

AUS DEM LEHRSTUHL  
ANÄSTHESIOLOGIE  
PROF. DR. BERNHARD M. GRAF, MSC.  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Einfluss der Implementierung eines SOP zur Handhabung mikrobiologischer  
Proben auf die präanalytische Qualität auf der anästhesiologisch-  
neurochirurgischen Intensivstation**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Andreas Franz Mandlinger

2021



AUS DEM LEHRSTUHL  
ANÄSTHESIOLOGIE  
PROF. DR. BERNHARD M. GRAF, MSC.  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Einfluss der Implementierung eines SOP zur Handhabung mikrobiologischer  
Proben auf die präanalytische Qualität auf der anästhesiologisch-  
neurochirurgischen Intensivstation**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Andreas Franz Mandlinger

2021

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

PD Dr. Martin Kieninger

Prof. Dr. Martin Proescholdt

30.06.2021

## Kurzfassung

Diese Arbeit soll Aufschluss darüber geben, inwiefern die Implementierung eines SOP zur Verbesserung der mikrobiologischen Präanalytik auf der anästhesiologisch-neurochirurgischen Intensivstation des Uniklinikums Regensburg einen Einfluss auf die Qualität der Probengewinnung, Lagerung und Versendung erreichen kann. Zugleich sollten Informationen über das zu erwartende Keimspektrum bei typischen nosokomialen Infektionen auf einer Intensivstation mit dominierend neurochirurgischem Patientengut gewonnen werden.

Dazu wurden Zeiträume von jeweils zwölf Monaten vor und nach Einführung des SOP betrachtet und auf signifikante Unterschiede beider Gruppen ausgewählte Beobachtungsmerkmale betreffend untersucht.

Dabei zeigte sich, dass bereits vor Implementierung des SOP, insbesondere bei Verdacht auf Pneumonie oder Harnwegsinfekt als typischerweise häufigste nosokomiale Infektionen bei Neurointensivpatienten, oft ideales Material eingesandt und eine gute Ergebnisqualität erzielt wurde. Eine Verbesserung konnte lediglich dahingehend registriert werden, dass in der SOP Gruppe seltener Urin aus bereits länger liegenden Kathetern gewonnen wurde.

In Atemwegsmaterial und Blutkulturen wurde am häufigsten *Staphylococcus aureus* nachgewiesen. Im Urin waren *Escherichia coli* und *Enterococcus faecalis* die am häufigsten kultivierten Keime. Bei der Diagnostik bei Verdacht auf gefäßkatheter-assoziierte Infektionen bei liegendem ZVK oder arterieller Kanüle war *Staphylococcus epidermidis* der führende Keim. In Liquorproben wurde ausschließlich *Staphylococcus* spp. nachgewiesen.

„Problemkeime“ bzw. multiresistente Keime wurden kaum registriert. Somit deckt sich das nachgewiesene Keimspektrum im Wesentlichen mit den in der Literatur publizierten Daten. Auffallend ist die Tatsache, dass mikrobiologische Proben überwiegend tagsüber gewonnen wurden. Bei anzunehmender tageszeit-unabhängiger Manifestation nosokomialer Infektionen muss hier eine Verbesserung dahingehend angestrebt werden, dass Proben stets unmittelbar gewonnen werden.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Kurzfassung</b> .....	<b>5</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>9</b>
2.1    Theoretische Grundlage zur Präanalytik.....	11
2.2    Theoretische Grundlagen zum SOP.....	12
<b>3. Vorstellung des SOP</b> .....	<b>16</b>
3.1    Grundlegende Punkte .....	16
3.2    Blutstrominfektionen .....	17
3.3    Katheterassoziierte Infektion.....	18
3.4    Pneumonie .....	19
3.5    Harnwegsinfekt .....	20
3.6    Liquorinfekt bei liegender EVD/Lumbaldrainage .....	22
3.7    Liquorinfekt ohne liegende EVD/Lumbaldrainage .....	23
3.8    Nosokomiale Diarrhoe .....	24
3.9    Wundabstriche bei oberflächlichen Wunden .....	24
3.10   Mikrobiologische Proben aus dem OP .....	25
3.11   Abstriche auf MRSA bei Patientenaufnahme.....	25
3.12   „Reha-Abstriche“ .....	26
<b>4. Material und Methoden</b> .....	<b>27</b>
4.1    Rahmenbedingungen der Studie .....	27
4.2    Datenerhebung .....	27
4.3    Datenverarbeitung.....	29
<b>5. Ergebnisse</b> .....	<b>31</b>
5.1    Allgemeine und demographische Datenlage .....	31
5.2    Ergebnisse der Mikrobiologie aufgeschlüsselt nach relevanten Hauptdiagnosen.....	32
<b>6. Diskussion</b> .....	<b>42</b>
<b>7. Zusammenfassung</b> .....	<b>46</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>47</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>48</b>
<b>10. Literatur</b> .....	<b>49</b>
<b>11. Danksagung</b> .....	<b>54</b>
<b>12. Erklärung nach § 6 Abs. 5 Nr. 2 der Promotionsordnung</b> .....	<b>55</b>

# 1. Abkürzungsverzeichnis

## **A**

ABS *Antibiotic Stewardship*

## **B**

BAL *Bronchoalveoläre Lavage*

BDK *Blasendauerkatheter*

BK *Blutkultur*

## **C**

CAP *Community-acquired pneumonia*

CRP *C-Reaktives Protein*

CT *Computertomographie*

## **E**

E. coli *Escherichia coli*

ENTA *Endotracheale Absaugung*

ESBL *Extended-Spectrum Betalaktamase*

EVD *Externe Ventrikeldrainage*

## **H**

h *Stunde*

HAP *Hospital-acquired pneumonia*

## **I**

INR *International Normalized Ratio*

IQR *Interquartile Range*

## **M**

MRE *Multiresistente Erreger*

MRGN *Multiresistente gramnegative Erreger*

MRSA *Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus*

MRT *Magnetresonanztomographie*

MSSA *Methicillin-sensitiver Staphylokokkus aureus*

## **P**

PCR *Polymerase Chain Reaction*

PCT *Procalcitonin*

PDMS *Patientendatenmanagementsystem*

**S**

SARS *severe acute respiratory syndrom*

SD *Standardabweichung*

SOP *Standart Operating Procedure*

**U**

UKR *Uniklinikum Regensburg*

**V**

V. a. *Verdacht auf*

VAP *ventilator-associated pneumonia*

VRE *Vancomycin-resistente Enterokokken*



## 2. Einleitung

Die Manifestation nosokomialer Infektionen ist bei Neurointensivpatienten mit einer erhöhten Mortalität und erniedrigter Zahl an Entlassungen in das häusliche Umfeld assoziiert. [25] Die Rate an nosokomialen Infektionen bei diesem Patientengut wird mit etwa 30% angegeben. [41, 20] Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer adäquaten mikrobiologischen Diagnostik und daraus resultierenden antiinfektiven Therapien.

Antibiotic Stewardship (ABS) Programme zielen auf einen verantwortungsvollen und adäquaten Einsatz von Antibiotika ab, um einerseits das Behandlungsergebnis bei Infektionskrankheiten bei hospitalisierten Patienten zu verbessern und andererseits die Entstehung weiterer Resistenzbildungen zu vermeiden. Mikrobiologische Diagnostik ist dabei eine wesentliche Determinante zur Realisierung der Ziele der ABS Programme [8, 23, 40, 21], wobei diesem Aspekt bisher aber oft nur limitierte Bedeutung beigemessen wurde. [39] Die vorliegende Studie wurde im Rahmen eines ABS Programms initiiert.

Die Ergebnisqualität mikrobiologischer Diagnostik wird nicht unwesentlich von der präanalytischen Handhabung der Proben beeinflusst. Dieser wichtige Aspekt wird in den vorliegenden Leitlinien oder generell bei ABS Programmen oft nur marginal adressiert, obwohl gerade im Hinblick auf die Durchführung mikrobiologischer Labordiagnostik der Bedarf an konkreten Vorgaben bei gleichzeitig limitiertem Wissen bezüglich technischer Aspekte zu bestehen scheint. [6] Ein besonderes Verbesserungspotential sollte dabei bei der mikrobiologischen Labordiagnostik bei Verdacht auf das Vorliegen eines Harnwegsinfekts gegeben sein. [15, 34]

Mit dem Ziel, die präanalytische Handhabung mikrobiologischer Proben zu verbessern, wurde daher auf der anästhesiologisch-neurochirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Regensburg ein SOP implementiert.

Diese Standardvorgehensweise beschäftigt sich mit der präanalytischen Handhabung von mikrobiologischen Proben. Hier werden strukturierte Handlungshinweise, sowohl zum allgemeinen Umgang mit mikrobiologischen Proben als auch der genauen Vorgehensweise bezüglich Gewinnung, Lagerung und Transport des Materials bei ausgewählten Krankheitsbildern, gegeben. Dabei sollen typische Fehlerquellen wie

das Vorhandensein von Hautkeimen in Blutkulturen (BK), die Abnahme von ungeeignetem Material, die Verwendung von unpassenden Testträgern sowie die unvollständige Gewinnung von Proben minimiert werden.

Das SOP wird dabei einerseits gut sichtbar in der Intensivstation zugänglich gemacht, andererseits werden die Mitarbeiter zum Vorgehen nach der Handlungsanweisung angehalten. Zur Erörterung der Fragestellung erfolgt der Zugriff auf die in der Mikrobiologie und den Datenverarbeitungssystemen des Uniklinikums Regensburgs (UKR) routinemäßig hinterlegten Daten und eine Auswertung rückblickend, vor Einführung des SOP sowie nach deren Einführung über den Zeitraum jeweils eines Jahres. Die zu untersuchenden Merkmale belaufen sich generell auf das Zusammentragen von epidemiologischen Daten, also der grundsätzlichen Anzahl, dem durchschnittlichen Alter, der durchschnittlichen Liegedauer sowie der führenden Diagnosen der Patienten. Außerdem soll sowohl die Häufigkeit der Probeneinsendung für einzelne Materialien als auch das kohärente Vorgehen betrachtet werden.

Zusätzlich wird in Bezug auf konkrete infektiologische Krankheitsbilder die Einsendung des korrekten Materials überprüft sowie eine notwendige Lagerung des Materials vor ihrem Versand.

Dadurch soll analysiert werden, ob und in welchem Maß durch das SOP die Qualität der Präanalytik gesteigert werden konnte und ob ausgehend von einem möglichen Erfolg eine Ausdehnung des SOP auf andere Stationen und das Erstellen von SOPs auch für andere Themengebiete sinnvoll erscheint.

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob durch die Einführung des SOP ein positiver Effekt auf die Ergebnisqualität mikrobiologischer Proben festgestellt werden kann. Darüber hinaus sollte das ermittelte Keimspektrum bei mikrobiologischer Diagnostik bei Verdacht auf Pneumonie, Harnwegsinfektion, Blutstrominfektion, katheterassoziierter Infektion und Liquorinfektion sowie bei Abstrichen auf isolierpflichtige Keime auf einer Intensivstation mit überwiegend neurochirurgischem Patientengut dargestellt werden.

## 2.1 Theoretische Grundlage zur Präanalytik

Die Präanalytik stellt einen essentiellen Bestandteil der mikrobiologischen Diagnostik dar. Dabei versteht man unter Präanalytik all jene Prozesse, die vor dem Erstellen des eigentlichen Messergebnisses liegen. [11]

Bei den Störgrößen in der präanalytischen Diagnostik wurden die technischen Faktoren betrachtet.

Im Einzelnen sind dies:

- Vorbereitung des Patienten, etwa Dokumentation und Einwilligung
- Auswahl des korrekten Abnahmegefäßes
- Gewinnung des Probenmaterials
- Makroskopische Probenbeurteilung
- Fixierung der gewonnenen Proben
- Transport der Proben, inklusive Kühlung und Lagerung
- Dokumentation und Kennzeichnung des gewonnenen Materials

Diese sind wenig variabel und durch eine Veränderung der Arbeitsweise beeinflussbar, zeigen aber einen großen Effekt auf die Güte der präanalytischen Diagnostik. [17]

Diese Störgrößen führen in der Folge zu Ungenauigkeiten in der mikrobiologischen Diagnostik. Fehler in der Präanalytik stellen dabei mit über zwei Dritteln den weitaus größten Anteil an mikrobiologischen Fehlern dar. [7]

Es konnte in Studien nachgewiesen werden, dass das Einhalten von standardisierten Vorgehensweisen im Bereich der Präanalytik einen positiven Einfluss auf die Gesamtqualität der mikrobiologischen Diagnostik hat.

Daher sind standardisierte Vorgehensweisen gerade in der Präanalytik von hoher Bedeutung, um Fehlerquellen möglichst zu minimieren. [17]

## **2.2 Theoretische Grundlagen zum SOP**

### **2.2.1 Blutstrominfektionen**

Unter Blutstrominfektion oder Bakteriämie versteht man das Einschwemmen von Erregern in den Blutkreislauf. Unter anderem kann sich daraus in ihrer Maximalausprägung eine Sepsis entwickeln. Darunter versteht man eine lebensbedrohliche Organdysfunktion. Die auslösenden Faktoren können vielfältig sein, wenngleich ihnen allen eine fehlgeleitete Immunantwort auf eine mögliche Infektion zugrunde liegt.

Neben der Bakteriämie kann eine Sepsis unter anderem auch aus einer Pneumonie oder einer Harnwegsinfektion entstehen. [31]

### **2.2.2 Katheterassoziierter Infekt**

Immer dann, wenn die Haut als Grenzschicht des menschlichen Körpers und Barriere gegen Umwelterreger verletzt wird, besteht die Gefahr einer Infektion. Da es aber aus Gründen der Diagnostik oder der Therapie häufig notwendig ist diese Schutzschicht zu durchbrechen kommt der Hygiene gerade in diesen Fällen eine besondere Rolle zu. [19]

### **2.2.3 Pneumonie**

Eine Pneumonie bezeichnet das Auftreten von entzündlichen Prozessen im Bereich des Alveolarraums und/oder des interstitiellen Lungengewebes. Diese Prozesse können durch Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen oder Parasiten verursacht werden.

