchen Besiedlung kann während der weiteren Nutzung eine Katheter-assoziierte Infektion entstehen.

Ein substanzieller Teil der Katheter-assoziierten Infektionen kann durch geeignete Präventionsmaßnahmen vermieden werden. Eine dieser Präventionsmaßnahmen ist die Desinfektion von Dreiwegehähnen. Im Jahr 2002 konnte diese Empfehlung noch nicht gegeben werden, da nicht auszuschließen war, dass es durch die regelmäßige Desinfektion zu Haarrissen oder Materialbrüchen im Bereich der Dreiwegehähne kommt und somit eine Eintrittspforte für Mikroorganismen geschaffen wird.

Mit dieser experimentellen Arbeit sollte die Frage beantwortet werden, ob eine regelmäßige Desinfektion und zugleich eine mechanische Beanspruchung von Dreiwegehähnen Einfluss auf deren Dichtigkeit gegenüber Mikroorganismen hat.

Dazu wurden die vier in Deutschland am häufigsten genutzten Typen von Dreiwegehähnen, den vier in Deutschland am häufigsten genutzten lokalen Hautdesinfektionsmittel über Zeiträume von 6 Stunden, 24 Stunden und 28 Tagen kontinuierlich ausgesetzt. Intermittierend wurden die Hähne mechanisch belastet und so der tägliche Umgang mit Dreiwegehähnen im Krankenhaus simuliert.

Anschließend wurden die Dreiwegehähne mit einer Suspension bestehend aus Keimen, die mit typischerweise Katheter-assoziierten Infektionen in Verbindung gebracht werden (nämlich *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* sp., *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida* sp.), befüllt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Dreiwegehähne an der Außenseite nicht kontaminiert wurden. Anschließend wurden die befüllten Dreiwegehähne in ein steriles Nährmedium gegeben und für 48 Stunden im Inkubationsschrank bei 36 °C unter Raumluft inkubiert. Die Idee hinter diesem Versuchsaufbau war, dass etwaige durch regelmäßige Desinfektion induzierte Mikrorisse eine Translokation der Mikroorganismen vom Lumen des Dreiwegehähns an die Außenseite ermöglichen. Im klinischen Alltag entspräche dies vom Prinzip der Translokation der kontaminierenden Mikroorganismen von der Außenseite zum Lumen.

Nach Auswertung der Versuche zeigte sich, dass eine Desinfektion mit den Hautdesinfektionsmitteln zu keiner Veränderung der Materialeigenschaften der Dreiwegehähne führte, welche eine Translokation von Mikroorganismen ermöglicht.

Ein vorzeitiges Absterben der Mikroorganismen noch während der Inkubation in den Dreiwegehähnen konnte durch einen Nachweis der Vitalität der Mikroorganismen nach Beendigung der Inkubationszeit von mehr als 48 Stunden ausgeschlossen werden.

Daraus kann geschlossen werden, dass die Desinfektion von Dreiwegehähnen vermutlich nicht zu einer Erhöhung der Anzahl von Katheter-assoziierten Infektionen aufgrund von Haarrissbildung führt.

Diese Schlussfolgerung ist ganz im Sinne der während dieser Arbeit aktualisierten Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) zur Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. In der aktuell gültigen Fassung empfiehlt die KRINKO die Desinfektion von Dreiwegehähnen zur Reduktion Gefäßkatheter assoziierter Infektionen.

6 Literaturverzeichnis

Adal, K. A.; Farr, B. M. (1996): Central venous catheter-related infections: a review. In: *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 12 (3), S. 208–213.

Aghdassi, Seven Johannes Sam; Schröder, Christin; Gruhl, Désirée; Gastmeier, Petra; Salm, Florian (2019): Point prevalence survey of peripheral venous catheter usage in a large tertiary care university hospital in Germany. In: *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 8. DOI: 10.1186/s13756-019-0468-8.

American Journal of Infection Control (2021): Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Online verfügbar unter [https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(11\)00085-X/fulltext](https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(11)00085-X/fulltext), zuletzt aktualisiert am 2021-10, zuletzt geprüft am 2021-10-.

