

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. A. Kramer)
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: **Alkoholresorption nach Händedesinfektion**

Kontrollierte randomisierte verblindete klinische Studie zur Resorption von
Ethanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol sowie deren Metabolite und
Schlußfolgerungen zum risk assessment

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
Medizinischen Fakultät
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald

vorgelegt von:

Nora Bieber

geboren am:

23.05.1977

in: Berlin

Gliederung

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung_____	4
1.1. Problemstellung_____	4
1.2. Vergleich der alkoholischen Händedesinfektion (rub) mit der Anwendung Chlorhexidin-haltiger Waschpräparate (scrub)_____	7
1.3. Wissensstand zur dermalen Resorption niederer Alkohole_____	11
1.4. Wissensstand zur inhalativen Resorption niederer Alkohole_____	16
1.5. Alimentäre Aufnahme von Alkoholen und Risikobewertung im Vergleich zum Resorptionsrisiko bei der Händedesinfektion_____	19
1.6. Metabolismus kurzkettiger Alkohole_____	23
1.7. Mögliche Störgrößen bei der Analytik niederer Alkohole_____	24
2. Eigene Untersuchungen_____	26
2.1. Methodik_____	26
2.1.1. Versuchsdurchführung_____	26
2.1.2. Analytik_____	28
2.1.3. Statistik_____	31
2.2. Ergebnisse_____	32
2.2.1. Ergebnisse im Modell der hygienischen Händedesinfektion_____	32
2.2.2. Ergebnisse im Modell der chirurgischen Händedesinfektion_____	40

2.3.	Diskussion	48
2.3.1.	Diskussion der Methodik	48
2.3.2.	Diskussion der Ergebnisse	50
2.4.	Schlußfolgerungen und weiterführende Gedanken	80
3.	Zusammenfassung	82
4.	Literatur	84
5.	Anhang (auf CD*)	
5.1.	Codierung und Erläuterungen	
5.2.	Erhobene Daten	
5.3.	Deskriptive Statistik/ Tabellen	
5.4.	Deskriptive Statistik/ Diagramme	
5.5.	Ergebnisse der statistischen Berechnung mit dem Wilcoxontest	

* Für das Öffnen der Dateien sollten die Programme MS Word 2002 (oder aktueller) und Acrobat Reader 6.0 (oder aktueller) verwendet werden.

1. Einleitung und Problemstellung

1.1. Problemstellung

Die nosokomiale Infektion ist trotz der Fortschritte in der modernen Medizin eine der wichtigsten Erkrankungen. In der Bundesrepublik Deutschland erwerben jährlich etwa 750.000 Patienten eine Hospitalinfektion, von denen etwa 15.000-30.000 versterben. Die umfangreichen Untersuchungen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) bestätigen diese Dimension (Geffers et al. 2002). Pro Jahr entstehen hierdurch zusätzliche Kosten von etwa 1 Mrd. Euro (Zastrow 1990). In etwa 60-80% der Fälle kann das medizinische Personal für die Übertragung der Erreger verantwortlich gemacht werden (Larson 1988, Doebbeling et al. 1992, Conrad 1993, Karabey et al. 2002). Die hauptsächliche Kontaminationsquelle sind die Hände. Die direkte Übertragung von Erregern infizierter Patienten auf die Hände des medizinischen Personals konnte vielfach gezeigt werden (Larson 1985, Larson 1988). Daher ist eine suffiziente Handhygiene entsprechend den Empfehlungen des RKI und den CDC-guidelines im Gesundheitswesen unabdingbar (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI 2000, Boyce u. Pittet 2002).

In Deutschland ist die alkoholische Händedesinfektion das anerkannte Verfahren für die hygienische und chirurgische Händedesinfektion. In der aktuellen Desinfektionsmittelliste der DGHM ist nur ein nichtalkoholisches Präparat auf der Basis von PVP-Iod gelistet. Für die alkoholische Händedesinfektion kommen Einreibepreparate zur Anwendung, die direkt auf die trockene Haut aufgetragen und danach nicht abgespült werden.

Im Unterschied zur Praxis der Händedesinfektion in Europa werden in den USA, Kanada und Japan derzeit noch überwiegend auf Chlorhexidin basierende Waschpräparate eingesetzt. Allerdings favorisiert die neue amerikanische HICPAC/CDC-Richtlinie erstmals den Einsatz von alkoholischen Einreibepreparaten (Boyce u. Pittet 2002). Waschpräparate zeigen gegenüber Alkoholen eine Reihe deutlicher Nachteile, insbesondere die signifikant geringere Wirksamkeit (Rotter 1999, Larson et al. 2001b). Aus diesem Grund verstärkt sich international der Trend zur Anwendung alkoholischer Händedesinfektionsmittel.

In diesem Zusammenhang wurde auf dem 6. Internationalen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene vom 07.-10.04.2002 in Berlin die Frage von den kanadischen Meinungsbildnern an das Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Universität Greifswald herangetragen, inwiefern bei der Verwendung alkoholischer Präparate zur hygienischen und chirurgischen Händedesinfektion eine Resorption der Alkohole stattfindet.