Klinisch unterscheidet man dabei zwischen einer ambulant erworbenen Pneumonie, auch Community-acquired pneumonia (CAP), und der nosokomialen Pneumonie, auch Hospital-acquired pneumonia (HAP). [30]

Die CAP ist als außerhalb des Krankenhauses erworbene Lungenentzündung definiert, während die HAP durch einen Symptombeginn innerhalb von 48 h nach Krankenhausaufenthalt gekennzeichnet ist. Eine Unterform der HAP ist die ventilator-assoziierte pneumonia (VAP), also eine Pneumonie, die im Zusammenhang mit der Beatmung eines Patienten auftreten kann.

Die CAP stellt weltweit die häufigste Infektionskrankheit dar. Deutschlandweit wird die Inzidenz auf 400.000-500.000 Neuerkrankungen pro Jahr geschätzt. Bei etwa der Hälfte dieser Patienten wird im Verlauf eine stationäre Behandlung notwendig.

Etwa 1 % aller Patienten im Krankenhaus entwickelt im Verlauf eine HAP. [10]

Den klinischen Verdacht einer Pneumonie liefert neben der Untersuchung auch der Laborbefund. Hier ist besonders auf einen Anstieg des Leukozytenwertes, des C-Reaktiven Proteins (CRP) und bei Bedarf des Procalcitonins (PCT) als akute Phase-Proteine im Sinne einer Immunreaktion zu achten. Die Abnahme von Blutkulturen ist bei schweren Verläufen oder Komplikationen essentiell, um die antiinfektive Therapie im Bedarfsfall anzupassen. Die Leitlinien sehen hier vor allem die Entnahme von mindestens zwei Blutkulturpaaren, den Urin-Antigentest auf Legionellen sowie eine Sputumdiagnostik innerhalb von 24 h vor. [10]

Das konventionelle Röntgenbild stellt den Goldstandard zur Sicherung der Diagnose der Lungenentzündung dar. [10]

So kann hier grob zwischen einer Lobärpneumonie und einer interstitiellen Pneumonie unterschieden werden.

Während der Lobärpneumonie häufig der Erreger *Streptococcus pneumoniae* zugrunde liegt, werden interstitielle Pneumonien häufiger durch Chlamydien, Legionellen oder vor allem Viren ausgelöst. Beispielhaft seien hier die Influenza-Pneumonie oder das SARS-assoziierte (severe acute respiratory syndrome) Coronavirus aus dem Jahr 2002 genannt. [30]

Auch dem 2020 pandemisch auftretenden Coronavirus Covid-19 wird ein solches Erkrankungsbild zugeordnet. [36]

## **2.2.4 Harnwegsinfektion**

Unter Harnwegsinfektion versteht man eine Infektion des harnführenden Systems durch verschiedene Erreger. Dazu zählen neben Bakterien auch Trichomonaden, Pilze oder Parasiten.

In einem Großteil der Fälle handelt es sich dabei um aufsteigende Infektionen, die häufig durch den Erreger *Escherichia coli* (*E. coli*), gefolgt von Enterokokken, *Proteus* und *Klebsiella* ausgelöst werden.

Dabei können entweder einzelne Abschnitte des Harnsystems oder der gesamte Harntrakt betroffen sein.

So können aus einer Harnwegsinfektion unter anderem eine Zystitis, eine Urethritis, eine Pyelonephritis oder das Äquivalent einer Blutstrominfektion, eine Urosepsis, hervorgehen. [14]

Diagnostisch steht neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung die mikrobiologische Diagnostik im Vordergrund. Dabei ist der Schweregrad der Symptomatik und das Vorliegen von Risikofaktoren wie zum Beispiel Diabetes mellitus

oder Immunsuppression entscheidend für die weitere Diagnostik und Therapie. Bei schweren Verläufen steht der Erregernachweis im Vordergrund. Dieser kann nach Erhärtung des Verdachts mittels Urinschnelltest und durch das Anlegen einer Urinkultur erreicht werden.

Weitere Diagnostik wie die Entnahme von Blutkulturen, die Sonographie des harnführenden Systems oder spezielle Bildgebung kann im Verlauf erwogen werden.

[9]

### **2.2.5 Liquorinfekt**

Bei Liquor cerebrospinalis handelt es sich physiologisch um eine wässrige, klare Flüssigkeit, die weitestgehend zellarm ist. [3]

Da es im Verlauf verschiedener Krankheitsbilder nötig sein kann, invasive Maßnahmen im Bereich liquorführender anatomischer Strukturen durchzuführen und somit die Integrität der Blut-Liquor-/ Blut-Hirn Schranke künstlich unterbrochen wird, besteht im klinischen Verlauf stetig die Gefahr einer Liquorinfektion.

Analog zu katheterassoziierten Infektionen im Bereich des Gefäßsystems ist auch bei Liquorinfektionen neben der Erregeridentifikation die Sicherung des Fokus im Vordergrund.

### **2.2.6 Isolierpflichtige Keime**

Das Vorkommen multiresistenter Erreger (MRE) stellt eine große Herausforderung im klinischen Alltag dar. Unter multiresistenten Erregern versteht man verschiedene einzelne Erreger oder Erregergruppen, die sich durch die Entwicklung von Resistenzmechanismen dem Wirkungsbereich gängiger Antibiotika entziehen können. Somit muss beim Nachweis dieser Erreger die gewohnte und auch in ihrer Pharmakodynamik und Kinetik bekannte Therapie zugunsten alternativer in ihrer Wirkung noch unbeeinträchtigt Antiinfektiva verlassen werden. Gleichzeitig erfolgen Maßnahmen, die eine Ausbreitung des Erregers verhindern sollen.

Als Grund für die Ausbildung diverser Antibiotikaresistenzen wird der für lange Zeit unbedachte Einsatz der Substanzen angesehen. [38]

Die wichtigsten Vertreter der MRE sind:

- Methicillinresistente Staphylokokkus aureus (MRSA)

Beim methicillinresistenten Staphylokokkus aureus handelt es sich um einen Gram positiven fakultativ anaeroben Haufenkokkus. Er kolonisiert bei etwa 20-50% der

Menschen die Haut und stellt mit 75% der Fälle den Hauptauslöser von Wundinfektionen dar.

MRSA entzieht sich durch ein modifiziertes Penicillin-Bindeprotein PBP2a den gängigen Betalaktamantibiotika wie Penicillin, Cephalosporinen und Carbapenemen, deren Wirkung maßgeblich von der Bindung dieser Oberflächenproteine abhängt. Das Alternative PBP2a zeigt dabei nur eine sehr niedrige Affinität für Beta-Laktamantibiotika und kann somit nicht mit diesen therapiert werden. [35]

- Extended-Spectrum Betalaktamase-bildende (ESBL) Erreger

Unter ESBL-Erregern wird eine Gruppe Erreger summiert, die sich durch das Enzym Betalaktamase dem Wirkungsbereich klassischer Betalaktamantibiotika wie Penicilline, Cephalosporine, Monobactame und Carbapeneme entziehen. Zur Gruppe der ESBL Erreger zählen überwiegend gramnegative Erreger wie E. coli, Salmonellen, Shigellen und Klebsiellen. [33]

- Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)

Die Gruppe der MRGN-Keime sind der Gruppe der ESBL-Keime sehr ähnlich. Neben den auch dort enthaltenen Erregern E. coli, Salmonellen, Shigellen und Klebsiellen gehören zu den MRGN-Keimen unter anderem auch Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter baumannii.

Des Weiteren ist der Resistenzmechanismus nicht ausschließlich gegen Betalaktamantibiotika gerichtet. Die Erreger zeigen Abwehrmechanismen gegen Acylureidopenicilline (z.B. Piperacillin), Cephalosporin der 3. und 4. Generation (z.B. Cefotaxim, Ceftacidin), Carbapeneme (z.B. Imipenem, Meropenem) und/ oder Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin). Je nachdem, ob die Erreger gegen drei oder alle vier Antibiotikagruppen resistent sind, werden sie als 4 MRGN oder die weniger gefährlichen 3 MRGN unterteilt. [33]

- Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

Vancomycin ist ein Glykoprotein-Antibiotika, welches seine Wirkung gegen die Zellwand grampositiver Erreger entfaltet. Es wird vor allem als Reserveantibiotikum gegen MRSA eingesetzt.

VRE ist durch seine niedrigere Virulenz vor allem bei immuninkompetenten Patienten zu finden und wird häufig nosokomial übertragen.

Der Resistenzmechanismus der VRE-Erreger wird dabei durch eine gen-codierte Glykopeptidresistenz erklärt. [13]

### **3. Vorstellung des SOP**

Das SOP aus dem Jahr 2017 wurde von PD Dr. med. Martin Kieninger in Zusammenarbeit mit Dr. med. Thomas Holzmann, Oberarzt der mikrobiologischen Abteilung des Uniklinikum Regensburg erstellt.

Ziel des SOP war die Verbesserung der präanalytischen Ergebnisqualität.

Das SOP gibt zum einen grundlegende Anweisungen für den Umgang mit mikrobiologischen Proben und zum anderen das leitliniengerechte Vorgehen bei Verdacht auf bestimmte Erkrankungen.

Im Detail sind dies der Verdacht auf (V. a.):

- Blutstrominfektionen
- Pneumonie
- Harnwegsinfektion
- Katheterassoziierte Infektion
- Liquorinfekt bei liegender Externer Ventrikeldrainage (EVD)/Lumbaldrainage
- Abstriche auf isolierpflichtige Keime

Dabei sind in das SOP sowohl allgemeine Vorgehensweisen als auch konkrete Handlungsanweisungen zu Abnahme, Lagerung und Versendung aufgeführt.

Im Folgenden wird das SOP detailliert vorgestellt.

#### **3.1 Grundlegende Punkte**

Hier wird der Umgang mit mikrobiologischen Proben im Allgemeinen dargestellt. Dabei sollen zum einen Materialien für die mikrobiologische Diagnostik vor Beginn einer antiinfektiven Therapie asserviert werden.

Bei schweren Infektionen darf dadurch aber der Beginn der antiinfektiven Therapie zum anderen nicht verzögert werden.

Allgemein soll mikrobiologisches Material möglichst schnell ins Labor gelangen. Idealerweise geschieht dies innerhalb von zwei Stunden.

Verwendete Probentransportmedien sollen möglichst den Zustand bei der Probengewinnung festhalten.

Beim Umgang mit primär sterilen Materialien ist zu beachten, dass diese bei Raumtemperatur gelagert werden und keine Kühlung erfolgen soll. So kann ein optimales Nährmedium für sämtliche Erreger erreicht werden. Als Beispiel sind hier Punktate und Biopsien zu nennen.



Bei nicht primär sterilen Materialien, am Beispiel Urin oder Atemwegsmaterialien ist hingegen eine Kühlung bei 4°C sinnvoll. Somit kann das Wachstum ubiquitär vorhandener Keime reduziert werden. Diese würden relevante pathogene Erreger überwuchern und somit als Störgröße auftreten.

Abstrichtupfer können auch bei Raumtemperatur gelagert werden.

Der Abnahmeort und -zeitpunkt müssen immer genau dokumentiert werden, die dabei verwendeten Probengefäße sind entsprechend zu beschriften.

Die gesamte Transportzeit mikrobiologischer Proben sollte 12 Stunden nicht überschreiten.

### 3.2 Blutstrominfektionen

Es sollten immer mindestens zwei Paar Blutkulturen abgenommen werden. Blutkulturen werden stets als Paar, also Sets, abgenommen. Diese Blutkultursets bestehen aus einer aeroben und einer anaeroben Flasche (Abbildung 1). Die aerobe Blutkulturflasche ist durch einen violetten Verschluss und einen roten Farbring gekennzeichnet und enthält einen höheren Gehalt an Kohlenmonoxid. Die anaerobe Flasche zeichnet sich durch einen höheren Sauerstoffgehalt aus. Erkennbar ist diese Flasche an einem weißen Deckel mit blauem Farbring, wobei je nach Hersteller auch unterschiedliche Farbcodierungen möglich sind.

Zusammen decken also ein Paar Blutkulturflaschen ein möglichst breites Erregerspektrum ab. [4]

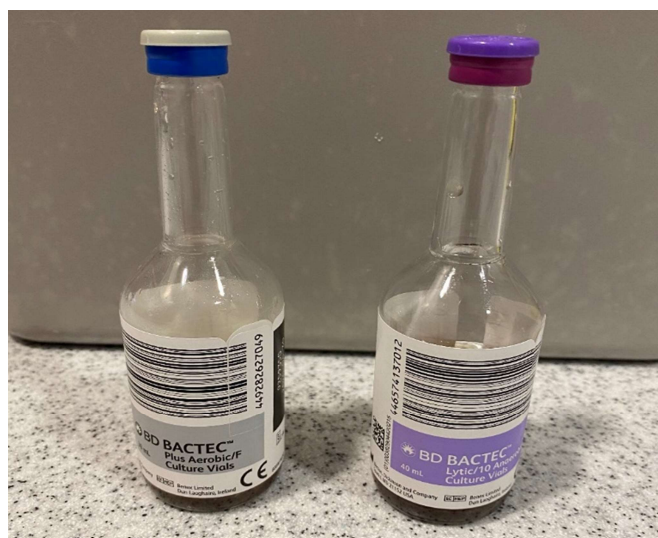


Abbildung 1: Blutkulturset, bestehend aus aerober und anaerober Flasche

Entgegen früherer Meinung müssen die Blutkulturen nicht im Fieberanstieg entnommen werden. Da der Anstieg der Körpertemperatur von Endotoxinen ausgelöst wird, die beim Zerfall von Bakterien freigesetzt werden, ist davon auszugehen, dass die Menge an nachweisbaren Keimen in dieser Phase geringer ist. [16]

Bei laufender antibiotischer Therapie soll eine Entnahme der Blutkultur unmittelbar vor der nächsten Gabe erfolgen. Die Abnahme des Materials soll möglichst aus peripheren Gefäßen erfolgen, diese sollten frisch gelegt werden, eine Abnahme aus länger liegenden Kathetern ist hierbei zu vermeiden.

Vor Abnahme der Blutkulturen hat immer eine gewissenhafte Desinfektion der Punktionsstelle zu erfolgen, hierfür sind die Anweisungen auf der Desinfektionslösung einzuhalten. Die beiden Blutkulturflaschen müssen mit 8-10 ml Blut beimpft werden. Sollte sich der Versand in das Labor verzögern, so sollen die Blutkulturen bei Raumtemperatur gelagert werden.