Anthony R. Burrell; Mary-Louise McLaws; Margherita Murgo; Eda Calabria; Annette C. Pantle; Robert Herkes (2011): Aseptic insertion of central venous lines to reduce bacteraemia. In: *The Medical journal of Australia* 194 (11), S. 583–587. Online verfügbar unter <https://researchers.mq.edu.au/en/publications/aseptic-insertion-of-central-venous-lines-to-reduce-bacteraemia>.

Argemi, Xavier; Hansmann, Yves; Prola, Kevin; Prévost, Gilles (2019): Coagulase-Negative Staphylococci Pathogenomics. In: *International journal of molecular sciences* 20 (5). DOI: 10.3390/ijms20051215.

Arvand, Mardjan; Mielke, Martin (2017): Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 60 (2), S. 141–142. DOI: 10.1007/s00103-016-2511-8.

Austin, P. D.; Elia, M. (2009): A systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of aseptically prepared doses in different environments. In: *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques* 12 (2). DOI: 10.18433/j3jp4b.

Behnke, Michael; Aghdassi, Seven Johannes; Hansen, Sonja; Diaz, Luis Alberto Peña; Gastmeier, Petra; Piening, Brar (2017): The Prevalence of Nosocomial Infection and Antibiotic Use in German Hospitals. In: *Deutsches Arzteblatt international* 114 (50), S. 851–857. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0851.

Bhakdi, Sucharit; Kramer, Irene; Siegel, Ekkehard; Jansen, Bernd; Exner, Martin (2012): Use of quantitative microbiological analyses to trace origin of contamination of parenteral nutrition solutions. In: *Medical microbiology and immunology* 201 (2), S. 231–237. DOI: 10.1007/s00430-012-0236-3.

Böll, Boris; Schalk, Enrico; Buchheidt, Dieter; Hasenkamp, Justin; Kiehl, Michael; Kiderlen, Til Ramon et al. (2020): Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the

- Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). In: *Annals of Hematology* 100 (1), S. 239–259. DOI: 10.1007/s00277-020-04286-x.
- Bouteiller, Mathilde; Dupont, Charly; Bourigault, Yvann; Latour, Xavier; Barbey, Corinne; Konto-Ghiorghi, Yoan; Merieau, Annabelle (2021): Pseudomonas Flagella: Generalities and Specificities. In: *International journal of molecular sciences* 22 (7). DOI: 10.3390/ijms22073337.
- Bregenzer, Thomas; Conen, Dieter; Sakmann, Pascal; Widmer, Andreas F. (1998): Is Routine Replacement of Peripheral Intravenous Catheters Necessary? In: *Arch Intern Med* 158 (2), S. 151. DOI: 10.1001/archinte.158.2.151.
- Büttner, Henning; Mack, Dietrich; Rohde, Holger (2015): Structural basis of Staphylococcus epidermidis biofilm formation: mechanisms and molecular interactions. In: *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 5. DOI: 10.3389/fcimb.2015.00014.
- Chopra, Vineet; O'Horo, John C.; Rogers, Mary A. M.; Maki, Dennis G.; Safdar, Nasia (2013): The risk of bloodstream infection associated with peripherally inserted central catheters compared with central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. In: *Infection control and hospital epidemiology* 34 (9), S. 908–918. DOI: 10.1086/671737.
- Cole, Devon C.; Baslanti, Tezcan Ozrazgat; Gravenstein, Nikolaus L.; Gravenstein, Nikolaus (2015): Leaving more than your fingerprint on the intravenous line: a prospective study on propofol anesthesia and implications of stopcock contamination. In: *Anesthesia and analgesia* 120 (4), S. 861–867. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318292ed45.
- Darouiche, R. O.; Raad, I. I.; Heard, S. O.; Thornby, J. I.; Wenker, O. C.; Gabrielli, A. et al. (1999): A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter Study Group. In: *The New England journal of medicine* 340 (1), S. 1–8. DOI: 10.1056/NEJM199901073400101.
- Doebbeling, B. N.; Stanley, G. L.; Sheetz, C. T.; Pfaller, M. A.; Houston, A. K.; Annis, L. et al. (1992): Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. In: *The New England journal of medicine* 327 (2), S. 88–93. DOI: 10.1056/NEJM199207093270205.
- Donlan, Rodney M. (2002): Biofilms: microbial life on surfaces. In: *Emerging infectious diseases* 8 (9), S. 881–890. DOI: 10.3201/eid0809.020063.
- Ekkelenkamp, Miquel B.; van der Bruggen, Tjomme; van de Vijver, David A. M. C.; Wolfs, Tom F. W.; Bonten, Marc J. M. (2008): Bacteremic complications of intravascular catheters colonized with Staphylococcus aureus. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 46 (1), S. 114–118. DOI: 10.1086/524077.
- Engelhart, Steffen; Exner, Martin; Simon, Arne (2015): In vitro study on the disinfectability of two split-septum needle-free connection devices using different disinfection procedures. In: *GMS Hygiene and Infection Control* 10, Doc17. DOI: 10.3205/dgkh000260.