In alkoholischen Händedesinfektionsmitteln werden als Hauptwirkstoffe Ethanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol angewendet. Viele Hersteller benutzen in ihren Präparaten eine Mischung dieser Substanzen, fügen vereinzelt weitere antimikrobielle Wirkstoffe hinzu und ergänzen diese Rezepturen mit hautpflegenden Zusätzen. Voraussetzung zur Zulassung eines Händedesinfektionsmittels als Arzneimittel ist die in der präklinischen und klinischen Testung nachgewiesene Unbedenklichkeit des Präparats. Allerdings gibt es bisher keine allgemein anerkannte Teststrategie bzw. keinen vorgegebenen Prüfablauf zur präklinischen und klinischen Verträglichkeitsprüfung von Händedesinfektionsmitteln. Die Notwendigkeit der Resorptionsprüfung bei lokal anzuwendenden Präparaten ergibt sich aus den Grundsätzen der Arzneimittelrichtlinien bzw. aus der Richtlinie 75/318 EEC: „Sofern ein Arzneimittel zur lokalen Anwendung bestimmt ist, muss seine systemische Resorption untersucht werden, wobei ebenfalls die mögliche Anwendung des Erzeugnisses auf geschädigter Haut sowie die Resorption durch sonstige einschlägige Oberflächen zu prüfen ist. Nur wenn die systemische Resorption unter diesen Umständen nachweislich unerheblich ist, können die Untersuchungen auf systemische Toxizität bei wiederholter Verabreichung, die Untersuchungen auf Toxizität am Fötus sowie die Untersuchung auf Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit unterbleiben“. Dies trifft auch für Händedesinfektionsmittel zu. In der Note for Guidance on Non-Clinical Local Tolerance Testing of Medicinal Products wird folgende Aussage gemacht: “Generally, no further studies for the evaluation of systemic toxicity will required in circumstances where:

- Absorption of the product can be demonstrated to be so low, that the possibility of systemic effects can effectively be ruled out.
- The product is absorbed, but its systemic toxicity has previously been adequately investigated.”

Bei neu eingeführten Wirkstoffen wie Polihexanid und Octenidin wurde die dermale Resorption entsprechend den o.g. Forderungen geprüft und innerhalb der analytischen Nachweisgrenzen keine Resorption festgestellt (Harke 1989). Bei den Altzulassungen der alkoholischen Präparate sind dagegen keine systematischen Resorptionsstudien durchgeführt worden und verfügbare

Angaben zur dermalen Resorption lassen sich nur spärlich aus der internationalen Literatur zusammenfassen. Aus deren Auswertung läßt sich folgendes Fazit ableiten:

- In grundlegenden Arbeiten zum resorptiven Verhalten des Hautorgans konnte Scheuplein (1965, 1973) eine Resorption von Ethanol und Propanol zeigen.
- Für Ethanol konnten diese Erkenntnisse einerseits bestätigt werden (Blank 1964, Behl u. Barrett 1981, Peek et al. 1989); es existieren aber auch Arbeiten, in denen keine Resorption bei dermalen Applikation gezeigt werden konnte (Meyer u. Ziegenmeyer 1975, Heeg et al. 1987).
- Mit der dermalen Resorption von Propan-1-ol beschäftigt sich weitaus weniger Literatur. Blank (1964) und Peschel et al. (1992) konnten eine Resorption durch die Haut darstellen.
- Bezüglich des Propan-2-ols sind sich die Autoren einig, daß eine dermale Resorption stattfindet (Peschel et al. 1992, Wittmann et al. 1992). So schildern zahlreiche Kasuistiken eine Intoxikation nach dermalen Applikation von Propan-2-ol (Garrison 1953, Senz u. Goldfarb 1958, Mc Fadden u. Haddow 1969, Leeper et al. 2000).
- Übereinstimmung besteht darin, daß es hinsichtlich des Ausmaßes der Resorption eine Vielzahl von Einflußfaktoren gibt (Blank 1964, Scheuplein 1973, Behl u. Barrett 1981) und das die Intaktheit der Haut, v.a. des Stratum corneum, eine entscheidende Rolle spielt (Bronaugh u. Stewart 1985, Heeg et al. 1987).

Das Ergebnis der Literaturrecherche macht deutlich, daß offensichtlich bei Anwendung der drei hauptsächlich eingesetzten Alkohole wegen der Verwendung nur geringer Mengen zur Händedesinfektion keine toxikologisch relevante dermale Resorption zu befürchten ist. Gezielte Studien mit standardisierter Durchführung der hygienischen und chirurgischen Händedesinfektion sind jedoch hierzu bisher nicht durchgeführt worden. Aus diesem Grund soll in einer klinischen Studie an freiwilligen Probanden mit sensitiver Analytik die Resorption von Alkoholen mit gleichzeitigem Nachweis ausgewählter Metabolite bei der alkoholischen Händedesinfektion überprüft werden.

1.2. Vergleich der alkoholischen Händedesinfektion (rub) mit der Anwendung Chlorhexidin-haltiger Waschpräparate (scrub)

Die Desinfektion der Hände ist eine wesentliche Maßnahme zur Unterbrechung von Infektionsketten. Auf welche Art und Weise und in welchem Umfang diese desinfizierenden Maßnahmen durchgeführt werden, hängt zum einen davon ab, mit welchem Ziel diese angewendet werden, Beseitigung der transienten Flora oder Reduktion der residenten Flora. Zum anderen spielen länderspezifische Unterschiede in den Praxisempfehlungen für Desinfektionsmaßnahmen eine entscheidende Rolle. Nachfolgend sollen die wichtigsten Merkmale und Unterschiede alkoholischer Händedesinfektionsmittel im Vergleich zu Chlorhexidin-haltigen Waschlotionen verglichen werden.