Dem Labor ist mitzuteilen, falls eine Untersuchung auf Endokarditis nötig ist.

### 3.3 Katheterassoziierte Infektion

Bei V.a. katheterassoziierten Infekt sind immer zwei Paar Blutkulturen abzunehmen. Dabei soll ein Paar aus dem liegenden Katheter und das zweite Paar durch frische Punktion gewonnen werden. Wichtig ist hierbei stets die korrekte Beschriftung des Materials.

Wird die Indikation zur Entfernung des Katheters gestellt, so muss zusätzlich auch die Katheterspitze in einem sterilen Spitzröhrchen (Abbildung 2) eingeschickt werden.

Kommt es zur Sekretion aus der Einstichstelle, so soll zusätzlich ein feuchter Abstrich aus dem betroffenen Gebiet angefertigt und eingesandt werden.



Abbildung 2: Spitzröhrchen für Katheterspitzen aus dem SOP zur Präanalytik

### 3.4 Pneumonie

Bei intubierten/tracheotomierten Patienten wird Material durch Absaugen mittels eines speziellen Trachealsaugers (Abbildung 3) gewonnen. Dabei kann es sich entweder um Trachealsekret (Endotracheale Absaugung [ENTA]) oder bronchoskopisch gewonnenes Material (Bronchoalveoläre Lavage [BAL]) handeln, wobei die BAL das diagnostisch optimale Material darstellt.

Handelt es sich um nicht-intubierte/nicht-tracheotomierte Patienten, so soll Sputum oder ggf. induziertes Sputum gewonnen werden. Idealerweise soll aber stets Material aus den tiefen Atemwegen abgenommen werden.

Besteht der Verdacht auf respiratorische Viren (z.B. Influenza) oder Pneumocystis ist auch Rachenspülwasser als Diagnostikum indiziert.

Sollte der Versand in das Labor nicht sofort möglich sein, so ist die Probe bis zur Versendung bei 4°C zu lagern.



Abbildung 3: Trachealsaugset aus dem SOP zur Präanalytik

### 3.5 Harnwegsinfekt

Grundsätzlich soll Urin nur bei Verdacht auf Harnwegsinfekt eingesandt werden. Einen möglichen Hinweis darauf geben beispielsweise ein erhöhter Leukozytenwert und/oder der Nachweis von Nitrit in Urinteststreifen (Abbildung 4). Diese Teststreifen geben durch semiquantitativen und qualitativen Nachweis innerhalb kurzer Zeit einen Hinweis auf eine veränderte Urinzusammensetzung von pH-Wert, Leukozyten, Nitrit, Urobilinogen, Proteinen und Blut.



Abbildung 4: Urinteststreifen zur Mikrobiologischen Diagnostik

Des Weiteren ist Nativurin in sterilen Monovetten (Abbildung 5) einzuschicken, keinesfalls soll eine Einsendung mittels Uricult® erfolgen.



Abbildung 5: Urin-Monovette zur Einsendung von Nativurin aus dem SOP zur Präanalytik

Der gewonnene Urin ist in einem speziellen Probenbehälter, einer sogenannten Monovette (Abbildung 5) an das mikrobiologische Labor zu versenden. Diese Urin-

Monovetten beinhalten keinen Stabilisator (Borsäure) und werden daher klinisch auch häufig zur Anfertigung von Harnsediment verwendet. [37]

Beim Uricult® (Abbildung 6) handelt es sich um Eintauchtests, die mit verschiedenen Nährböden beschichtet sind, um so das schnelle Anfertigen einer Keimkultur zu ermöglichen. [32]



Abbildung 6: Eintauchnährbodentest „Uricult®“ zur Mikrobiologischen Diagnostik

Sollte es zur Verzögerung des Versands in das Labor kommen, so kann Nativurin über Nacht bei 4°C gelagert werden.

Es ist außerdem zu beachten, dass Urin für die mikrobiologische Diagnostik nie aus einem bereits länger liegenden Blasendauerkatheter (BDK) entnommen werden soll. In Fällen, in denen nur eine Materialgewinnung aus liegenden BDK möglich ist, sieht das SOP die Neuanlage eines BDK und eine Uringewinnung aus dem neu gelegten Katheter vor.

### 3.6 Liquorinfekt bei liegender EVD/Lumbaldrainage

Bei liegender EVD/Lumbaldrainage soll die Abnahme über einen 3-Wege-Hahn am Ablaufsystem erfolgen. Der so gewonnene Liquor wird in der Folge in einem sterilen Spitzröhrchen (Abbildung 7) versandt.

Nach Entfernung der Drainage soll stets zusätzlich die Drainagenspitze in einem sterilen Spitzröhrchen eingesandt werden.



Abbildung 7: Spitzröhrchen zur Einsendung von Katheterspitze aus dem SOP zur Präanalytik

Ein besonderes Augenmerk legt das SOP auf das Vorgehen bei akutem Infektgeschehen. Als Beispiel sei eine Meningitis oder Ventrikulitis angeführt. Bei Verdacht auf diese hochakuten Erkrankungsbilder ist der Rufdienst der Mikrobiologie umgehend zu verständigen.

Bei „normaler“ Bakteriologie sieht das SOP die Abnahme von mindestens 1,5 ml Material vor. Soll die Diagnostik mittels Polymerase Chain Reaction (PCR) erfolgen, so ist zusätzlich mindestens 1 ml Liquor abzunehmen. Bei Tuberkulose-Diagnostik wird die Abnahme von insgesamt mindestens 5 ml empfohlen.

Besonders hervorzuheben ist, dass die Aspiration des Materials grundsätzlich nur vorsichtig erfolgen soll. Ist die Abnahme des Liquors nur unter Aufwendung von hohem Druck bzw. starkem Sog möglich, so ist es besser, über einen längeren Zeitraum mehrmals ein kleineres Volumen zu gewinnen.

Sollte es nach Abnahme des Materials nicht möglich sein, einen prompten Versand in das Labor zu bewerkstelligen, so können die Proben bei Raumtemperatur gelagert werden.

Für den Fall, dass die Materialgewinnung problemlos und in ausreichendem Maß von statten geht, kann zusätzlich 1 ml in PED-Flaschen (Abbildung 8) gegeben werden.



Abbildung 8: BD BACTEC PEDS Plus Flasche zur Aufbewahrung von zusätzlichem Material

### 3.7 Liquorinfekt ohne liegende EVD/Lumbaldrainage

Ähnlich dem Vorgehen bei Liquorinfekt mit liegendem EVD/Lumbaldrainage wie auch ohne liegende Ableitungsmöglichkeit, also nach frischer Lumbalpunktion, sollen für „normale“ Bakteriologie mindestens 1,5 ml Liquor abgenommen werden. Für die PCR-Diagnostik müssen zusätzlich mindestens 1 ml und bei der Tuberkulose-Diagnostik insgesamt mindestens 5 ml Liquor gewonnen werden.

Besonders weist das SOP noch einmal auf die Beachtung der Kontraindikationen der Lumbalpunktion hin.

Diese sind zum einen das Vorliegen von erhöhtem Hirndruck, welcher unter anderem Folge einer intrakraniellen Raumforderung sein kann und im Vorfeld mittels eines kranialen Computertomogramms (CT) oder eines Magnetresonanztomogramms (MRT) abgeklärt werden muss.

Des Weiteren stellt eine Thrombozytopenie je nach Ausprägung eine absolute ( $<20.000/\mu\text{L}$ ) bzw. relative ( $<50.000/\mu\text{L}$ ) Kontraindikation dar.

Auch bei florider Entzündung im Punktionsgebiet ist eine Lumbalpunktion zu unterlassen.

Schließlich ist eine stabile Blutgerinnung Grundvoraussetzung für eine Punktion.

Über einer International Normalized Ratio (INR) von 1,8 ist eine Lumbalpunktion aufgrund des unkalkulierbaren Risikos einer Blutung zu unterlassen. [29]

Der so gewonnene Liquor wird nativ in einem sterilen Spitzröhrchen eingeschickt.

Falls Liquor nicht unmittelbar in das Labor geschickt werden kann, können die Proben bei Raumtemperatur maximal 12 Stunden (h) gelagert werden.

Auch hier kann überschüssiges Material zusätzlich in PED-Flaschen eingesandt werden.

Ähnlich dem SOP für liegende Ableitungsmöglichkeit wird auch bei akutem Infektgeschehen ohne diese Möglichkeit sofort eine Kontaktaufnahme mit der Mikrobiologie empfohlen.

### **3.8 Nosokomiale Diarrhoe**

Die Diagnostik auf Diarrhoe soll nur bei tatsächlich vorliegender Durchfallerkrankung durchgeführt werden.

Diese Diagnose ist dann zu stellen, wenn eine oder mehrere der drei folgenden Symptome auftreten. Dies ist zum einen eine zu häufige Stuhlentleerung (mehr als drei Mal täglich), zum anderen die verminderte Stuhlkonsistenz mit einem Wassergehalt von über 75 % Diarrhoe und/oder ein Stuhlgewicht über 200 Gramm am Tag. [16]

Bei der Versendung ist zu beachten, dass stets nur Stuhlproben einzusenden sind, die eine ausreichende Menge ungeformten Stuhls enthalten.

Als ausreichend wird ein daumenbreit gefülltes Röhrchen (Abbildung 9) angegeben.



*Abbildung 9: Röhrchen zur Gewinnung von Stuhlproben aus dem SOP zur Präanalytik*

### **3.9 Wundabstriche bei oberflächlichen Wunden**

Bei oberflächlichen Wunden wird die Durchführung eines feuchten Abstrichs mittels des dafür vorgesehenen Abstrichtupfers (Abbildung 10) empfohlen.

Handelt es sich um chronische Wunden, kann ein tiefer Abstrich vom Wundgrund erfolgen, die Gewinnung von Material mittels Wundbiopsien wird allerdings vorgezogen.



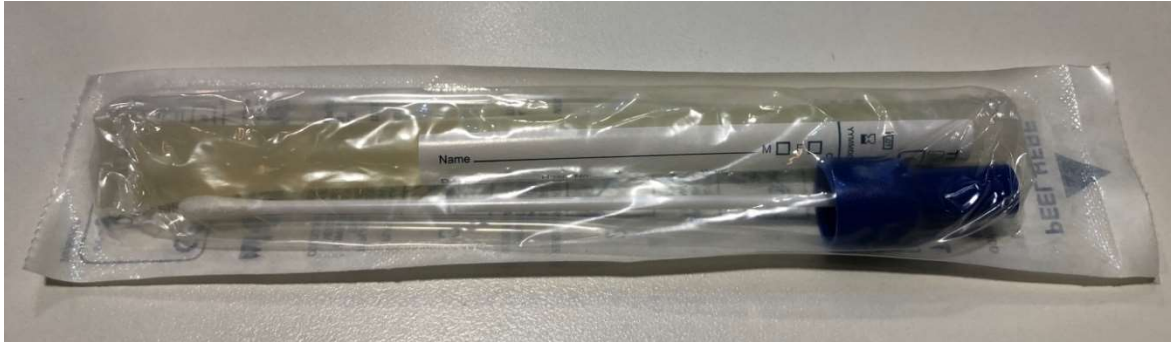


Abbildung 10: Feuchter Abstrichtupfer aus dem SOP zur Präanalytik

Sollte es zur Gewinnung von Material aus Verhalten, also Flüssigkeitsansammlungen in Abszessen oder Gelenken kommen, so wird der Versand in sterilen Spitzröhrchen (Abbildung 7) empfohlen.

Alternativ kann auch ein Versand in einer mit einem sterilen Stöpsel verschlossenen Spritze erwogen werden. Das SOP führt hierzu den Vorteil an, dass die beim Umfüllen des Materials bestehende Gefahr einer Kontamination entfällt.

Kann das Sekret nicht unmittelbar in das Labor geschickt werden, so ist die Probe bei Raumtemperatur zu lagern. Falls genügend Material gewonnen werden kann, so ist zusätzlich 1 ml in eine PED-Flasche abzufüllen.

### **3.10 Mikrobiologische Proben aus dem OP**

Proben, die aus dem OP direkt auf die Intensivstation gesendet werden, sollen möglichst rasch in das Labor verbracht werden. Unter Umständen kann auch der mikrobiologische Rufdienst kontaktiert werden.

Bei notwendiger Zwischenlagerung von Proben kann die Probe bis zum Versand bei Raumtemperatur maximal 12 h gelagert werden.

### **3.11 Abstriche auf MRSA bei Patientenaufnahme**

Abstriche auf MRSA sollen bei notwendiger Diagnostik mittels PCR und kultureller Anzucht sowohl durch ein trockenes Abstrichröhrchen (Abbildung 11) als auch durch ein feuchtes Abstrichröhrchen (Abbildung 10) erfolgen.

Sollte nur eine Bakterienkultur notwendig sein, so ist ein feuchtes Abstrichröhrchen ausreichend.



Abbildung 11: Trockener Abstrichtupfer aus dem SOP zur Präanalytik

### 3.12 „Reha-Abstriche“

Schließlich wird auch die Anforderung von Reha-Abstrichen dargestellt.

Dies wird anhand eines Bildes aus dem Lauris®-System (Abbildung 12) erläutert.

Mittels einer Markierung (roter Kreis) werden die nötigen Anforderungen dargestellt.

Beim Lauris®-System handelt es sich um das klinikinterne Dienstprogramm zur Anforderung und Betrachtung von Daten der Mikrobiologie und des Labors.

Wichtig ist dabei auch stets die Verwendung von feuchten Abstrichröhrchen.