- European Centre for Disease Prevention and Control (2014): Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013.
- Garnacho-Montero, Jose; Aldabó-Pallás, Teresa; Palomar-Martínez, Mercedes; Vallés, Jordi; Almirante, Benito; Garcés, Rafael et al. (2008): Risk factors and prognosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients: a multicenter study. In: *Intensive care medicine* 34 (12), S. 2185–2193. DOI: 10.1007/s00134-008-1204-7.
- Gastmeier, P.; Sohr, D.; Geffers, C.; Behnke, M.; Rüdén, H. (2007): Risk factors for death due to nosocomial infection in intensive care unit patients: findings from the Krankenhaus Infektions Surveillance System. In: *Infection control and hospital epidemiology* 28 (4), S. 466–472. DOI: 10.1086/510810.
- Geffers, Christine; Sohr, Dorit; Gastmeier, Petra (2008): Mortality attributable to hospital-acquired infections among surgical patients. In: *Infection control and hospital epidemiology* 29 (12), S. 1167–1170. DOI: 10.1086/592410.
- Geubbels, Eveline L P E; Nagelkerke, Nico J. D.; Mintjes-De Groot, A. Joke; Vandenbroucke-Grauls, Christina M J E; Grobbee, Diederick E.; Boer, Annette S. de (2006): Reduced risk of surgical site infections through surveillance in a network. In: *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care / ISQua* 18 (2), S. 127–133. DOI: 10.1093/intqhc/mzi103.
- Gillies, D.; O'Riordan, L.; Carr, D.; Frost, J.; Gunning, R.; O'Brien, I. (2003): Gauze and tape and transparent polyurethane dressings for central venous catheters. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (4), CD003827. DOI: 10.1002/14651858.CD003827.
- Hetem, David J.; Ruiters, Susanne C. de; Buiting, Anton G. M.; Kluytmans, Jan A. J. W.; Thijssen, Steven F.; Vlamincx, Bart J. M. et al. (2011): Preventing Staphylococcus aureus bacteremia and sepsis in patients with Staphylococcus aureus colonization of intravascular catheters: a retrospective multicenter study and meta-analysis. In: *Medicine* 90 (4), S. 284–288. DOI: 10.1097/MD.0b013e31822403e9.
- Hetem, David J.; Woerdeman, Peter A.; Bonten, Marc J. M.; Ekkelenkamp, Miquel B. (2010): Relationship between bacterial colonization of external cerebrospinal fluid drains and secondary meningitis: a retrospective analysis of an 8-year period. In: *Journal of neurosurgery* 113 (6), S. 1309–1313. DOI: 10.3171/2010.6.JNS10258.
- Hu, Kent K.; Lipsky, Benjamin A.; Veenstra, David L.; Saint, Sanjay (2004): Using maximal sterile barriers to prevent central venous catheter-related infection: a systematic evidence-based review. In: *American journal of infection control* 32 (3), S. 142–146. DOI: 10.1016/j.ajic.2003.10.006.
- Huang, Eunice Y.; Chen, Catherine; Abdullah, Fizan; Aspelund, Gudrun; Barnhart, Douglas C.; Calkins, Casey M. et al. (2011): Strategies for the prevention of central venous catheter infections: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. In: *Journal of pediatric surgery* 46 (10), S. 2000–2011. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.06.017.
- Ivy, D. D.; Calderbank, M.; Wagner, B. D.; Dolan, S.; Nyquist, A. C.; Wade, M. et al. (2009): Closed-hub systems with protected connections and the reduction of risk of catheter-related

bloodstream infection in pediatric patients receiving intravenous prostanoid therapy for pulmonary hypertension. In: *Infection control and hospital epidemiology* 30 (9). DOI: 10.1086/605320.