Alkoholische Händedesinfektion (rub)

Alkoholische Händedesinfektionsmittel werden auf die trockene Haut appliziert und über einen bestimmten Zeitraum bis zur Abtrocknung verrieben. Die in den Präparaten am häufigsten verwendeten Alkohole sind Ethanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol, entweder als Einzelwirksubstanz oder als Gemisch angewendet. Dabei nimmt die antimikrobielle Wirksamkeit in folgender Reihenfolge ab: Propan-1-ol > Propan-2-ol > Ethanol. Eine 42 Vol.-%ige Gebrauchslösung von Propan-1-ol entspricht in ihrer Effektivität einer 60 Vol.-%igen Propan-2-ol- und einer 77 Vol.-%igen Ethanolösung (Rotter et al. 1998, Rotter u. Koller 2001). Die Alkohole haben sowohl mikrobiozide als auch mikrobiostatische Wirkung, der Mechanismus beruht hauptsächlich auf einer Denaturierung von Proteinen. Sie entfalten ausgezeichnete und rasche Wirkung gegen Bakterien (inklusive Mycobakterien) und Pilze, ebenso auch gegen die meisten behüllten Viren. Es fehlt ein sporozider Effekt. Der Wirkungseintritt erfolgt rasch in 15-30 s (Heeg et al. 1987, Rotter 1996a), die Langzeitwirkung kann durch Zusatz remanenter Wirkstoffe verbessert werden. Ein quasi remanenter Effekt wird aber dadurch gewährleistet, daß es durch die hohe Keimzahlreduktion in der Sofortwirkung Stunden dauert bis zur vollkommenen Restitution der Hautbesiedelung (Rotter 1980, Rotter 1996b).

Das Ziel der hygienischen Händedesinfektion ist eine Reduktion der transienten Hautflora, um eine Infektionsübertragung zu unterbrechen. Hierzu werden 3-5 ml eines geeigneten Präparats

über 30 s in beiden Händen verrieben (Rotter 1996a). Die chirurgische Händedesinfektion soll in Kombination mit der Verwendung steriler Schutzhandschuhe die Abgabe transienter und residenter Hautkeime von den Händen des Operateurs in das OP-Gebiet vermeiden bzw. minimieren (Rotter 1999, Rotter u. Koller 2001). Dabei werden etwa 15-25 ml des Präparates verwendet, um über einen Zeitraum von 3 bis 5 min Hände und Unterarme einzureiben und dabei stets benetzt zu halten. Die alkoholischen Desinfektionsmittel sollten immer auf die trockene Haut aufgetragen werden, da ansonsten bei einer Verdünnung mit Wasser die antimikrobielle Wirksamkeit stark nachläßt.

Hinsichtlich der unerwünschten Nebenwirkungen ergibt sich folgendes Bild. Hautirritationen treten kaum auf (Hartmann et al. 1994) bzw. können durch Zugabe hautpflegender Zusätze zur Rezeptur abgefangen werden. Ein allergisierendes Potential besteht nicht. Die Wundverträglichkeit ist akzeptabel. Es gibt bei den üblichen zu verwendenden Mengen keine Hinweise auf mutagene, carcinogene oder teratogene Risiken. Die akute Toxizität der drei Alkohole nimmt in Übereinstimmung mit dem Richardson'schen Gesetz in der Reihenfolge Propan-1-ol > Propan-2-ol > Ethanol ab. Eine Langzeittoxizität wird wegen der gering resorbierten Mengen und fehlender Akkumulation beim aktuellen Wissenstand als irrelevant eingeschätzt (Chalker 2000, Kramer et al. 2002). Akute Intoxikationen sind in der Literatur für Ethanol (Genuß alkoholischer Getränke) bzw. Propan-2-ol (Verwendung Propan-2-ol-getränkter Umschläge zur Fiebersenkung) beschrieben. Die Symptomatik äußert sich durch den Übertritt der Alkohole aus der Blutbahn in das Nervengewebe in den meisten Fällen als eine ZNS-Depression mit Abschwächung der Atmung, Verlust des Bewußtseins, Verminderung bzw. Verlust der typischen Reflexmuster, Muskelschwäche aber auch Störung der normalen Herzaktion, Erbrechen u.s.w. (Treon 1963, McFadden et al. 1969, Leeper et al. 2000). Bei einer Ethanolingestion beschreibt Treon (1963) erste Symptome ab einer Blutalkoholkonzentration von 0,06% (entspricht 47,4 mg/dl). In Bezug auf Propan-1-ol und Propan-2-ol sind bisher keine einheitlichen Aussagen getroffen worden, ab welchen Konzentrationen an Alkoholen im Blut mit einer Symptomatik zu rechnen ist. In der Mehrzahl der beschriebenen akzidentellen Intoxikationen mit Propan-2-ol, bei denen eine deutliche Symptomatik aufgetreten ist, werden Blutspiegel von etwa 100 mg/dl (Garrison 1953, Senz u. Goldfarb 1958), bei Leeper (2000) dagegen Werte von 6 mg/dl erwähnt.

Desinfizierende Waschung (scrub)

Hierbei werden Waschpräparate verwendet, denen meist 4%ig Chlorhexidingluconat oder 1%ig Triclosan zugesetzt ist (Rudolf u. Kampf 2002). Der Wirkmechanismus beruht auf einer Erhöhung der Zellmembranpermeabilität, die letztendlich zur Ruptur der Mikroorganismen führt. Das Wirkspektrum ist breit, gewisse Mängel bestehen hinsichtlich der Wirkung gegen gramnegative Bakterien und Pilze, echte Lücken liegen bei der Anwendung gegen Mycobakterien, Sporen und verschiedene Virusspecies (Boyce u. Pittet 2002). Die Sofortwirkung bei der Keimzahlreduktion ist bei den Alkoholen signifikant besser. Auch in der remanenten Wirkung sind die Waschpräparate Alkoholen unterlegen (Rotter 1980, Rotter 1996b).