(Abbildung 10)

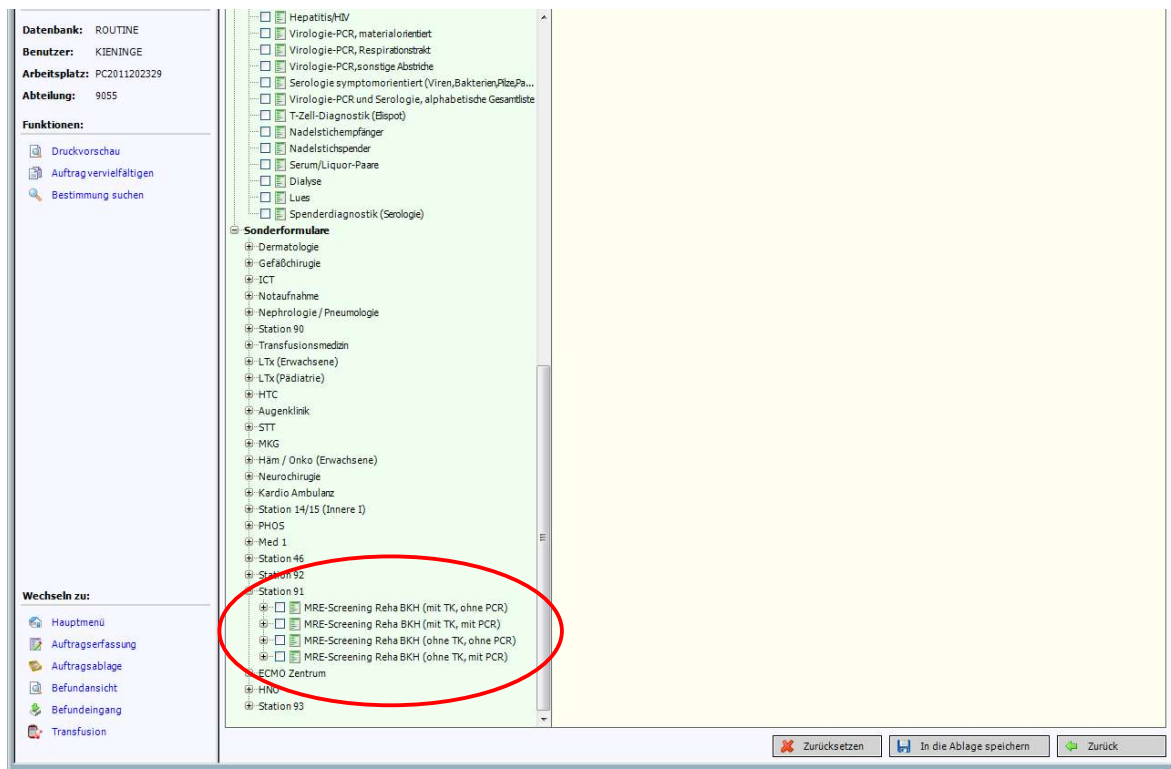


Abbildung 12: Desktopansicht Lauris Laborprogramm aus dem SOP zur Präanalytik

## **4. Material und Methoden**

### **4.1 Rahmenbedingungen der Studie**

Die Studie wurde nach Vorlage von PD Dr. med. Martin Kieninger durch die Ethikkommission mit der Nummer 18-1028-101 genehmigt.

Die Umsetzung des SOP erfolgte ab dem 01.05.2018 auf der anästhesiologisch-neurochirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Regensburg. Diese Intensivstation wird von Ärzten der Klinik für Anästhesiologie und der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie betreut. Primär werden hier postoperative oder postinterventionelle Patienten aus den Fachbereichen Neurochirurgie und Neuroradiologie sowie Patienten mit stattgefundenen spontaner intrakranieller Blutung oder Schädelhirntrauma betreut. Im Rahmen des Belegungskonzepts für Intensivpatienten des Universitätsklinikums Regensburg werden im Bedarfsfall aber auch Patienten anderer Fachdisziplinen übernommen.

Mikrobiologische Proben können am Universitätsklinikum Regensburg an Werktagen im Zeitraum von 8:00 Uhr bis 17:30 Uhr, am Wochenende und an Feiertagen von 8:00 Uhr bis 13:30 Uhr unmittelbar in das Labor der Mikrobiologie gesandt werden. Außerhalb dieser Zeiträume gewonnene Proben müssen bis zum Folgetag auf der Intensivstation zwischengelagert werden. Nur in begründeten Ausnahmefällen kann bei Notfällen nach Rücksprache mit dem Dienstarzt der Mikrobiologie auch außerhalb der regulären Probenannahmezeiten eine unmittelbare Bearbeitung einer Probe erwirkt werden.

### **4.2 Datenerhebung**

Im Rahmen der retrospektiven Untersuchung im Vorher-Nachher-Design wurden zu Beginn die beiden Beobachtungszeiträume definiert.

Zum einen erfolgte die Auswertung rückblickend über 12 Monate vor Implementierung des SOP der historischen Gruppe entsprechend, und seit Vorhandensein des SOP prospektiv über 12 Monate der SOP-Gruppe entsprechend.

Die exakten Zeiträume sind:

- Historische Gruppe: 01.05.2017 bis einschließlich 30.04.2018
- SOP Gruppe: 01.05.2018 bis einschließlich 30.04.2019

Einschlusskriterien für die Studie waren zum einen das Erreichen des 18. Lebensjahres und zum anderen eine Behandlung auf der anästhesiologisch-neurochirurgischen Intensivstation am UKR.

Zur Datenerhebung erfolgte der Zugriff auf die in der Mikrobiologie sowie den Datenverwaltungssystemen des UKR routinemäßig hinterlegten Daten.

Die verwendeten Systeme waren:

- Das Patientendatenmanagementsystem der Intensivstation (PDMS, iMDsoft®, Tel Aviv, Israel): Hier werden grundsätzliche Patientendaten hinterlegt und abgerufen. [42]
- SAP-System (Walldorf, Deutschland): Das SAP-System ist ein klinikweites Programm, über das unter anderem das Erstellen von Arztbriefen oder die Einsicht von bildgebender Diagnostik erfolgen kann. [43]
- Statistik und Analysesysteme der Infektiologie (HyBASE®, epiNET AG, Bochum, Deutschland): Dabei handelt es sich um ein Statistik- und Analysesystem für Fragen der Epidemiologie und Krankenhaushygiene [12]
- Lauris®: Hierbei handelt es sich um das klinikweite Netzwerk zur Einsicht und Anforderung von mikrobiologischen Untersuchungen. [26]

Die zu untersuchenden Parameter wurden diesen Systemen entnommen und im Folgenden genannt:

- Die grundsätzliche Anzahl der Patienten.
- Der durchschnittliche Alter der Patienten.
- Die durchschnittlichen Liegedauer.
- Die führenden Diagnosen der Patienten.

Außerdem soll sowohl die Häufigkeit der Probeneinsendung für einzelne Materialien als auch das kohärente Vorgehen betrachtet werden.

Auch wird in Bezug auf konkrete infektiologische Krankheitsbilder die Einsendung des korrekten Materials überprüft.

Zusätzlich sollen Kommentare im mikrobiologischen Befund bezüglich präanalytischer Fehler erfasst und kategorisiert werden.

Des Weiteren werden Infektionsdiagnosen aus den Unterlagen der Patienten herausgesucht. Diese werden anhand der Krankheitsbilder in dem SOP sortiert und zugeordnet.

Auch wird die Materialgewinnung nach den Kriterien „vorhanden“ und „korrekt“ betrachtet.

Es soll die Häufigkeit von positiven Befunden in den Materialien

- Urin
- Blutkulturen
- Katheterspitzen
- ENTA/BAL
- Liquor

sowie die Häufigkeit von falsch positiven Befunden in Blutkulturen beleuchtet werden. Schließlich wird betrachtet, ob es zu einer Lagerung der mikrobiologischen Proben vor dem Versand in das mikrobiologische Labor gekommen ist.

### **4.3 Datenverarbeitung**

Die statistischen Analysen der Daten wurden softwarebasiert (IBM® SPSS® Statistics Version 26, IBM®, Armonk, USA) durchgeführt. Dazu wurden zu Beginn aus datenschutzrechtlichen Gründen sämtliche Patienten pseudonymisiert. Die Pseudonyme der historischen Gruppe wurden in der Folge mit dem Präfix „historisch“ und einer fortlaufenden Nummerierung versehen. Entsprechend wurde auch mit den Pseudonymen der SOP-Gruppe verfahren. Diese Pseudonyme wurden in Anlehnung an das SOP in jeweils fünf Gruppen eingeteilt:

- Pneumonie
- Harnwegsinfektion
- Blutstrominfektion
- katheterassoziierter Infekt
- Abstrich auf isolierpflichtige Keime

Nun erfolgte die Auswertung nach verschiedenen sinnvollen und der Gruppe zugehörigen Parametern. Diese Parameter sind in der Studie zum einen metrischer, aber auch kategorialer Natur. Handelte es sich um metrische Daten bei gegebener Normalverteilung wurden die Daten über die Angabe des Mittelwertes  $\pm$  Standardabweichung (SD) visualisiert.

Diese Maßzahlen wurden in der Folge mittels des Student-T-Test verglichen.

Handelte es sich um nicht normalverteilte Daten, erfolgte die Darstellung über die Angabe des Median und der Interquartile Range (IQR).

Die so ermittelten Werte wurden durch den Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Handelte es sich bei den ermittelten Daten um kategoriale Parameter, so wurden die absoluten oder relativen Verteilungshäufigkeiten angegeben und mittels des Chi-Quadrat-Tests verglichen.

Um die Signifikanz eines Ergebnisses festzulegen wurde der P-Wert ermittelt. Dieser Signifikanzwert ermöglicht eine Aussage darüber, ob sich ermittelte Daten statistisch signifikant unterscheiden.

Statistische Signifikanz wurde bei einem P-Wert von  $<0,05$  angenommen.

Außerdem wurden die Kommentare aus den mikrobiologischen Befunden ausgelesen und zugeordnet.

Anhand dieser Kommentare wurden häufige Fehler während der Probengewinnung aber auch der Versendung der Proben dargestellt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Allgemeine und demographische Datenlage

Die Gesamtzahl der beobachteten Individuen in beiden Zeiträumen betrug 1348.

Im Beobachtungszeitraum wurden in der Historischen Gruppe 640, in der SOP Gruppe 708 Patienten auf der anästhesiologisch-neurochirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Regensburg behandelt.

In der Historischen Gruppe wurden 245 Patienten (38,3%), in der SOP Gruppe 294 Patienten (41,5%) bei unkompliziertem Verlauf nach stattgehabter Operation oder Intervention und einer Liegedauer von unter 24 Stunden von den weiteren Analysen ausgeschlossen.

Letztlich verblieben in der Historischen Gruppe 395, in der SOP Gruppe 414 Patienten. Die verbleibenden Patienten der Historischen Gruppe waren mit im Median 61 Jahren (IQR 49-70 Jahre) jünger als die der SOP Gruppe (Median 63 Jahre, IQR 50-76 Jahre,  $P=0,012$ ).

Die mediane Liegedauer betrug in beiden Gruppen vier Tage (IQR 1-11 Tage in der Historischen Gruppe, IQR 2-10 Tage in der SOP Gruppe,  $P=0,871$ ).

Abbildung 13 schlüsselt die Patienten nach ihrer jeweiligen Fachzugehörigkeit ausgehend von der führenden Diagnose auf. Dabei stellten neurochirurgische Patienten auch nach Subtraktion der meisten postoperativen neurochirurgischen Patienten in beiden Gruppen bei weitem den größten Anteil dar (Historische Gruppe 273 Patienten, 69,1%, SOP Gruppe 265 Patienten, 64,0%,  $P=0,124$ ).

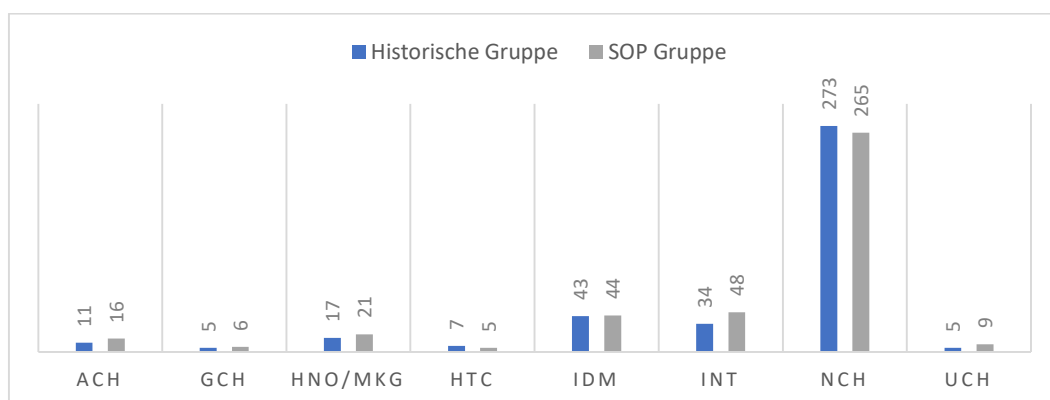


Abbildung 13: Verteilung der Patienten nach Fachabteilung nicht postoperative Gruppe.

ACH = Allgemeinchirurgie, GCH = Gefäßchirurgie, HNO/MKG = Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, HTC = Herz-Thorax-Chirurgie, IDM = Interdisziplinäre Medizin (Zuordnung des Patienten bei mehreren führenden Diagnosen zu einer bestimmten Fachdisziplin nicht möglich), INT = Innere Medizin, NCH = Neurochirurgie, UCH = Unfallchirurgie

## **5.2 Ergebnisse der Mikrobiologie aufgeschlüsselt nach relevanten Hauptdiagnosen**

### **5.2.1 Pneumonie**

In der Historischen Gruppe wurden insgesamt 139 Proben, in der SOP Gruppe 93 Proben aus den Atemwegen zur mikrobiologischen Diagnostik geschickt.

In allen Fällen war korrektes Material gemäß den Vorgaben des SOP gewonnen worden.

Die Häufigkeit positiver Befunde unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen.

In der Historische Gruppe waren es 75 der 139 Proben, in der SOP Gruppe 56 der 93 Proben (54,0% vs. 60,2%,  $P=0,346$ ).

In 44 der 75 positiven Proben der Historischen Gruppe und 33 der 56 positiven Proben der SOP Gruppe wurde genau ein Keim nachgewiesen (58,7% vs. 58,9%,  $P=0,976$ ). Zwei Keime fanden sich in 27 Proben der Historischen Gruppe und 18 Proben der SOP Gruppe (36,0% vs. 32,1%,  $P=0,646$ ). Drei oder mehr Keime wurden in lediglich vier bzw. fünf Proben nachgewiesen (5,3% vs. 9,0%,  $P=0,421$ ).

33 der 139 Proben der Historischen Gruppe (23,7%) und 28 der 93 Proben der SOP Gruppe (30,1%) mussten vor dem Versand zur mikrobiologischen Diagnostik zwischengelagert werden.