K. Nishikawa; A. Takasu; K. Morita; H. Tsumori; T. Sakamoto (2010): Deposits on the intraluminal surface and bacterial growth in central venous catheters. In: *Journal of Hospital Infection* 75 (1), S. 19–22. DOI: 10.1016/j.jhin.2009.11.005.

Kampf, Günter; Kramer, Axel (2004): Epidemiologic Background of Hand Hygiene and Evaluation of the Most Important Agents for Scrubs and Rubs. In: *Clinical Microbiology Reviews* 17 (4), S. 863–893. DOI: 10.1128/CMR.17.4.863-893.2004.

KISS_Definitionen (06/2017). Online verfügbar unter https://www.nrz-hygiene.de/files/KISS-Definitionen/KISS_Definitionen_E-Book_Neuaufgabe_06_2017.pdf, zuletzt geprüft am 04.10.2022.

Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2002): Prävention Gefäßkatheterassoziierter Infektionen. In: *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 45 (11), S. 907–924. DOI: 10.1007/s00103-002-0499-8.

Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) (2017): Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen : Teil 1 – Nichtgetunnelte zentralvenöse Katheter Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 60 (2), S. 171–206. DOI: 10.1007/s00103-016-2487-4.

Kubiak, David W.; Gilmore, Erin T.; Buckley, Mary W.; Lynch, Robert; Marty, Francisco M.; Koo, Sophia (2014): Adjunctive management of central line-associated bloodstream infections with 70% ethanol-lock therapy. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 69 (6), S. 1665–1668. DOI: 10.1093/jac/dku017.

Lai, Nai Ming; Chaiyakunapruk, Nathorn; Lai, Nai an; O'Riordan, Elizabeth; Pau, Wilson Shu Cheng; Saint, Sanjay (2016): Catheter impregnation, coating or bonding for reducing central venous catheter-related infections in adults. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 3, CD007878. DOI: 10.1002/14651858.CD007878.pub3.

Landry, D. L.; Jaber, R. A.; Hanumanthappa, N.; Lipkowitz, G. S.; O'Shea, M. H.; Bermudez, H. et al. (2015): Effects of prolonged ethanol lock exposure to carbothane- and silicone-based hemodialysis catheters: a 26-week study. In: *The journal of vascular access* 16 (5). DOI: 10.5301/jva.5000397.

Laura, R.; Degl'Innocenti, M.; Mocali, M.; Alberani, F.; Boschi, S.; Giraudi, A. et al. (2000): Comparison of two different time interval protocols for central venous catheter dressing in bone marrow transplant patients: results of a randomized, multicenter study. The Italian Nurse Bone Marrow Transplant Group (GITMO). In: *Haematologica* 85 (3), S. 275–279.

Lee, Duk-hee; Jung, Koo Young; Choi, Yoon-Hee (2008): Use of maximal sterile barrier precautions and/or antimicrobial-coated catheters to reduce the risk of central venous catheter-