Die Anwendungstechnik ähnelt der einer normalen Seifenwaschung (Rotter 1996a). Bei der Benutzung von Chlorhexidin-haltigen Produkten muß darauf geachtet werden, daß die Wirkung nicht durch anionische Substanzen, die in den meisten käuflich zu erwerbenden Hautcremes enthalten sind, neutralisiert wird (Larson et al. 2001a).

Die unerwünschten Nebenwirkungen zeigen folgende Charakteristik: eine Hautirritation durch Chlorhexidin an sich tritt selten auf, schädigende Effekte sind eher dem Miteinsatz des Wassers zuzuschreiben. Ein allergisierendes Potential ist vorhanden. In der Literatur sind mehrfach anaphylaktische Reaktionen beschrieben (Okano et al. 1989). Beim Einsatz an Wunden kann es zur Heilungsbeeinträchtigung kommen. Mutagenität und Carcinogenität sind nicht ausreichend untersucht. Ein teratogenes Risiko besteht nicht. Die akute Toxizität wird als „leicht“ bzw. „mäßig“ eingestuft. Es gibt Hinweise auf eine Ototoxizität (Chalker 2000, Kramer et al. 2002).

Vergleich von rub und scrub

Zahlreiche Arbeiten haben sich in der Vergangenheit damit beschäftigt, die alkoholische Händedesinfektion und die Händewaschung mit Chlorhexidin-haltigen Präparaten hinsichtlich der wichtigsten Charakteristika zu vergleichen. Ein kurzer Überblick soll die Ergebnisse zusammenfassen.

Antimikrobielle Wirkung: Die Waschpräparate zeigen in der Sofortwirkung eine signifikant geringere Wirksamkeit (Rotter 1999, Larson et al. 2001b) und erreichen auch in der remanenten Wirkung bei korrekter Durchführung der Studien mit nachweislicher Neutralisierung von

Chlorhexidin nur schlechtere Ergebnisse als die alkoholischen Substanzen (Rotter 1996b). In Bezug auf das Erregerspektrum ist es besonders wichtig zu erwähnen, daß die alkoholische Händedesinfektion wesentlich wirksamer in der Abtötung der sog. Problemkeime wie MRSA und VRE ist (Kampf et al.1999).

Hautverträglichkeit: Die irritierende Wirkung ist sowohl bei subjektiver Bewertung als auch anhand objektiver Parameter bei der desinfizierenden Händewaschung mit Chlorhexidin-haltigen Substanzen stärker ausgeprägt (Sauer mann et al. 1995, Larson et al. 2000, Grove et al. 2001, Larson et al. 2001b, Mulberry et al. 2001 u.a.). Das ist auch insofern kritisch, als sich gerade auf geschädigter Haut besonders hohe Bakterienzahlen finden (Conrad 1993, Larson et al. 2000, Winnefeld et al. 2000). Vor allem die subjektive Hautbelastung ist ein entscheidender Parameter für eine gute Compliance (Rotter et al. 1991, Jones et al. 2000).

Akzeptanz: Bei direkter Befragung von Probanden, die an Vergleichsstudien beider Desinfektionsmethoden teilgenommen haben, sprachen sich diese für eine Bevorzugung der Alkohole aus (Larson et al. 2001a, Larson et al. 2001b). Jedoch existieren in einer breiten Schicht medizinisch-tätigen Personals auch weiterhin Vorbehalte gegen die alkoholische Händedesinfektion (Doebbeling et al. 1992, Jones et al. 2000).

Zeitaufwand: Die Händewaschung mit Chlorhexidin-haltigen Präparaten bedarf eines größeren Zeitaufwandes (Larson et al. 2001a, Larson et al. 2001b).

Finanzieller Aspekt: Die Benutzung alkoholischer Händedesinfektionsmittel kann, auch unter Berücksichtigung der Zeitersparnis in der Anwendung, zu einer Kostensenkung von bis zu 50% führen (Larson et al. 2001a).

Praktikabilität: Durch die einfache Anwendungstechnik der alkoholischen Händedesinfektion treten bei der Benutzung durch das Personal deutlich weniger Fehler auf (Larson et al. 2001a, Larson et al. 2001b). Gerade hinsichtlich der hygienischen Händedesinfektion wird die Handhabung dadurch vereinfacht, daß die Existenz eines Handwaschplatzes nicht nötig ist, Desinfektionsmittelpender sind schnell und einfach in der Nähe eines jeden Patienten anzubringen. Eine gute Praktikabilität verbessert die Compliance beim Personal (Gopal Rao et al. 2002).