Bei separater Betrachtung dieser Proben unterschied sich der Anteil positiver Proben zwischen beiden Gruppen ebenfalls nicht (Historische Gruppe 17 positive Proben, 51,5%, SOP Gruppe 16 positive Proben, 57,1%,  $P=0,660$ ).

Abbildung 14 gibt übergreifend für alle eingesandten Atemwegsproben beider Gruppen einen Überblick über die Häufigkeit nachgewiesener Keime.

Im Folgenden werden die Kommentare im mikrobiologischen Befundbericht zu präanalytischen Fehlern/Problemen im Folgenden aufgezählt (Tabelle 1: Kommentare aus dem mikrobiologischen Befundbericht):



Tabelle 1: Kommentare aus dem mikrobiologischen Befundbericht

Kommentar (Historische Gruppe)	Anzahl
Für das eingesendete Material wurde kein Entnahmezeitpunkt angegeben, so dass nicht sicher ist, ob die Transportzeit überschritten wurde. Der Befund erfolgt somit unter Vorbehalt. Bitte geben sie immer Entnahmedatum und -uhrzeit an.	3
Kommentar (SOP Gruppe)	Anzahl
Material zur mikrobiologischen Diagnostik sollte nativ in einem sterilen Gefäß ohne Transportmedium (ggf. etwas steriles NaCl) eingesendet werden. Das von Ihnen verwendete Gelmedium ist lediglich als Transportmittel für Abstrichtupfer geeignet, da eine Kontamination sowohl bei der Befüllung als auch der Entnahme sehr wahrscheinlich ist. Bitte beachten Sie die Hinweise zur Präanalytik.	2

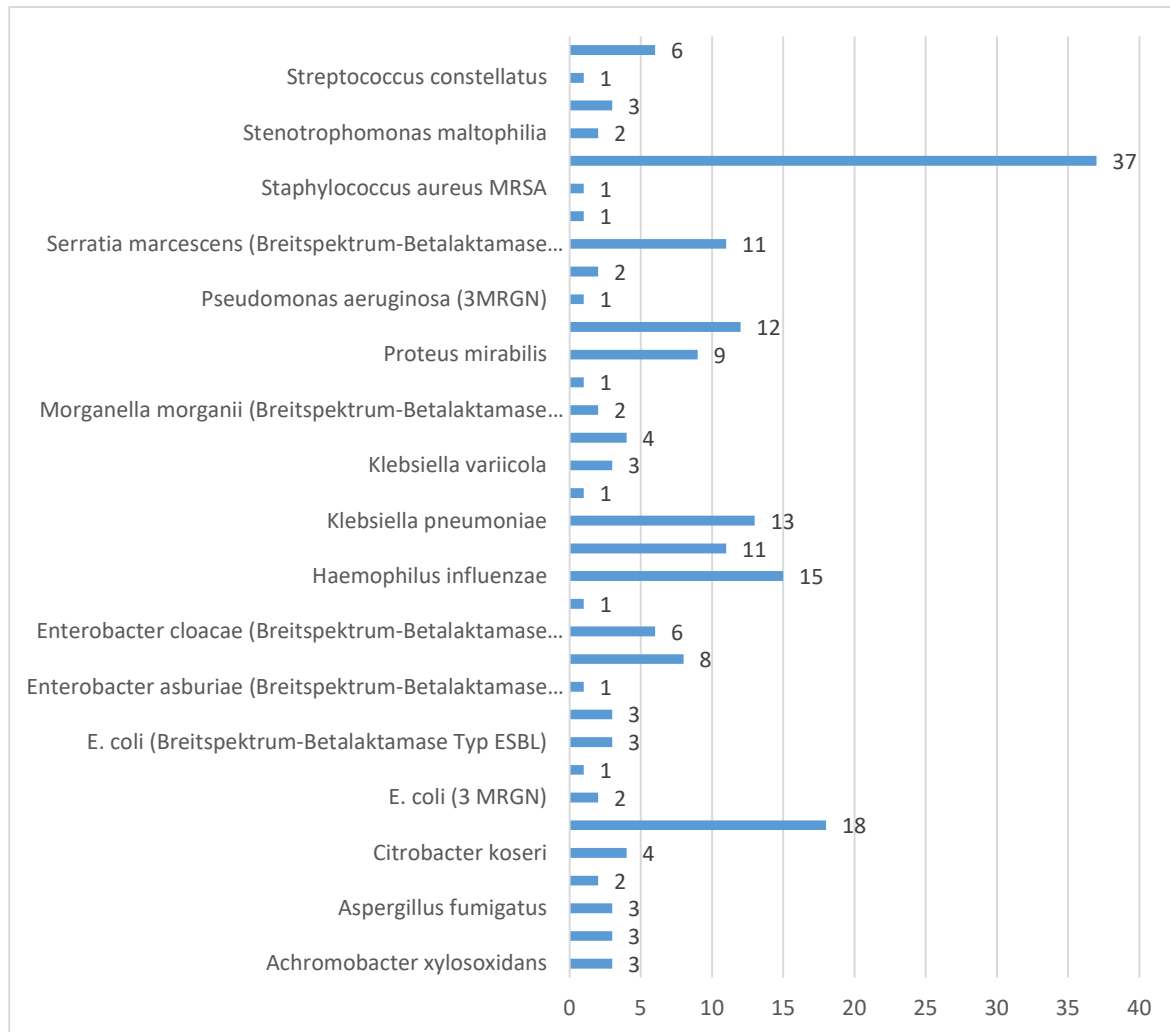


Abbildung 14: Aufschlüsselung und Häufigkeit der nachgewiesenen Keime in allen eingesandten Atemwegsmaterialien (Patienten der Historischen Gruppe und SOP Gruppe zusammengefasst).  
 MRSA = Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus, MSSA = Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus.

### 5.2.2 Harnwegsinfektion

Bei Verdacht auf einen Harnwegsinfekt wurden in der Historischen Gruppe insgesamt 24, in der SOP Gruppe 36 Proben zur mikrobiologischen Diagnostik geschickt.

In sämtlichen Fällen wurde korrekterweise Nativurin eingesandt und auf Eintauchnährböden verzichtet.

Jedoch wurde in der SOP Gruppe häufiger entweder frisch gewonnener Urin oder Urin aus einem Blasendauerkatheter mit einer Liegedauer von weniger als 24 Stunden eingesandt (5 von 24 Proben entsprechend 20,8% in der Historischen Gruppe vs. 21 von 36 Proben entsprechend 58,3% in der SOP Gruppe,  $P=0,001$ ).

In der Historischen Gruppe wurden zwölf, in der SOP Gruppe 16 Urinproben zur mikrobiologischen Diagnostik gesandt, obwohl im Vorfeld entweder gar kein Urinstatus erhoben wurde oder dieser keine für das Vorliegen eines Harnwegsinfekts typische Befundkonstellation aufwies (50,0% vs. 44,4%,  $P=0,673$ ).

Die Häufigkeit positiver Befunde bei der mikrobiologischen Untersuchung des Urins unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen (16 von 24 Proben entsprechend 66,7% in der Historischen Gruppe vs. 19 von 36 Proben entsprechend 52,8% in der SOP Gruppe,  $P=0,285$ ).

Nur ein pathogener Keim wurde in 10 Proben der Historischen Gruppe und 15 Proben der SOP Gruppe nachgewiesen (62,5% vs. 78,0%,  $P=0,283$ ).

Zwei pathogene Keime fanden sich bei beiden Gruppen in vier Proben (25,0% vs. 21,1%,  $P=0,782$ ).

Drei oder mehr pathogene Keime wurden in zwei Proben der Historischen Gruppe, jedoch in keiner Probe der SOP Gruppe kultiviert (12,5% vs. 0%,  $P=0,112$ ).

Bei separater Betrachtung der Proben, die nicht unmittelbar in das Labor geschickt werden konnten, sondern zunächst noch zwischengelagert werden mussten (4 Proben in der Historischen Gruppe, 5 Proben in der SOP Gruppe), unterschied sich die Rate positiver Befunde nicht statistisch signifikant (3 Proben entsprechend 75,0% in der Historischer Gruppe vs. 2 Proben entsprechend 40,0% in SOP Gruppe,  $P=0,294$ ).

Weitere Kommentare im mikrobiologischen Befundbericht zu präanalytischen Fehlern/Problemen (Tabelle 2):

*Tabelle 2: Kommentare aus dem mikrobiologischen Befundbericht*

<b>Kommentar (Historische Gruppe)</b>	<b>Anzahl Proben</b>
Die vorliegende Befundkonstellation kann für einen Harnwegsinfekt sprechen, jedoch ist eine Kontamination nicht ausgeschlossen. Bei Vorliegen einer Leukozyturie oder bei bestimmten Patientengruppen (Kinder, Immunsupprimierte etc.) erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Infektion. Eine Kontrolluntersuchung wird empfohlen.	2
Die vorliegende Befundkonstellation spricht für einen Harnwegsinfekt. Bei fehlender klinischer Symptomatik ist eine asymptomatische Bakterienurie möglich.	5
Urin aus Blasendauerkathetern ist kein ideales Material für die mikrobiologische Diagnostik, da es durch eine Besiedlung des Katheters (Biofilm) zu einer Verfälschung der Keimzahl kommen kann. Bei Verdacht auf Harnwegsinfekt wird ein Katheterwechsel und ggf. eine Neueinsendung von Urin empfohlen.	11
Bei positivem Hemmstofftest kann das Ergebnis der Kultur falsch negativ sein. Auch ist ein verlässlicher Ausschluss einer Besiedlung mit einem multiresistenten Erreger nicht möglich.	4
Der positive Leukozytennachweis spricht für das Vorliegen eines entzündlichen Geschehens im Bereich der Harnwege.	2
<b>Kommentar (SOP Gruppe)</b>	<b>Anzahl Proben</b>
Urin aus Blasendauerkathetern ist kein ideales Material für die mikrobiologische Diagnostik, da es durch eine Besiedlung des Katheters (Biofilm) zu einer Verfälschung der Keimzahl kommen kann. Bei Verdacht auf Harnwegsinfekt wird ein Katheterwechsel und ggf. Neueinsendung von Urin empfohlen.	12
Bei positivem Hemmstofftest kann das Ergebnis der Kultur falsch negativ sein. Auch ist ein verlässlicher Ausschluss einer Besiedlung mit einem multiresistenten Erreger nicht möglich.	14

Eine Darstellung der Häufigkeit der übergreifend in den Urinproben beider Gruppen nachgewiesenen Keime findet sich in Abbildung 15.

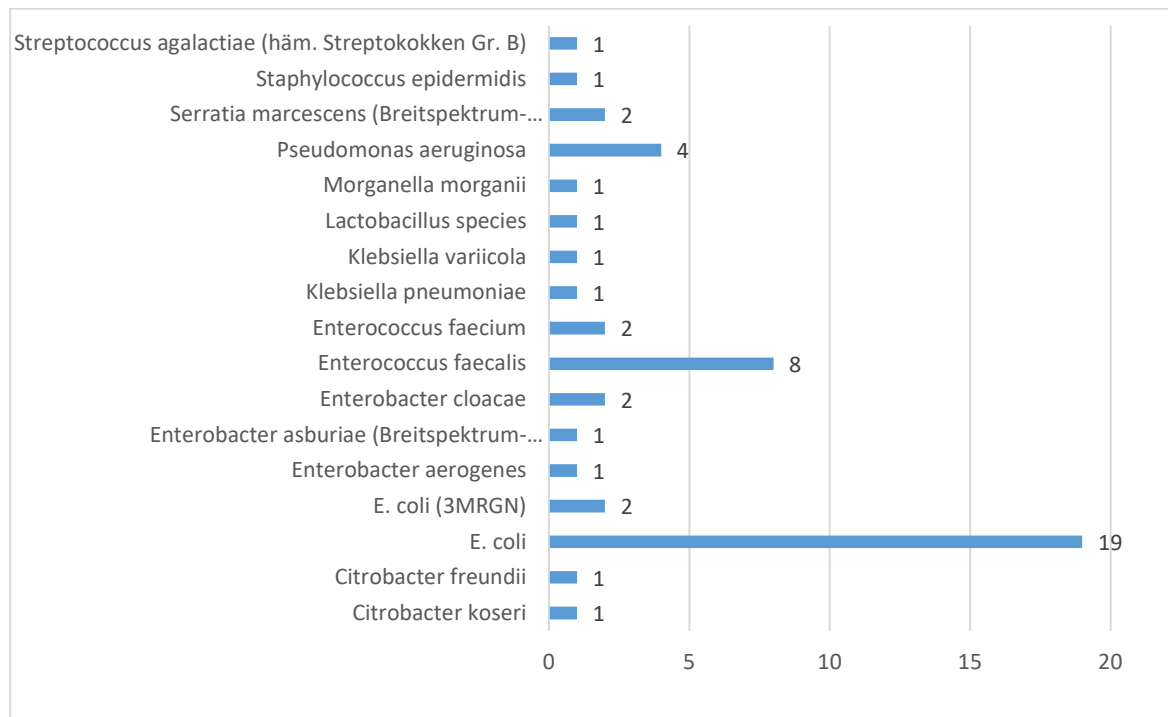


Abbildung 15: Aufschlüsselung und Häufigkeit der nachgewiesenen Keime in allen eingesandten Urinproben (Patienten der Historischen Gruppe und SOP Gruppe zusammengefasst).

MSSA = Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MRGN = multiresistente gramnegative Bakterien.

### 5.2.3 Blutstrominfektion

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Blutstrominfektion wurden in der Historischen Gruppe 33 mal Blutkulturen zur mikrobiologischen Diagnostik gesandt (Gesamtzahl der eingesandten Blutkulturen 65), in der SOP Gruppe 58 mal (Gesamtzahl der eingesandten Blutkulturen 115).

Die Einsendung von korrektem Material (mindestens zwei Pärchen Blutkulturen und keine Entnahme von Blutkulturen aus Gefäßkathetern mit einer Liegedauer von über 24 Stunden) erfolgte dabei in beiden Gruppen nur selten (8 von 33 Fälle entsprechend 24,2% in der Historischen Gruppe vs. 16 von 58 Fälle entsprechend 27,6% in der SOP Gruppe,  $P=0,782$ ).