- related bloodstream infection. In: *Infection control and hospital epidemiology* 29 (10), S. 947–950. DOI: 10.1086/590356.
- Lee, K.; Yoon, S. S. (2017): Pseudomonas aeruginosa Biofilm, a Programmed Bacterial Life for Fitness. In: *Journal of microbiology and biotechnology* 27 (6). DOI: 10.4014/jmb.1611.11056.
- Leistner, R.; Hirsemann, E.; Bloch, A.; Gastmeier, P.; Geffers, C. (2014): Costs and prolonged length of stay of central venous catheter-associated bloodstream infections (CVC BSI): a matched prospective cohort study. In: *Infection* 42 (1), S. 31–36. DOI: 10.1007/s15010-013-0494-z.
- Liñares, J.; Sitges-Serra, A.; Garau, J.; Pérez, J. L.; Martín, R. (1985): Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. In: *Journal of Clinical Microbiology* 21 (3). DOI: 10.1128/JCM.21.3.357-360.1985.
- Loftus, Randy W.; Koff, Matthew D.; Burchman, Corey C.; Schwartzman, Joseph D.; Thorum, Valerie; Read, Megan E. et al. (2008): Transmission of pathogenic bacterial organisms in the anesthesia work area. In: *Anesthesiology* 109 (3), S. 399–407. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318182c855.
- Loveday, H. P.; Wilson, J. A.; Pratt, R. J.; Golsorkhi, M.; Tingle, A.; Bak, A. et al. (2014): epic3: national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. In: *The Journal of hospital infection* 86 Suppl 1, S1-70. DOI: 10.1016/S0195-6701(13)60012-2.
- M. Dettenkofer; Christine Wilson; A. Gratwohl; D. Bolliger; C. Schmoor; D. Heim et al. (2006): 80 Skin disinfection with octenidine dihydrochloride for central venous catheter placement and care — a randomized controlled trial. In: *undefined*. Online verfügbar unter <https://www.semanticscholar.org/paper/80-Skin-disinfection-with-octenidine-for-central-%E2%80%94-Dettenkofer-Wilson/467ebf10fde6577621628655a944eb5b2ef98248>.
- M. Trautmann; M. Kreutzberger; R. Bobic; T. Regnath (2012): Disinfection of a needleless connector with alcohol-based disinfectant wipes - An experimental study. In: *Hygiene + Medizin* 37 (9), S. 354–359. Online verfügbar unter https://www.researchgate.net/publication/287509826_Disinfection_of_a_needleless_connector_with_alcohol-based_disinfectant_wipes_-_An_experimental_study.
- Macías, Alejandro E.; Muñoz, Juan M.; Herrera, Laura E.; Medina, Humberto; Hernández, Isabel; Alcántar, Dolores; Ponce de León, Samuel (2004): Nosocomial pediatric bacteremia: the role of intravenous set contamination in developing countries. In: *Infection control and hospital epidemiology* 25 (3), S. 226–230. DOI: 10.1086/502383.
- Marschall, Jonas; Mermel, Leonard A.; Fakih, Mohamad; Hadaway, Lynn; Kallen, Alexander; O'Grady, Naomi P. et al. (2014): Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. In: *Infection control and hospital epidemiology* 35 (7), S. 753–771. DOI: 10.1086/676533.
- Mermel, L. A.; McCormick, R. D.; Springman, S. R.; Maki, D. G. (1991): The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a

- prospective study utilizing molecular subtyping. In: *The American journal of medicine* 91 (3B), 197S-205S. DOI: 10.1016/0002-9343(91)90369-9.
- Mermel, Leonard A. (2011): What is the predominant source of intravascular catheter infections? In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 52 (2), S. 211–212. DOI: 10.1093/cid/ciq108.
- O'Grady, Naomi P.; Alexander, Mary; Burns, Lillian A.; Dellinger, E. Patchen; Garland, Jeffrey; Heard, Stephen O. et al. (2011): Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. In: *American journal of infection control* 39 (4 Suppl 1), S1-34. DOI: 10.1016/j.ajic.2011.01.003.
- Parianti, Jean-Jacques; Mongardon, Nicolas; Mégarbane, Bruno; Mira, Jean-Paul; Kalfon, Pierre; Gros, Antoine et al. (2015): Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. In: *The New England journal of medicine* 373 (13), S. 1220–1229. DOI: 10.1056/NEJMoa1500964.
- Pittet, Didier; Hugonnet, Stéphane; Harbarth, Stephan; Mourouga, Philippe; Sauvan, Valérie; Touveneau, Sylvie; Perneger, Thomas V. (2000): Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. In: *The Lancet* 356 (9238), S. 1307–1312. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02814-2.
- Pittet, Didier; Simon, Anne; Hugonnet, Stéphane; Pessoa-Silva, Carmen Lúcia; Sauvan, Valérie; Perneger, Thomas V. (2004): Hand hygiene among physicians: performance, beliefs, and perceptions. In: *Annals of internal medicine* 141 (1), S. 1–8. DOI: 10.7326/0003-4819-141-1-200407060-00008.
- Robert Koch-Institut (RKI): 04 Wie steht es um Prävention und Gesundheitsförderung? Gesundheit in Deutschland (Einzelkapitel). Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsGiD/2015/04_gesundheit_in_deutschland.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 06.10.2022.
- Robert Koch-Institut (RKI): Das Problem der nosokomialen Infektionen und Antibiotikaresistenz aus mitteleuropäischer Sicht. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Nosokomiale_Infektionen/Downloads/Ueberblick_nosokomInfekt_Mielke_2008.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 04.10.2022.
- Robert Koch-Institut (RKI): Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Instituts Ausgabe 5/2020. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/05_20.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 24.01.2022.
- Rosenthal, V. D.; Belkebir, S.; Zand, F.; Afeef, M.; Tanzi, V. L.; Al-Abdely, H. M. et al. (2020): Six-year multicenter study on short-term peripheral venous catheters-related bloodstream infection rates in 246 intensive units of 83 hospitals in 52 cities of 14 countries of Middle East: Bahrain, Egypt, Iran, Jordan, Kingdom of Saudi Arabia, Kuwait, Lebanon, Morocco, Pakistan, Palestine, Sudan, Tunisia, Turkey, and United Arab Emirates-