1.3. Wissensstand zur dermalen Resorption niederer Alkohole

Der Aufbau der menschlichen Haut

Die menschliche Haut weist etwa eine Oberfläche von $1,7 \text{ m}^2$ auf, wiegt 11-15 kg und hat somit einen Anteil am Körpergewicht von etwa 16% (Larson 1985, Ritschel u. Hussain 1988, Kunsch u. Kunsch 2000). Man unterscheidet die oberflächliche Epidermis, die darunter liegende Dermis und das subkutane Fettgewebe. Die $150 \mu\text{m}$ dicke, gefäßlose Epidermis besteht histologisch aus fünf Schichten. Deren oberflächlichste ist das $10\text{-}50 \mu\text{m}$ dicke Stratum corneum, das die eigentliche Barriere für die Diffusion durch die intakte Haut darstellt (Scheuplein 1967, Ritschel u. Hussain 1988). Auf dem Weg von der Hautaußenfläche bis zum dermalen Kapillarnetz muß bei einem Resorptionsvorgang eine Strecke von etwa $150\text{-}200 \mu\text{m}$ zurückgelegt werden (Scheuplein 1967, Ritschel u. Hussain 1988). Das Stratum corneum besteht aus abgestorbenen Keratinozyten, die von dicht gepackten, Lipid-angereicherten Keratinfibrillen umgeben sind (Scheuplein 1965, Rohen u. Lütjen-Drecoll 1996). Biochemisch handelt es sich um ein hydrophob/hydrophiles Stoffgemisch aus etwa 40% Proteinen, 40% Wasser und 15-20% Lipiden (Ritschel u. Hussain 1988). Die Epidermis speichert etwa 18% des Körperwassers, indem Hydrathüllen um die sog. NMF (natural moisturizing factors), Substanzen wie organische Säuren, Salze, Harnstoff und polare Lipide, gebildet werden (Bernig 1998). Durchzogen wird die Haut von den Hautanhangsgebilden, den Haarfollikeln und Schweißdrüsen. Bei Transportvorgängen durch die Haut findet die Permeation zum einen entlang der Haarfollikel und Drüsenausführungsgänge und zum anderen transepidermal per diffusionem durch das Stratum corneum statt (Scheuplein 1967, Ritschel u. Hussain 1988). Der Weg entlang der Hautanhangsgebilde ist vor allem für die rasche Permeation innerhalb eines Zeitraumes von etwa 300 s nach Applikation, in der sog. *early transient diffusion* verantwortlich, wohingegen die transepidermale Penetration der hauptsächliche Diffusionsweg im sog. *steady state* darstellt (Scheuplein 1967). Das Stratum corneum kann als Reservoir für applizierte Substanzen fungieren, wobei das Ausmaß dieser Depotfunktion eher als gering anzusehen ist, aber durch Okklusion der Haut, z.B. bei der behandschuhten Hand, gesteigert werden kann. Zusätzlich findet im Hautorgan ein gewisser Metabolismus statt (Ritschel u. Hussain 1988).

Physikalische Eigenschaften der Alkohole und der Haut

Die Alkohole sind organische Moleküle, die sich aus der funktionellen polaren, hydrophilen Hydroxygruppe (-OH) und einer unterschiedlich langen Kette aus apolaren lipophilen Methylgruppen (CH₃-) zusammensetzen. Je nach Länge dieser Methylgruppenkette überwiegt entweder der hydrophile oder der hydrophobe Charakter. Mit steigender Kettenlänge nehmen die Lipophilität und die Molekülgröße zu. Niedere Alkohole (C₁₋₃) wie Ethanol und Propanol werden als polare Alkohole, höhere Alkohole (ab C₅) als apolar bezeichnet (Blank 1964).

Das Stratum corneum ist eine starke, lipophile Schicht, die aber ebenso hydrophile Bezirke enthält (Scheuplein 1965, 1973). Die Barrierefunktion für polare Substanzen und Elektrolyte wird durch die inter- und intrazellulären Lipidkomplexe sowie zu einem geringen Anteil durch den der Epidermis aufliegenden Hydro-Lipid-Mantel realisiert (Ritschel u. Hussain 1988, Bernig 1998). Hydrophile Stoffe diffundieren entlang der polaren Anteile (mit Hydrathüllen versehene Proteine), lipophile Substanzen wählen den Weg durch die Lipidmatrix.

Penetrationsmechanismus und physikalische Hintergründe der Permeation

Der Transportmechanismus durch das intakte Stratum corneum ist physikalisch betrachtet eine passive Diffusion mit den typischen Charakteristika einer initialen Resorptionsverzögerung nach Applikation und einer sich anschließenden konstanten Permeationsrate (Ritschel u. Hussain 1988). Approximativ gilt das Fick'sche Gesetz, die Resorptionsrate ist proportional zum Konzentrationsgradienten der Substanz an der Membran (Blank 1964, Scheuplein 1973, Ritschel u. Hussain 1988, Peschel et al. 1992). Die sich dabei abspielenden Vorgänge können grob in drei Abschnitte aufgeteilt werden. Zuerst muß die betrachtete Substanz ihr sogenanntes Vehikel, die Trägersubstanz, verlassen und die Hautoberfläche erreichen. Der zweite Schritt beinhaltet die eigentliche Diffusion durch die Epidermis, und drittens muß die Substanz aus dem basalen Stratum corneum durch das dermale Kapillarnetz abtransportiert werden (Blank 1964, Ritschel u. Hussain 1988). Innerhalb dieser drei Abschnitte können unterschiedliche Einflußfaktoren bezüglich der Resorption angreifen.

Resorptionsbeeinflussende Faktoren

Physiologische und pathologische Faktoren: Das **Intaktsein** der Haut bzw. des Stratum corneum spielt eine der entscheidenden Rollen (Bronaugh u. Stewart 1985, Ritschel u. Hussain 1988).

Das **Alter** der Haut hat ebenso einen wichtigen Einfluß. Kinder- und altersatrophische Haut setzen der Diffusion einen geringeren Widerstand entgegen (Ritschel u. Hussain 1988).

Bei steigender **Hautdurchblutung** wird der Konzentrationsgradient der Substanz größer, die Resorptionsrate nimmt zu (Ritschel u. Hussain 1988).

Ein Zusammenhang zwischen Resorptionsrate und **Dicke des Stratum corneums**, wie nach dem Fick'schen Gesetzes zu erwarten wäre, konnte bisher nicht einheitlich bestätigt werden (Ritschel u. Hussain 1988).

Der Haut wird zudem eine **metabolische Funktion** zugesprochen (Ritschel u. Hussain 1988).