Hingegen wurden Blutkulturen in beiden Gruppen häufig aus bereits länger liegenden Gefäßkathetern gewonnen (34 von 65 Blutkulturen entsprechend 49,2% in der Historischen Gruppe, 55 von 115 Blutkulturen entsprechend 47,8% in der SOP Gruppe,  $P=0,564$ ).

Bezogen auf alle eingesandten Blutkulturen ergab sich bei 13 der 65 Proben in der Historischen Gruppe und 17 der 115 Proben in der SOP Gruppe ein positiver Befund (20,0% vs. 14,8%,  $P=0,367$ ).

Genau ein pathogener Keim wurde in elf der 13 positiven Blutkulturen der Historischen Gruppe und 15 der 17 positiven Blutkulturen der SOP Gruppe kultiviert (84,6% vs. 88,2%,  $P=0,773$ ).

In jeweils zwei Blutkulturen beider Gruppen fanden sich zwei pathogene Keime (15,4% vs. 11,8%,  $P=0,773$ ).

Drei oder mehr Keime fanden sich in keiner der untersuchten Blutkulturen.

Eine Zwischenlagerung der Blutkulturen war bei 22 der 65 Proben (33,8%) in der Historischen Gruppe und 28 der 115 Proben (24,3%) in der SOP Gruppe notwendig. Die Häufigkeit positiver Befunde unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen (5 Proben entsprechend 22,7% in der Historischen Gruppe, 7 Proben entsprechend 25,0% in SOP Gruppe,  $P=0,852$ ).

Eine übergreifende Darstellung der nachgewiesenen Keime in allen positiv befundenen Blutkulturen beider Gruppen findet sich in Abbildung 16.

Relevante Kommentare zur Einstufung des Ergebnisses der mikrobiologischen Diagnostik oder möglichen präanalytischen Fehlern fanden sich auf keinem Befundbericht.

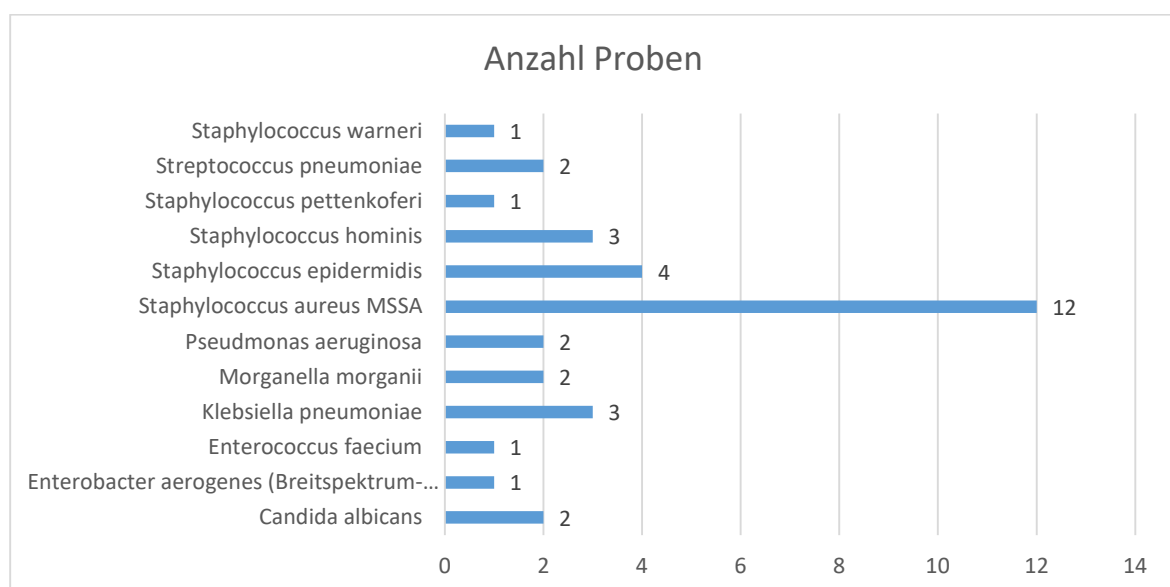


Abbildung 16: Aufschlüsselung und Häufigkeit der nachgewiesenen Keime in allen eingesandten Blutkulturen (Patienten der Historischen Gruppe und SOP Gruppe zusammengefasst).

MSSA = Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus.

### 5.2.4 Katheterassoziierte Infektion

In der Historischen Gruppe wurde 25 mal bei Verdacht auf das Vorliegen einer katheterassoziierten Infektion bei liegendem ZVK oder arterieller Kanüle Material zur mikrobiologischen Diagnostik gesandt (insgesamt 58 Einzelproben), in der SOP Gruppe elfmal (insgesamt 23 Einzelproben).

Korrektes Material (Einsendung von mindestens einem Pärchen Blutkulturen aus dem liegenden Katheter sowie mindestens einem Pärchen durch frische Punktion gewonnene Blutkulturen und Einsendung der Katheterspitze bei Entfernung des Katheters) wurde in der Historischen Gruppe in zehn der 25 Fälle, in der SOP Gruppe in fünf der elf Fälle eingesandt (40,0% vs. 45,5%,  $P=0,760$ ).

In der Historischen Gruppe wurden 22 der 58, in der SOP Gruppe sieben der 23 eingesandten Einzelproben positiv befundet (37,9% vs. 30,4%,  $P=0,526$ ).

Dabei wurde in der Historischen Gruppe in 18, in der SOP Gruppe in fünf der positiven Proben genau ein Keim identifiziert (81,8% vs. 71,4%,  $P=0,554$ ).

Zwei Keime fanden sich in vier bzw. einer Probe (18,2% vs. 14,3%,  $P=0,812$ ).

Lediglich in einer Probe der SOP Gruppe fanden sich drei verschiedene Keime.

Sechzehn der 58 Proben in Historischer Gruppe (27,6%) und neun der 23 Proben in SOP Gruppe (39,1%) mussten vor dem Versand in das Labor zwischengelagert werden. Positive Befunde fanden sich hier in der Historischen Gruppe in acht Proben, in der SOP Gruppe in drei Proben (50,0% vs. 33,3%,  $P=0,420$ ).

In Abbildung 17 sind die in den bei Verdacht auf das Vorliegen einer gefäßkatheterassoziierten Infektion eingesandten Proben nachgewiesenen Keime dargestellt.

Des Weiteren fanden sich folgende Kommentare im mikrobiologischen Befundbericht zu präanalytischen Fehlern/Problemen (Tabelle 3):

*Tabelle 3: Kommentare aus dem mikrobiologischen Befundbericht*

<b>Kommentar (Historische Gruppe)</b>	<b>Anzahl Proben</b>
Material zur mikrobiologischen Diagnostik sollte nativ in einem sterilen Gefäß ohne Transportmedium (ggf. etwas steriles NaCl) eingesandt werden. Das von ihnen verwendete Gelmedium ist lediglich als Transportmittel für Abstrichtupfer geeignet, da eine Kontamination sowohl bei der Befüllung als auch der Entnahme sehr wahrscheinlich ist. Bitte beachten sie die Hinweise zur Präanalytik.	1

Die nachgewiesenen Keime sind Bestandteil des physiologischen Keimspektrums der Haut. Aufgrund der hohen Keimmenge sollte aber auch eine nosokomiale Infektion ("Plastikinfektion") diskutiert werden. Eine Kontamination bei der Entfernung des Katheters kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden.

Kommentar (SOP Gruppe)	Anzahl Proben
------------------------	---------------

Die nachgewiesenen Keime sind Bestandteil des physiologischen Keimspektrums der Haut. Allerdings können sie auch Ursache nosokomialer Infektion ("Plastikinfektion") sein. Aufgrund der geringen Keimmenge sollte eine Kontamination bei der Entfernung des Katheters diskutiert werden.	1
--	---

Es ist nicht auszuschließen, dass die nachgewiesenen Erreger einer sekundären Kontamination im Labor entstammen. Bei klinischem Verdacht auf eine Blutstrominfektion sollten ergänzende Blutkulturen entnommen werden.	1
--	---

Aufgrund schwieriger Lesbarkeit konnten leider nicht alle Angaben vom Einsendeschein übernommen werden.	1
---	---

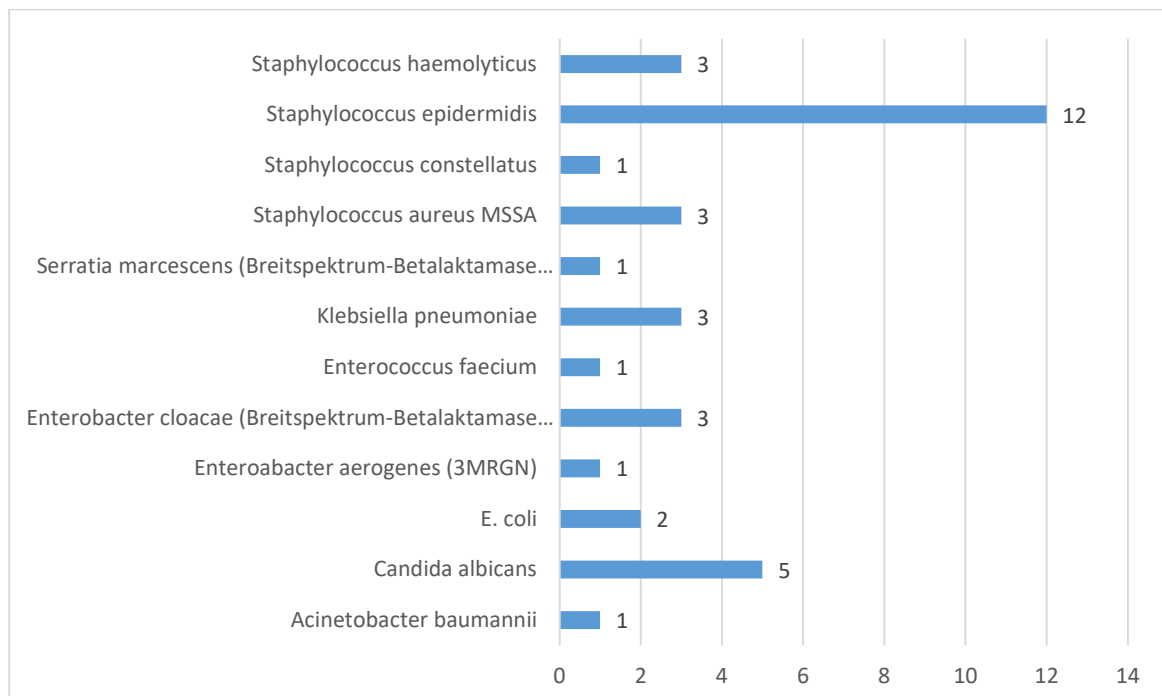


Abbildung 17: Aufschlüsselung und Häufigkeit der nachgewiesenen Keime in allen eingesandten Proben bei Verdacht auf das Vorliegen einer katheterassoziierten Infektion bei liegendem zentralem Venenkatheter oder arterieller Kanüle (Patienten der Historischen Gruppe und SOP Gruppe zusammengefasst).

MSSA = Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus, MRGN = multiresistente gramnegative Bakterien.

### 5.2.5 Liquorinfekt bei liegender EVD/Lumbaldrainage

Unter der Verdachtsdiagnose eines Liquorinfekts bei liegender EVD wurde in der Historischen Gruppe in 28 Fällen (30 Einzelproben), in der SOP Gruppe in 27 Fällen (27 Einzelproben) Material zur mikrobiologischen Diagnostik eingesandt.

Korrektes Material (Einsendung von Liquor nativ in einem sterilen Spitzröhrchen und bei Entfernung der Drainage zusätzlich Einsendung der Drainagenspitze) wurde in beiden Gruppen jeweils in 18 Fällen verschickt (64,3% vs. 66,7%,  $P=0,853$ ).

Ein positives Ergebnis fand sich in vier Proben der Historischen Gruppe und fünf Proben der SOP Gruppe (13,3% vs. 18,5%,  $P=0,592$ ).

In beiden Gruppen wurde in allen positiven Proben jeweils nur ein Keim nachgewiesen. Von den Proben mussten in beiden Gruppen jeweils vier Proben vor dem Versand in das Labor zwischengelagert werden.

In der Historischen Gruppe wurde in zwei dieser Proben ein pathogener Keim kultiviert, in der SOP Gruppe in einer Probe (50,0% vs. 25,0%,  $P=0,465$ ).

In den positiv befundeten Proben beider Gruppen fand sich in vier Fällen *Staphylococcus hominis*, in drei Fällen *Staphylococcus epidermidis* und in zwei Fällen Methicillin-sensitiver *Staphylokokkus aureus* (MSSA) (Abbildung 18).

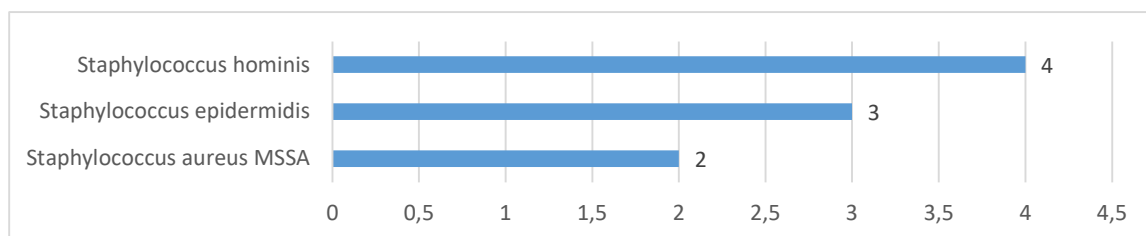


Abbildung 18: Aufschlüsselung und Häufigkeit der nachgewiesenen Keime in allen eingesandten Proben bei Verdacht auf das Vorliegen einer katheterassoziierten Infektion bei liegendem zentralem Venenkatheter oder arterieller Kanüle (Patienten der Historischen Gruppe und SOP Gruppe zusammengefasst). MSSA = Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

Außerdem werden nun die Kommentare im mikrobiologischen Befundbericht zu präanalytischen Fehlern/Problemen aufgelistet (Tabelle 4):

Tabelle 4: Kommentare aus dem mikrobiologischen Befundbericht

Kommentar (Historische Gruppe)	Anzahl Proben
Liquorbefund mit Verdacht auf Verunreinigung	1
Kommentar (SOP Gruppe)	Anzahl Proben
Keine Kommentare	



### 5.2.6 Abstriche auf isolierpflichtige Keime

In der Historischen Gruppe wurden vor Verlegung des Patienten in ein externes Krankenhaus oder eine Rehabilitationseinrichtung bei insgesamt 119 Patienten 490 Proben auf isolierpflichtige Keime eingesandt, in der SOP Gruppe waren es 603 Proben bei 156 Patienten.