- International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) findings. In: *Journal of infection and public health* 13 (8). DOI: 10.1016/j.jiph.2020.03.012.
- Rosenthal, Victor D.; Guzman, Sandra; Safdar, Nasia (2005): Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. In: *American journal of infection control* 33 (7), S. 392–397. DOI: 10.1016/j.ajic.2004.08.009.
- Rosenthal, Victor Daniel; Udwardia, Farokh Earch; Kumar, Siva; Poojary, Aruna; Sankar, Rathi; Orellano, Pablo Wenceslao et al. (2015): Clinical impact and cost-effectiveness of split-septum and single-use prefilled flushing device vs 3-way stopcock on central line-associated bloodstream infection rates in India: a randomized clinical trial conducted by the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). In: *American journal of infection control* 43 (10), S. 1040–1045. DOI: 10.1016/j.ajic.2015.05.042.
- Rupp, M. E.; Yu, S.; Huerta, T.; Cavalieri, R. J.; Alter, R.; Fey, P. D. et al. (2012): Adequate disinfection of a split-septum needleless intravascular connector with a 5-second alcohol scrub. In: *Infection control and hospital epidemiology* 33 (7). DOI: 10.1086/666337.
- Rutala, William A.; Weber, David J. (2016): Disinfection and Sterilization in Health Care Facilities: An Overview and Current Issues. In: *Infectious Disease Clinics of North America* 30 (3), S. 609–637. DOI: 10.1016/j.idc.2016.04.002.
- Safdar, N.; Maki, D. G. (2004): The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. In: *Intensive care medicine* 30 (1). DOI: 10.1007/s00134-003-2045-z.
- Safdar, N.; O'Horo, J. C.; Maki, D. G. (2013): Arterial catheter-related bloodstream infection: incidence, pathogenesis, risk factors and prevention. In: *The Journal of hospital infection* 85 (3), S. 189–195. DOI: 10.1016/j.jhin.2013.06.018.
- Salgado, Cassandra D. (2008): The risk of developing a vancomycin-resistant Enterococcus bloodstream infection for colonized patients. In: *American journal of infection control* 36 (10), S175.e5-8. DOI: 10.1016/j.ajic.2008.10.010.
- Salzman, M. B.; Isenberg, H. D.; Rubin, L. G. (1993): Use of disinfectants to reduce microbial contamination of hubs of vascular catheters. In: *Journal of Clinical Microbiology* 31 (3), S. 475–479.
- Sax, H.; Allegranzi, B.; Uçkay, I.; Larson, E.; Boyce, J.; Pittet, D. (2007): 'My five moments for hand hygiene': a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. In: *The Journal of hospital infection* 67 (1), S. 9–21. DOI: 10.1016/j.jhin.2007.06.004.
- Seguin, Philippe; Laviolle, Bruno; Isslame, Sonia; Coué, Aurélie; Mallédant, Yannick (2010): Effectiveness of simple daily sensitization of physicians to the duration of central venous and urinary tract catheterization. In: *Intensive care medicine* 36 (7), S. 1202–1206. DOI: 10.1007/s00134-010-1829-1.