Physikochemische Faktoren: Der **Hydratationsgrad** der Haut ist einer der entscheidenden Faktoren (Scheuplein 1967, Behl u. Barrett 1981, Ritschel u. Hussain 1988). Zunehmende Hydratation z.B. durch vermehrte Perspiration oder Okklusion der Haut durch Tragen von Handschuhen führt zu einer Steigerung der Resorption sowohl polarer als auch apolarer Substanzen bis auf das Fünzigfache. Ein unterschiedlicher Grad der Hydratation wird unter anderem durch die variable Wasserbindung der NMF (natural moisturizing factors) realisiert (Ritschel u. Hussain 1988).

Eine Erhöhung der **Temperatur** läßt die Resorptionsrate ansteigen (Ritschel u. Hussain 1988).

Die **Konzentration** des diffundierenden Stoffes ist im Sinne des Fick'schen Gesetzes in dem Falle, daß die Membran durch die penetrierende Substanz nicht alteriert wird, direkt proportional zum Grad der Resorption (Blank 1964, Ritschel u. Hussain 1988).

Hinsichtlich des Einflusses der **Molekülgröße** existieren unterschiedliche Ergebnisse. Ritschel (1988) beschreibt eine abnehmende Resorptionsrate bei steigendem Molekulargewicht, wohingegen Blank (1964) und Scheuplein (1965) mit zunehmendem Molekulargewicht eine höhere Resorptionsrate finden. Die Ergebnisse in den Arbeiten von Blank und Scheuplein beruhen auf der Tatsache, daß sie mit einer homologen Reihe der Alkohole gearbeitet haben und ein steigendes Molekulargewicht immer durch zunehmende Lipophilie überlagert ist.

Die Eigenschaften der Trägersubstanz, des sog. **Vehikels**, können die Rate des Transfers aus dem Träger auf die Epidermis, den Hydratationszustand des Stratum corneum und somit insgesamt auch die Permeation beeinflussen (Ritschel u. Hussain 1988).

Die **Löslichkeit** des diffundierenden Stoffes sowohl im Stratum corneum als auch bezüglich der Trägersubstanz hat einen entscheidenden Einfluß auf die Permeationsrate. Ist eine Substanz im Stratum corneum besser löslich als in seinem Vehikel, wird sie schnell ins Stratum corneum übertreten und dort hohe Konzentrationen erreichen (Blank 1964, Scheuplein 1973, Ritschel u. Hussain 1988).

Es ist ebenfalls zu beachten, inwiefern die permeierende Substanz **Verbindungen mit Hautproteinen** wie Keratin eingeht; dies kann zu einer Rückhaltung des Stoffes im Sinne einer Reservoirfunktion führen (Ritschel u. Hussain 1988).

Die diffundierende Substanz als solche kann **alterierende Effekte** auf die Membran ausüben. Dies konnte bei Methanol und Ethanol, in sehr geringem Maße auch bei Propanol gezeigt werden. Nach Applikation dieser Substanzen erhöht sich das Resorptionsvermögen für jene Stoffe (Scheuplein 1973).

Qualitative und quantitative Aussagen zur Resorption der niederen Alkohole durch die Haut

Bis zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts glaubte man, daß die Haut kaum permeabel sei. Umfangreiche Arbeiten zum Aufbau und zur Funktion des Hautorgans konnten zur Aktualisierung und Systematisierung des Wissensstandes beitragen. Nach intensiver Auswertung der vorhandenen Literatur wird deutlich, daß niedere Alkohole die intakte Haut in einem gewissen Ausmaß penetrieren können. Etwaige Abweichungen von diesen Erkenntnissen, wie etwa bei Heeg et al. (1987), der nach dermalen Applikation alkoholgetränkter Umschläge keine Erhöhung des Blutethanolspiegels zeigen konnte, dürften auf die unterschiedlichen Untersuchungsgrundlagen zurückzuführen sein. Es ist sicherlich methodisch weitaus schwieriger, in vivo die Resorption einer Substanz mittels eines erhöhten Blutspiegels im Kreislauf – weit ab vom eigentlichen Permeationsort, dem Hautorgan – nachzuweisen, als dies mit in vitro-Experimenten an autoptisch gewonnener Haut (Methode in zahlreichen Grundlagenarbeiten von Scheuplein und anderen) möglich ist. Hintergrund zahlreicher Untersuchungen in der Vergangenheit war es, mittels neuer Erkenntnisse gezielte Aussagen hinsichtlich des Ausmaßes und des Zeitverlaufes einer Resorption eines bestimmten Stoffes im voraus treffen zu können. Dies ist auch heute noch schwierig, da die transcutane Resorption durch eine große intra- und interindividuelle Variation gekennzeichnet ist. Die Bestimmung des Ausmaßes der Resorption der niederen Alkohole ist daher nur kalkulatativ aus anderen Arbeiten und Kasuistiken möglich.

Wenn man weiß, zu wieviel Vol.% der zu betrachtende Alkohol in der bei einer Testperson applizierten Lösung enthalten war und wieviel Volumen von der Lösung verwendet wurde, kann man über eine Umrechnung von Volumenprozent in Masseprozent die absolute Menge des jeweiligen verwendeten Alkohols bestimmen.