Beim Vergleich der Häufigkeit positiver Befunde wurde das Signifikanzniveau gerade nicht erreicht (11 positive Proben in der Historischen Gruppe entsprechend 2,2%, 5 positive Proben in der SOP Gruppe entsprechend 0,8%,  $P=0,053$ ).

Abbildung 19 zeigt die nachgewiesenen isolierpflichtigen Keime in den eingesandten Proben beider Gruppen.

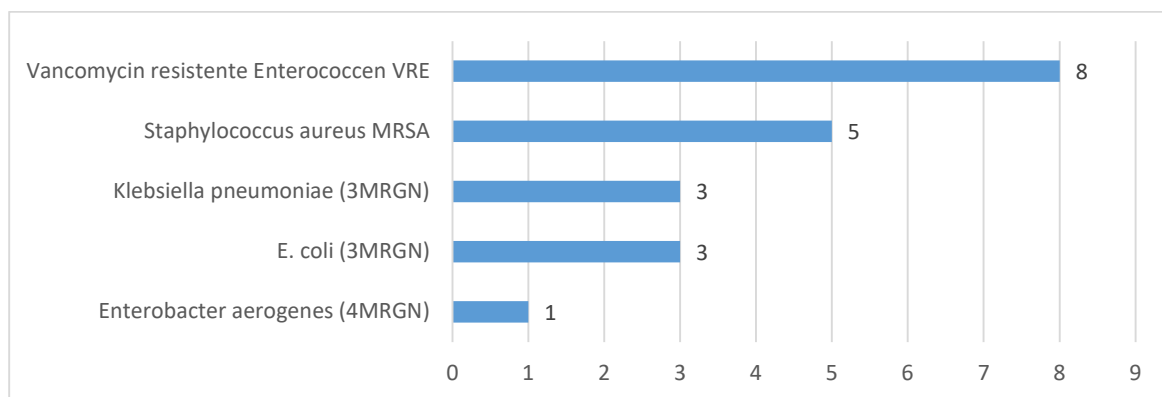


Abbildung 19: Nachgewiesene isolierpflichtige Keime in den Abstrichen beider Gruppen.

*MRSA = Methicillin-resistent Staphylococcus aureus, MRGN = multiresistente gramnegative Bakterien, VRE = Vancomycin-resistente Enterokokken.*

## 6. Diskussion

Ventilatorassoziierte Pneumonien haben gemäß einer kürzlich publizierten großen prospektiven Kohortenstudie die höchste Prävalenz innerhalb der nosokomialen Infektionen bei kritisch kranken neurochirurgischen Patienten. [1] Dies zeigte sich auch in einer 2016 publizierten Studie zu nosokomialen Infektionen bei Patienten nach intrazerebraler Blutung. [25] In diesem Kontext erscheint es plausibel, dass Atemwegsmaterialien am häufigsten zur mikrobiologischen Diagnostik gesandt wurden. Aufgrund der hohen Frequenz, mit der diese Proben gewonnen werden, bestanden hier offenbar bereits vor Implementierung des SOP klare Strategien mit entsprechend guter Ergebnisqualität. So wurde schon bei der Behandlung der Patienten der Historischen Gruppe in allen Fällen korrektes Atemwegsmaterial eingesandt. Mehr als die Hälfte der Proben wurde positiv befundet. Nur selten wurden drei oder mehr Keime aus einer Probe kultiviert. Eine weitere Verbesserung konnte durch Implementierung des SOP nicht erzielt werden.

Harnwegsinfektionen stellen die zweithäufigste Entität nosokomialer Infektionen bei neurochirurgischen Intensivpatienten dar. [25, 1] Bezogen auf mikrobiologische Diagnostik bei potenziellen katheterassoziierten Harnwegsinfektionen wird aber vor nicht indizierter Diagnostik und unnötiger Antibiotikatherapie gewarnt. [28, 27] Entsprechend wurde im SOP auch die Vorgabe hinterlegt, Urin nur bei klinischem Verdacht und suspektem Urinstatus zur mikrobiologischen Diagnostik zu senden. Hier zeigte sich jedoch in beiden Gruppen, dass in etwa der Hälfte der Fälle mikrobiologische Labordiagnostik aus Urin ohne konkreten Verdacht veranlasst wurde. Diesbezüglich sind entsprechend weitere Schulungsmaßnahmen indiziert. Bei der Einsendung von Urin hingegen wurde in der SOP Gruppe nur mehr seltener Urin aus einem bereits länger liegenden Blasendauerkatheter eingesandt. Dies hatte jedoch keinen greifbaren Effekt auf die Ergebnisqualität. So wurden die Proben beider Gruppen in mehr als der Hälfte der eingesandten Fälle positiv befundet und zumeist jeweils nur ein pathogener Keim kultiviert.

Bei der mikrobiologischen Diagnostik bei Verdacht auf das Vorliegen einer Blutstrominfektion wurde sowohl vor als auch nach Implementierung des SOP zumeist nicht ideales Material in das mikrobiologische Labor gesandt. Eine mögliche Erklärung für die offensichtliche Missachtung der Vorgaben des SOP könnte sein, dass frische

Gefäßpunktionen verglichen mit der Entnahme aus liegenden Kathetern mit einem bisweilen beträchtlichen zeitlichen Mehraufwand verbunden sind. Grundsätzlich ist es jedoch erstaunlich, dass trotz der Tatsache, dass Blutkulturen oft aus bereits länger liegenden Gefäßkathetern gewonnen wurden, nur selten Bakterien kultiviert wurden und entsprechend die Rate falsch positiver Befunde offenbar in beiden Gruppen gering war.

Auch bei Diagnostik bei Verdacht auf das Vorliegen einer katheterassoziierten Infektion wurde in beiden Gruppen nur in knapp der Hälfte der Fälle ideales Material eingesandt. Dabei fehlten in den meisten Fällen durch eine frische Punktion gewonnene Blutkulturen. Ursächlich könnte auch hier der mit einer frischen Punktion verbundene Zeitaufwand gewesen sein.

Die Entstehung einer Meningitis bzw. Ventrikulitis stellt eine potentiell lebensbedrohliche Hauptkomplikation nach Anlage einer EVD dar. In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur Inzidenz. In einer großen retrospektiven Kohortenstudie unter Einschluss von 34.238 Patienten wurde eine Rate um 7% ermittelt[24]. Die Einsendung von idealem Material zur mikrobiologischen Diagnostik sollte hier unkompliziert möglich sein, was sich auch bei der Auswertung unserer Daten bestätigte. Die Rate an positiven Befunden war in beiden Gruppen sehr niedrig. Hier muss einschränkend aber erwähnt werden, dass bei liegender EVD oder LD vor einer geplanten Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts nicht selten auch ohne konkreten Infektverdacht auf Wunsch des Operateurs Liquor oder die Drainagenspitze zur mikrobiologischen Diagnostik gesandt wurde. In allen positiv getesteten Proben wurde jeweils nur ein Keim gefunden.

Die Kenntnis des zu erwartenden Keimspektrums ist entscheidend für die Überlegungen im Hinblick auf eine kalkulierte antiinfektive Therapie. Dabei muss ergänzend zu den Angaben in aktuellen Leitlinien zur kalkulierten antiinfektiven Initialtherapie [5] berücksichtigt werden, dass das Keimspektrum bei den verschiedenen Entitäten kritisch kranker Intensivpatienten differieren wird. In Anbetracht der Tatsache, dass der Großteil, der für die vorliegende Studie untersuchten Intensivpatienten eine ursächliche neurochirurgische Erkrankung oder

ein Schädelhirntrauma aufwies, reflektieren unsere Ergebnisse das zu erwartende Keimspektrum bei neurochirurgischen Intensivpatienten.

In Atemwegsmaterial wurde am häufigsten MSSA nachgewiesen, was sich mit diesbezüglich publizierten neueren Daten deckt. Weiterhin wurden häufig *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* und *Proteus mirabilis* kultiviert. In den Urinproben fanden sich zumeist *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* und *Pseudomonas aeruginosa*. Bei den katheterassoziierten Infektionen war *Staphylococcus epidermidis* der am häufigsten kultivierte pathogene Keim. In Liquor wurden ausschließlich grampositive Erreger (*Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus epidermidis* und MSSA) nachgewiesen. Diese Ergebnisse decken sich im Wesentlichen mit publizierten neueren Daten bei neurochirurgischen Intensivpatienten [1, 18]. In den Blutkulturen wurde als häufigster pathogener Erreger MSSA nachgewiesen. Hier findet sich Übereinstimmung mit den Daten einer älteren Observationsstudie [22], wohingegen in einer neueren prospektiven Kohortenstudie kein dominierender Keim identifiziert werden konnte [1].

Insgesamt wurden kaum Problemkeime bzw. isolierpflichtige Keime aus Atemwegsmaterial, Urin, Blutkulturen, Katheterspitzen oder Liquor kultiviert. Auch war die Anzahl positiver Befunde in Abstrichen zum Ausschluss isolierpflichtiger Keime mit 2,2% bzw. 0,8% der untersuchten Proben sehr niedrig. Interessanterweise scheinen diesbezüglich große regionale Unterschiede zu bestehen. So wurden in einer Observationsstudie im südostasiatischen Raum vermehrt multiresistente gramnegative Bakterien als Erreger nosokomialer Infektionen bei neurochirurgischen Intensivpatienten identifiziert [2].

Grundsätzlich ist bemerkenswert, dass mikrobiologische Proben größtenteils während der Betriebszeiten des mikrobiologischen Labors und nur selten nachts gewonnen wurden. Wenn man zugrunde legt, dass die Manifestation eines Infekts unabhängig von der Tageszeit auftreten wird und unmittelbare Maßnahmen in Form von Gewinnung einer mikrobiologischen Probe und Beginn einer antiinfektiven Therapie nach sich ziehen sollte, muss geschlussfolgert werden, dass die Behandlungsqualität von Infekten auf der Intensivstation nachts schlechter ist. Ursächlich für die nur selten

erfolgte nächtliche Gewinnung von Proben für die mikrobiologische Diagnostik mag die Annahme gewesen sein, dass durch eine Zwischenlagerung der Proben eine Verschlechterung der Ergebnisqualität resultiert. Diese Befürchtung lässt sich jedoch durch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung unabhängig vom betrachteten Material nicht erhärten. Auch sollten die klaren Handlungsanweisungen im SOP im Hinblick auf die Lagerung der Proben bei nicht unmittelbar möglichem Versand Unsicherheiten beheben. In Anbetracht der Tatsache, dass bei Infekten bei kritisch kranken Patienten grundsätzlich schwere Verläufe befürchtet werden müssen, muss unabhängig von der Tageszeit und ohne Zeitverzug eine adäquate Behandlung inklusive Gewinnung einer Probe für die mikrobiologische Diagnostik vor Beginn der antiinfektiven Therapie sichergestellt werden. Hier sehen wir dringenden Handlungsbedarf. Jedoch lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht ermitteln, ob nur die mikrobiologische Diagnostik verzögert oder gar nicht erfolgte, oder ob es sogar zu einer Verzögerung des gebotenen Ansetzens einer antiinfektiven Therapie gekommen ist. Dies gezielt zu untersuchen könnte Gegenstand einer weiteren Studie sein.

Als wesentliche Limitation der vorliegenden Studie sehen wir, dass die Auswertung der Daten retrospektiv erfolgte. Daher lässt sich insbesondere über den Grad der Adhärenz an die Vorgaben im SOP nur spekulieren. So bleibt unklar, ob Proben, die nicht unmittelbar zur mikrobiologischen Diagnostik versandt werden konnten, auch tatsächlich entsprechend den Vorgaben im SOP gelagert wurden. Der nicht nachweisbare Effekt auf die Ergebnisqualität bei diesen Proben könnte schlichtweg auch darin begründet sein, dass diese in beiden Gruppen gleich behandelt wurden. Auf die Aussagekraft des ermittelten Keimspektrums für die jeweiligen Materialien hingegen sollte die retrospektive Auswertung keinen relevanten Effekt haben.

## 7. Zusammenfassung

Dem Aspekt der präanalytischen Probenhandhabung bei der mikrobiologischen Diagnostik sollte ein höherer Stellenwert im Rahmen von ABS Programmen zukommen. Die Erstellung eines SOP kann hier hilfreich sein. In der vorliegenden Untersuchung konnten jedoch kaum relevante Effekte durch Implementierung eines solchen SOP nachgewiesen werden, weil offenbar bereits im Vorfeld ein hoher Qualitätsstandard bei der Handhabung der Proben auf der Intensivstation bestand.

Das bei den mikrobiologischen Untersuchungen ermittelte Keimspektrum für die jeweiligen Materialien deckt sich im Wesentlichen mit den in der Literatur publizierten Daten und kann als Grundlage für die kalkulierte antiinfektive Therapie bei neurochirurgischen Intensivpatienten dienen.

Als bemerkenswerter Aspekt zeigte sich, dass mikrobiologische Proben überwiegend tagsüber während der Annahmezeiten des bakteriologischen Labors gewonnen wurden. Hier wird dringender Handlungsbedarf gesehen, da angenommen werden muss, dass sich nosokomiale Infektionen auf der Intensivstation tageszeitunabhängig manifestieren. Es sollte grundsätzlich angestrebt werden, bei sich ergebendem Verdacht auf eine nosokomiale Infektion unmittelbar gezielt Material für die mikrobiologische Diagnostik zu asservieren und dann umgehend eine kalkulierte antiinfektive Therapie zu beginnen.