- Sharma, G.; Sharma, S.; Sharma, P.; Chandola, D.; Dang, S.; Gupta, S.; Gabrani, R. (2016): Escherichia coli biofilm: development and therapeutic strategies. In: *J Appl Microbiol* 121 (2), S. 309–319. DOI: 10.1111/jam.13078.
- Sherertz, R. J.; Ely, E. W.; Westbrook, D. M.; Gledhill, K. S.; Streed, S. A.; Kiger, B. et al. (2000): Education of physicians-in-training can decrease the risk for vascular catheter infection. In: *Annals of internal medicine* 132 (8), S. 641–648.
- Simmons, Sarah; Bryson, Celestina; Porter, Susan (2011): "Scrub the hub": cleaning duration and reduction in bacterial load on central venous catheters. In: *Critical care nursing quarterly* 34 (1), S. 31–35. DOI: 10.1097/CNQ.0b013e3182048073.
- Sitges-Serra, Antonio (1999): Strategies for prevention of catheter-related bloodstream infections. In: *Supportive Care in Cancer* 7 (6), S. 391–395. DOI: 10.1007/s005200050298.
- Smith, Reston N.; Nolan, Jerry P. (2013): Central venous catheters. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 347, f6570. DOI: 10.1136/bmj.f6570.
- Soi, Vivek; Moore, Carol L.; Kumbar, Lalathakasha; Yee, Jerry (2016): Prevention of catheter-related bloodstream infections in patients on hemodialysis: challenges and management strategies. In: *International journal of nephrology and renovascular disease* 9, S. 95–103. DOI: 10.2147/IJNRD.S76826.
- Teichgräber, Ulf K.; Pfitzmann, Robert; Hofmann, Herbert A. F. (2011): Central venous port systems as an integral part of chemotherapy. In: *Deutsches Arzteblatt international* 108 (9), 147-53; quiz 154. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0147.
- Timsit, Jean-François; Bouadma, Lila; Ruckly, Stéphane; Schwebel, Carole; Garrouste-Orgeas, Maïté; Bronchard, Régis et al. (2012): Dressing disruption is a major risk factor for catheter-related infections. In: *Critical care medicine* 40 (6), S. 1707–1714. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31824e0d46.
- Timsit, Jean-François; Schwebel, Carole; Bouadma, Lila; Geffroy, Arnaud; Garrouste-Orgeas, Maïté; Pease, Sebastian et al. (2009): Chlorhexidine-impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults: a randomized controlled trial. In: *JAMA* 301 (12), S. 1231–1241. DOI: 10.1001/jama.2009.376.
- Tsui, Christina; Kong, Eric F.; Jabra-Rizk, Mary Ann (2016): Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. In: *Pathogens and Disease* 74 (4), ftw018. DOI: 10.1093/femspd/ftw018.
- Vokurka, Samuel; Bystricka, Eva; Visokaiova, Maria; Scudlova, Jana (2009): Once- versus twice-weekly changing of central venous catheter occlusive dressing in intensive chemotherapy patients: results of a randomized multicenter study. In: *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 15 (3), CR107-10.
- Wall, Gina; Montelongo-Jauregui, Daniel; Vidal Bonifacio, Bruna; Lopez-Ribot, Jose L.; Uppuluri, Priya (2019): *Candida albicans* biofilm growth and dispersal: contributions to pathogenesis. In: *Current opinion in microbiology* 52, S. 1–6. DOI: 10.1016/j.mib.2019.04.001.

- Wang, H.; Huang, T.; Jing, J.; Jin, J.; Wang, P.; Yang, M. et al. (2010): Effectiveness of different central venous catheters for catheter-related infections: a network meta-analysis. In: *The Journal of hospital infection* 76 (1), S. 1–11. DOI: 10.1016/j.jhin.2010.04.025.
- Widmer, A. F. (1997): Intravascular catheter-associated infections. In: *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 127 (11), S. 444–456.
- Widmer, A. F.; Nettleman, M.; Flint, K.; Wenzel, R. P. (1992): The clinical impact of culturing central venous catheters. A prospective study. In: *Arch Intern Med* 152 (6), S. 1299–1302.
- Ziegler, Matthew J.; Pellegrini, Daniela C.; Safdar, Nasia (2015): Attributable mortality of central line associated bloodstream infection: systematic review and meta-analysis. In: *Infection* 43 (1), S. 29–36. DOI: 10.1007/s15010-014-0689-y.
- Zingg, W.; Pittet, D. (2009): Peripheral venous catheters: an under-evaluated problem. In: *International journal of antimicrobial agents* 34 Suppl 4. DOI: 10.1016/S0924-8579(09)70565-5.
- Zingg, Walter; Cartier, Vanessa; Inan, Cigdem; Touveneau, Sylvie; Theriault, Michel; Gayet-Ageron, Angèle et al. (2014): Hospital-Wide Multidisciplinary, Multimodal Intervention Programme to Reduce Central Venous Catheter-Associated Bloodstream Infection. In: *PLoS ONE* 9 (4). DOI: 10.1371/journal.pone.0093898.
- Zingg, Walter; Imhof, Alexander; Maggiorini, Marco; Stocker, Reto; Keller, Emanuela; Ruef, Christian (2009): Impact of a prevention strategy targeting hand hygiene and catheter care on the incidence of catheter-related bloodstream infections*. In: *Critical care medicine* 37 (7), S. 2167. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a02d8f.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tobias Hans Conrad, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss von Desinfektion und mechanischer Beanspruchung von Dreiwegehähnen auf die Dichtigkeit gegenüber Mikroorganismen“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen,) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Conrad