Weiterhin ist es möglich, wenn man bei der betreffenden Person das Körpergewicht und den maximalen Blutspiegelanstieg des jeweiligen Alkohols nach Applikation bestimmt hat, die absolute Menge des Alkohols, die sich im Körper befindet, abzuschätzen. Wittmann (1992) verwendet hierzu die vereinfachte Rechnung:

$$\text{Menge}^* [\text{mg}] = \text{KG}^* [\text{kg}] \times r^* \times \text{Serumspiegelanstieg}^* [\text{mg/l}]$$

* Menge = absolute Menge an im Körper enthaltenen Alkohol

KG = Körpergewicht

r = ethanolähnlicher Verteilungsfaktor, r = 0,7

maximaler Serumspiegelanstieg des betrachteten Alkohols

Sind alle die bisher genannten Größen angegeben, kann man absolute applizierte Menge zu im Körper wiedergefundener Menge an Alkohol ins Verhältnis setzen und prozentual abschätzen, wieviel von der applizierten Menge tatsächlich in den Körper aufgenommen wurde. Leider sind in den bisherigen Veröffentlichungen selten alle diese Größen angegeben, so daß man um diese Bilanzierung vorzunehmen häufig durch Schätzwerte ergänzen muß.

Aus den erhobenen Daten von Peschel et al. (1992) kann man bei Ergänzung eines geschätzten mittleren Körpergewichts der Testperson von 70 kg davon ausgehen, daß über eine Einwirkdauer von 1 min von 20-40 mg appliziertem Propan-1-ol etwa 29,4 mg also 100%, und von 90-180 mg aufgetragenem Propan-2-ol ca. 75,5 mg also 42-83% tatsächlich resorbiert wurden.

In einem Versuch von Leeper et al. (2000) konnte ein solches Ausmaß keineswegs erreicht werden. Hier wurden über einen Zeitraum von 10 h etwa 273 g Propan-2-ol großflächig appliziert, wovon jedoch lediglich 2520 mg, also 2,5 g resorbiert wurden, prozentual gesehen waren dies 0,9%.

Die starke Differenz läßt sich vermutlich nur auf nicht vergleichbare Versuchsbedingungen (hinsichtlich Blutentnahmezeitpunkt, Entfernung von Applikationsort zum Blutentnahmeort usw.) zurückführen, stellt aber auch einen weiteren Beleg für die bereits erwähnten hohen inter- und intraindividuellen Schwankungen bei der dermalen Resorption von Alkoholen dar.

Bei der hygienischen Händedesinfektion werden etwa 3-5 ml, bei der chirurgischen Händedesinfektion 15-25 ml eines Desinfektionsmittels verwendet (Rotter 1996a). Bei einem durchschnittlichen Alkoholgehalt von 70-95% führt dies zu einer Belastung mit 1,7-19 g des jeweiligen Alkohols bzw. Alkoholgemisches. In welchem prozentualen Ausmaß diese Alkoholmenge resorbiert wird, ob zu fast 100% wie bei Peschel oder zu 1% wie bei Leeper, und inwiefern hiervon eine toxikologische Gefährdung zu erwarten ist, ist Inhalt dieser Arbeit.

Hierbei ist zu berücksichtigen, daß bisher bei einer zweckgerechten Verwendung von Propan-2-ol und Propan-1-ol für die Händedesinfektion bzw. präoperative Antiseptik die erreichten Blutspiegel nicht den Wert von 15 mg/l Blut überschritten (Peschel et al. 1992, Wittmann et al. 1992). Dieser Wert ist etwa 100fach geringer, als die in den Kasuistiken beschriebenen Blutspiegel, die nach dermalen Applikation zu komatösen Intoxikationen führten (Garrison 1953, Senz et al 1958, McFadden et al. 1969). Bei einer akzidentellen oralen Belastung mit 60%-igem Propan-2-ol konnten sogar um den Faktor 300 höhere Blutspiegel gezeigt werden (Petkovits et al. 1989).

1.4. Wissensstand zur inhalativen Resorption niederer Alkohole

Zur Histologie des Atmungsorgans

Der Atemtrakt weist eine Oberfläche von etwa 60-100 m² auf (Kunsch u. Kunsch 2000). Man unterscheidet luftleitende und gasaustauschende Abschnitte. Der gesamte Bereich ist von Schleimhaut ausgekleidet, eine schützende Barriere wie das Stratum corneum an der Haut existiert nicht. Der Wandaufbau unterscheidet sich zwischen den luftleitenden und gasaustauschenden Abschnitten. Zunächst findet man in den oberen Atemwegen ein mehrreihiges Flimmerepithel, das einer fibro-muskulo-cartilaginären Schicht aufsitzt. Diese Strukturen verjüngen sich nach distal zusehends, bis letztendlich in den gasaustauschenden

Alveolen nur noch das abgeplattete Alveolarepithel mit seiner Basalmembran unmittelbar den Kapillarwänden anliegt. Bedeckt wird das Alveolarepithel von einem Protein-Lipidmantel, dem Surfactant. Bei einer Diffusion von Gasmolekülen aus dem Alveolarlumen in das Kapillarnetz muß lediglich eine Strecke von 1-2,5 µm durch das Surfactant, die einzellige Epithellage, die Basalmembranen und das Kapillarendothel zurückgelegt werden (Thews 1993, Rohen u. Lütjendrecoll 1996, Kunsch u. Kunsch 2000). Von einer echten Permeationsbarriere kann hier somit nicht geredet werden, vielmehr ist der Atmungstrakt ein vorgesehener Ort des Gasaustausches.