## 8. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: BLUTKULTURSET, BESTEHEND AUS AEROBER UND ANAEROBER FLASCHE .....	17
ABBILDUNG 2: SPITZRÖHRCHEN FÜR KATHETERSPITZEN AUS DEM SOP ZUR PRÄANALYTIK.....	18
ABBILDUNG 3: TRACHEALSAUGSET AUS DEM SOP ZUR PRÄANALYTIK .....	19
ABBILDUNG 4: URINTESTSTREIFEN ZUR MIKROBIOLOGISCHEN DIAGNOSTIK .....	20
ABBILDUNG 5: URIN-MONOVETTE ZUR EINSENDUNG VON NATIVURIN AUS DEM SOP ZUR PRÄANALYTIK.....	20
ABBILDUNG 6: EINTAUCHNÄHRBODENTEST „URICULT®“ ZUR MIKROBIOLOGISCHEN DIAGNOSTIK .....	21
ABBILDUNG 7: SPITZRÖHRCHEN ZUR EINSENDUNG VON KATHETERSPITZE AUS DEM SOP ZUR PRÄANALYTIK.....	22
ABBILDUNG 8: BD BACTEC PEDS PLUS FLASCHE ZUR AUFBEWAHRUNG VON ZUSÄTZLICHEM MATERIAL .....	23
ABBILDUNG 9: RÖHRCHEN ZUR GEWINNUNG VON STUHLPROBEN AUS DEM SOP ZUR PRÄANALYTIK .....	24
ABBILDUNG 10: FEUCHTER ABSTRICHTUPFER AUS DEM SOP ZUR PRÄANALYTIK .....	25
ABBILDUNG 11: TROCKENER ABSTRICHTUPFER AUS DEM SOP ZUR PRÄANALYTIK .....	26
ABBILDUNG 12: DESKTOPANSICHT LAURIS LABORPROGRAMM AUS DEM SOP ZUR PRÄANALYTIK.....	26
ABBILDUNG 13: VERTEILUNG DER PATIENTEN NACH FACHABTEILUNG NICHT POSTOPERATIVE GRUPPE.....	31
ABBILDUNG 14: AUFSCHLÜSSELUNG UND HÄUFIGKEIT DER NACHGEWIESENEN KEIME IN ALLEN EINGESANDTEN ATEMWEGSMATERIALIEN (PATIENTEN DER HISTORISCHEN GRUPPE UND SOP GRUPPE ZUSAMMENGEFASST). MRSA = METHICILLIN-RESISTENTER STAPHYLOKOKKUS AUREUS, MSSA = METHICILLIN-SENSITIVE STAPHYLOCOCCUS AUREUS.....	33
ABBILDUNG 15: AUFSCHLÜSSELUNG UND HÄUFIGKEIT DER NACHGEWIESENEN KEIME IN ALLEN EINGESANDTEN URINPROBEN (PATIENTEN DER HISTORISCHEN GRUPPE UND SOP GRUPPE ZUSAMMENGEFASST).....	36
ABBILDUNG 16: AUFSCHLÜSSELUNG UND HÄUFIGKEIT DER NACHGEWIESENEN KEIME IN ALLEN EINGESANDTEN BLUTKULTUREN (PATIENTEN DER HISTORISCHEN GRUPPE UND SOP GRUPPE ZUSAMMENGEFASST).....	37
ABBILDUNG 17: AUFSCHLÜSSELUNG UND HÄUFIGKEIT DER NACHGEWIESENEN KEIME IN ALLEN EINGESANDTEN PROBEN BEI VERDACHT AUF DAS VORLIEGEN EINER KATHETERASSOZIERTEN INFektion BEI LIEGENDEM ZENTRALEM VENENKATHETER ODER ARTERIELLER KANÜLE (PATIENTEN DER HISTORISCHEN GRUPPE UND SOP GRUPPE ZUSAMMENGEFASST). .....	39
ABBILDUNG 18: AUFSCHLÜSSELUNG UND HÄUFIGKEIT DER NACHGEWIESENEN KEIME IN ALLEN EINGESANDTEN PROBEN BEI VERDACHT AUF DAS VORLIEGEN EINER KATHETERASSOZIERTEN INFektion BEI LIEGENDEM ZENTRALEM VENENKATHETER ODER ARTERIELLER KANÜLE (PATIENTEN DER HISTORISCHEN GRUPPE UND SOP GRUPPE ZUSAMMENGEFASST). MSSA = METHICILLIN-SENSITIVE STAPHYLOCOCCUS AUREUS .....	40
ABBILDUNG 19: NACHGEWIESENE ISOLIERPFLICHTIGE KEIME IN DEN ABSTRICHEN BEIDER GRUPPEN.....	41

## 9. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: KOMMENTARE AUS DEM MIKROBIOLOGISCHEN BEFUNDBERICHT.....	33
TABELLE 2: KOMMENTARE AUS DEM MIKROBIOLOGISCHEN BEFUNDBERICHT.....	35
TABELLE 3: KOMMENTARE AUS DEM MIKROBIOLOGISCHEN BEFUNDBERICHT.....	38
TABELLE 4: KOMMENTARE AUS DEM MIKROBIOLOGISCHEN BEFUNDBERICHT.....	40



## 10. Literatur

1. Abulhasan YB, Rachel SP, Châtillon-Angle M-O et al (2018) Healthcare-associated infections in the neurological intensive care unit: Results of a 6-year surveillance study at a major tertiary care center. *American journal of infection control* 46(6): 656–662. doi: 10.1016/j.ajic.2017.12.001
2. Agarwal R, Mohapatra S, Rath GP et al (2017) Active Surveillance of Health Care Associated Infections in Neurosurgical Patients. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* 11(7): DC01-DC04. doi: 10.7860/JCDR/2017/26681.10146
3. Aumüller G, Aust G, Engele J et al (2017) *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
4. (2020) Blutkulturen · Limbach Gruppe. <https://www.limbachgruppe.com/fuer-praxisteams/praeanalytik/untersuchungsmaterialien/blutkulturen/#start>. Zugegriffen: 01. März 2020
5. Bodmann K-F (2019) Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018 (The 2018 Update of the Recommendations of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy on the Initial Parenteral Therapy of Bacterial Diseases in Adults - What's relevant for Intensive Care?). *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 144(11): 729–733. doi: 10.1055/s-0043-114874
6. Bogers SJ, van Daalen FV, Kuil SD et al (2019) Barriers and facilitators and the need for a clinical guideline for microbiological diagnostic testing in the hospital: a qualitative and quantitative study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 38(5): 913–920. doi: 10.1007/s10096-019-03516-z
7. Carraro P, Plebani M (2007) Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. *Clinical chemistry* 53(7): 1338–1342. doi: 10.1373/clinchem.2007.088344
8. Davey P, Marwick CA, Scott CL et al (2017) Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2: CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub4
9. Deutsche Gesellschaft für Urologie (2017) *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und zum Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten*

10. Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie, des Kompetenznetzwerks CAPNETZ, der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie, der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin und der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie (2016) S3-Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016
11. Ellervik C, Vaught J (2015) Preanalytical variables affecting the integrity of human biospecimens in biobanking. *Clinical chemistry* 61(7): 914–934. doi: 10.1373/clinchem.2014.228783
12. (2020) epiNET AG - HyBASE Labor. <http://epinet.de/hylab.php>. Zugegriffen: 01. März 2020
13. Geisel R, Schmitz FJ, Dettenkofer M (2006) Multiresistente Erreger (MRSA und VRE) sowie andere nosokomiale Problemkeime. In: Daschner F (ed) *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz*. Mit 123 Tabellen, 3. Aufl. Springer, Heidelberg, pp 174–187
14. Hahn J-M (2018) *Checkliste Innere Medizin*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
15. Hartley S, Valley S, Kuhn L et al (2013) Inappropriate testing for urinary tract infection in hospitalized patients: an opportunity for improvement. *Infection control and hospital epidemiology* 34(11): 1204–1207. doi: 10.1086/673449
16. Herold G (ed) (2018) *Innere Medizin 2018. Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Gerd Herold, Köln
17. K.-F. Becker, J. Wipperfürth, E. Herpel (2018) Präanalytik und Biobanking. *Pathologie* 39(4): 297–302. doi: 10.1007/s00292-018-0437-7
18. Kalanuria AA, Fellerman D, Nyquist P et al (2015) Variability in Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia in Neurocritical Care Patients. *Neurocritical care* 23(1): 44–53. doi: 10.1007/s12028-015-0109-x
19. Lemmen S, Lewalter K, Krüger W (2019) Intensivmedizinisch relevante Infektionskrankheiten. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B (eds) *Die Anästhesiologie*, 4. Auflage. Springer, Berlin, Heidelberg, pp 2119–2137
20. Lord AS, Langefeld CD, Sekar P et al (2014) Infection after intracerebral hemorrhage: risk factors and association with outcomes in the ethnic/racial

- variations of intracerebral hemorrhage study. *Stroke* 45(12): 3535–3542. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006435
21. MacDougall C, Polk RE (2005) Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clinical Microbiology Reviews* 18(4): 638–656. doi: 10.1128/CMR.18.4.638-656.2005
22. Marta Wałaszek (2015) The analysis of the occurrence of nosocomial infections in the neurosurgical ward in the District Hospital from 2003-2012. *Przegląd epidemiologiczny* 69(3): 507–514
23. McCabe C, Kirchner C, Zhang H et al (2009) Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules. *Archives of internal medicine* 169(16): 1525–1531. doi: 10.1001/archinternmed.2009.259
24. Murthy SB, Moradiya Y, Shah J et al (2016) Incidence, Predictors, and Outcomes of Ventriculostomy-Associated Infections in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurocritical care* 24(3): 389–396. doi: 10.1007/s12028-015-0199-5
25. Murthy SB, Moradiya Y, Shah J et al (2016) Nosocomial Infections and Outcomes after Intracerebral Hemorrhage: A Population-Based Study. *Neurocritical care* 25(2): 178–184. doi: 10.1007/s12028-016-0282-6
26. Nexus-ag.de (2020) LAURIS Order Communication System. <https://www.nexus-swisslab.de/lauris>. Zugegriffen: 01. März 2020
27. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF et al (2019) Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 68(10): 1611–1615. doi: 10.1093/cid/ciz021
28. Podkovik S, Toor H, Gattupalli M et al (2019) Prevalence of Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Neurosurgical Intensive Care Patients - The Overdiagnosis of Urinary Tract Infections. *Cureus* 11(8): e5494. doi: 10.7759/cureus.5494
29. Prof. Dr. Hayrettin Tumani, Schwendi/Ulm, Priv. Doz. Dr. Hela-F. Petereit, Köln Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Lumbalpunktion und Liquordiagnostik 2019
30. Reihe D (2018) Innere Medizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

31. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical care medicine* 45(3): 486–552. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255
32. Roche Diagnostics Deutschland GmbH (2020) Uricult/Uricult Plus - Diagnostics - Roche in Deutschland. [https://www.roche.de/diagnostics/tests-parameter/point-of-care-diagnostik/uricult\\_uricult\\_plus.html#Merkmale](https://www.roche.de/diagnostics/tests-parameter/point-of-care-diagnostik/uricult_uricult_plus.html#Merkmale). Zugegriffen: 01. März 2020
33. Schimmelpfennig M (2014) Multiresistente Erreger (MRE). In: Höfert R, Schimmelpfennig M (eds) *Hygiene - Pflege - Recht. Fallbeispiele, Urteile, Praxistipps von A bis Z*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 126–138
34. Silver SA, Baillie L, Simor AE (2009) Positive urine cultures: A major cause of inappropriate antimicrobial use in hospitals? *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale* 20(4): 107–111. doi: 10.1155/2009/702545
35. Stöcker W (2018) MRSA. In: Gressner AM, Arndt T (eds) *LEXIKON DER MEDIZINISCHEN LABORATORIUMSDIAGNOSTIK*. Includes digital. Springer, [Place of publication not identified], pp 1689–1690
36. Tian S, Hu W, Niu L et al (2020) Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010
37. (2020) *Urin-Monovette®* - Sarstedt. <https://www.sarstedt.com/produkte/diagnostik/urin/urin-monovetter/>. Zugegriffen: 01. März 2020
38. van Aken H, Reinhart K, Welte T et al (2014) *Intensivmedizin*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
39. van Daalen FV, Prins JM, Opmeer BC et al (2017) Effect of an antibiotic checklist on length of hospital stay and appropriate antibiotic use in adult patients treated with intravenous antibiotics: a stepped wedge cluster randomized trial. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 23(7): 485.e1-485.e8. doi: 10.1016/j.cmi.2017.01.019

40. van den Bosch CMA, Hulscher MEJL, Akkermans RP et al (2017) Appropriate antibiotic use reduces length of hospital stay. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 72(3): 923–932. doi: 10.1093/jac/dkw469
41. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij J-D et al (2011) Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC neurology* 11: 110. doi: 10.1186/1471-2377-11-110
42. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (2020) PDMS auf Intensivstation erleichtert Dokumentation | Management-Krankenhaus.de. <https://www.management-krankenhaus.de/topstories/medizintechnik/pdms-auf-intensivstation-erleichtert-dokumentation>. Zugegriffen: 01. März 2020
43. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (2020) SAP im Krankenhaus – Vernetzung und elektronische Patientenakte | Management-Krankenhaus.de. <https://www.management-krankenhaus.de/topstories/personal/sap-im-krankenhaus-vernetzung-und-elektronische-patientenakte>. Zugegriffen: 01. März 2020

## 11. Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Herrn PD Dr. Martin Kieninger für die Bereitstellung der Doktorandenstelle und die intensive Betreuung.

Bei Frau Dr. Bärbel Kieninger, Frau Dr. Elisabeth Bründl, Frau Dr. Sylvia Bele, Herrn Prof. Dr. Bernd Salzberger, Herrn Prof. Dr. Wulf Schneider-Brachert, Herrn Prof. Dr. M.Sc. Bernhard Graf, Herrn Florian Zeman sowie Herrn Dr. Thomas Holzmann, welche an dieser Studie beteiligt waren, möchte ich mich für die Unterstützung und die Umsetzung bedanken.

Ich bedanke mich bei Herrn Benedikt Dobmeier für die konstruktive Kritik im Bezug auf meine Arbeit.

Einen herzlichen Dank möchte ich an meine gesamte Familie richten. Meine Eltern, meine Großeltern, mein Bruder mit seiner Familie und auch meine Schwiegereltern haben mich auf meinem Weg stets nach Kräften unterstützt. Sie alle haben einen großen Anteil an meinem Lebensweg und mich zu dem gemacht, was ich heute bin.

Schließlich danke ich meiner Frau Daniela. Ohne ihre Unterstützung hätte ich nicht die Kraft und den Mut aufbringen können, den Weg zu gehen, der hinter mir liegt.

## **12. Erklärung nach § 6 Abs. 5 Nr. 2 der Promotionsordnung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.