Vorname: Tobias Hans

Anschrift: Dorfstrasse 22 C 15848 Rietz- Neuendorf

Geburtstag: 15. Mai 1985

Geburtsort: Bad Saarow

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: Verheiratet, 2 Kinder

Ausbildung und beruflicher Werdegang

Seit März 2017	Tätigkeit als Arzt in Weiterbildung, Klinikum Frankfurt (Oder), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie
Januar 2017 - Februar 2017	Tätigkeit als Arzt in Weiterbildung Achenbachkrankenhaus Königs Wusterhausen Klinik für Allgemeinchirurgie
Oktober 2010 - Dezember 2016	Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock
Oktober 2007 - Oktober 2010	Tätigkeit als Rettungsassistent im Rettungsdienst des DRK Kreisverbandes Frankfurt-Oder-Spree e.V
Januar 2007 - Oktober 2007	Grundwehrdienst im zentralen Sanitätsdienst der Bundeswehr
Dezember 2006 - Januar 2007	Tätigkeit als Rettungsassistent im Rettungsdienst des DRK Kreisverbandes Frankfurt-Oder-Spree e.V
Juli 2004 - Dezember 2006	Landesrettungsschule Brandenburg Bad Saarow Ausbildung zum Rettungsassistenten
August 1997 - Juli 2004	Geschwister-Scholl Gymnasium Fürstenwalde Abschluss: Abitur
August 1991 – August 1997	Besuch der Grund und Gesamtschule Maxim Gorki Bad Saarow

Praktika

Juni 2016 – Oktober 2016	Praktisches Jahr Tertial Anästhesie, Universitätsmedizin Rostock
März 2016 – Juni 2016	Praktisches Jahr Tertial Chirurgie, Klinikum Frankfurt (Oder)
November 2015 – März 2016	Praktisches Jahr Tertial Innere Medizin, Klinikum Frankfurt (Oder)
Februar 2015	Famulatur im Bereich Gastroenterologie Helios Klinikum Bad Saarow
Juli 2014	Famulatur im Bereich Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerzmedizin Klinikum Frankfurt (Oder)
Februar 2014	Famulatur im Bereich Allgemeinchirurgie Sana Klinikum Templin
März 2013	Famulatur in der Zentralen Notaufnahme Helios Klinikum Bad Saarow
Februar 2012	Praktikum der Berufsfelderkundung DRF Luftrettungszentrum Bad Saarow

Datum

Unterschrift

6 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. A. Podbielski für die beste Betreuung, die ich mir hätte vorstellen können, bedanken. Ich bin ihm vor allem für seine methodische Strenge und all die Zeit, die er für mich opferte beim Lesen meines Manuskripts, zu großem Dank verpflichtet.

Des Weiteren geht mein Dank an Herrn PD. Dr. med. habil. P. Warnke, der mir jede aufkommende Frage stets beantwortete und mich hervorragend begleitete.

Zusätzlich möchte ich mich bei Frau Dipl. Ing. Yvonne Humboldt, stellvertretend für das komplette Team der Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Mikrobiologie Virologie und Hygiene der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock, für die großartige Unterstützung während meiner Arbeit im Labor, bedanken.

Ich bedanke mich an dieser Stelle auch bei meiner Frau, die mich in so manchen Stresssituationen beruhigte und mir Kraft gab. Sie hielt mir den Rücken frei, damit ich mir so oft wie möglich Zeit für die Erstellung dieser Arbeit nehmen konnte.

Abschließend gilt mein Dank meinen Eltern, die mich immer unterstützten und begleiteten.