Permeationsmechanismus und physikalische Hintergründe der Diffusion an der Alveolarmembran

Die Lungenbelüftung, also das Angebot an Atemgasen im Alveolarraum, ist von der Ventilation, d.h. von dem Atemzugvolumen und der Atemfrequenz abhängig. Der Gasaustausch an der Alveolarmembran entspricht physikalisch einer passiven Diffusion. Es gilt wiederum das Fick'sche Diffusionsgesetz. Antreibende Kraft der Diffusion ist eine Partialdruckdifferenz (entspricht der Konzentrationsdifferenz an der Haut bei der dermalen Resorption), d.h. eine gewisse Konzentration von Alkoholdämpfen in der Atemluft erzeugt einen Partialdruck im Atemgasgemisch, der höher ist als der entsprechende Druck in dem umströmenden Kapillarblut, und führt somit zu einem Diffusionsstrom. Dieser Diffusionsstrom, d.h. die Substanzmenge, die durch eine Fläche F mit der Dicke d hindurchtritt, ist direkt proportional zur Partialdruckdifferenz, zur Fläche F und zum Diffusionskoeffizienten und indirekt proportional zur Schichtdicke d (Thews 1993). Die Partialdruckdifferenz und somit der Diffusionsstrom können weiterhin durch vermehrte Lungenperfusion gesteigert werden, da durch den zügigen Abtransport der ins Blut übertretenden Alkoholdämpfe die Konzentration in den Kapillaren gering gehalten wird. Insgesamt ist die inhalative Resorption eine stark variierende Größe, die von einer Vielzahl physikalischer, physiologischer und biochemischer Prozesse beeinflusst wird.

Qualitative und quantitative Aussagen zur Resorption niederer Alkohole im Atmungstrakt

Es besteht kein Zweifel daran, daß niedere Alkohole inhalativ resorbiert werden können. Um eine mögliche toxische Belastung durch Inhalation von Alkoholen beurteilen zu können, ist es

wichtig, das Ausmaß der aufgenommenen Mengen bezüglich der angebotenen Alkoholkonzentration in der Atemluft abschätzen zu können.

Heeg (1987) geht von einer Resorptionsrate von 60% aus. Er kalkuliert, daß bei vorschriftsmäßiger Durchführung der chirurgischen und hygienischen Händedesinfektion maximal eine Raumluftkonzentration an Alkoholen von $0,65 \text{ g/m}^3$ (entspricht $0,65 \text{ mg/l}$) entsteht. Dieser Wert liegt knapp unterhalb bzw. leicht über den geforderten MAK-Werten (Ethanol $1,9 \text{ g/m}^3$, Propan-1-ol $0,49 \text{ g/m}^3$, Propan-2-ol $0,98 \text{ g/m}^3$). Er erwartet, daß bei dieser Belastung die Alkoholspiegel im Blut unter $0,1\text{‰}$ (entspricht etwa 80 mg/l) bleiben, und somit keine toxikologische Relevanz gegeben ist. Diese Aussage wird unterstützt durch eine Arbeit von Pohl u. Schmidle (1973). Er führte an fünf Probanden Inhalationsversuche mit Ethanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol durch, jeweils mit Dampfdichten in der Atemluft, die 20-50fach oberhalb der MAK-Werte lagen, und schon während der Inhalation zu einer physischen Belastung (vermehrter Tränenfluß) führten. Trotz der hohen Alkoholkonzentration in der Atemluft stiegen die meßbaren Blutalkoholspiegel nicht über $0,055 \text{ g‰}$ (entspricht 55 mg/l) für Ethanol, $0,013 \text{ g‰}$ für Propan-1-ol und $0,03 \text{ g‰}$ für Propan-2-ol. Eine Verschlechterung der physischen und psychophysischen Leistungsfähigkeit konnte nur tendenziell, jedoch nicht signifikant beobachtet werden. Auch Peschel et al. (1992) erhielt in einem Inhalationsversuch mit einem Propan-1-ol und Propan-2-ol enthaltenden Desinfektionsmittel verhältnismäßig niedrige Blutalkoholkonzentrationen mit $0,56 \text{ mg/l}$ für Propan-1-ol und $2,82 \text{ mg/l}$ für Propan-2-ol. Diese Befunde legen die Vermutung nahe, daß toxikologisch relevante Blutspiegel beim Menschen nicht durch inhalative Aufnahme erreicht werden können, solange die betroffene Person bei vollem Bewußtsein ist und wegen der physischen Belastung bei Exposition die Situation meiden kann. Dieses Fazit steht im Widerspruch zu den bisherigen Überlegungen hinsichtlich der Histologie und der großen Oberfläche des Atemtrakts, die wegen des fehlenden Stratum corneum eine nahezu barrierefreie Diffusion vermuten ließe. Inwiefern sich diese Frage dadurch beantworten läßt, daß ähnlich wie im Tierversuch bei Slauter et al. (1994) die inhalativ aufgenommenen Alkohole rasch wieder abgeatmet werden, bleibt offen.

Im Tierversuch hingegen konnte durch Inhalation von Ethanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol ein komatöses Intoxikationsbild mit Todesfolge provoziert werden (Treon 1963). Hierbei wurden jedoch, bezogen auf das wesentlich geringere Körpervolumen der Versuchstiere, wesentlich höhere Atemluftkonzentrationen, als dies beim Menschen wegen der starken Irritation der Schleimhäute möglich wäre, angewendet.

1.5. Alimentäre Aufnahme von Alkoholen und Risikobewertung im Vergleich zum Resorptionsrisiko bei der Händedesinfektion

Die Resorption der niederen aliphatischen Alkohole findet im Dünndarm statt. Auch hier entspricht der eigentliche Übertritt aus dem Darmlumen in die Gefäßplexus einer passiven Diffusion. Es ist daher nicht verwunderlich, daß höherprozentige Alkohole schneller resorbiert werden als niederprozentige. Auch führen eine schnellere Trinkgeschwindigkeit, eine Erwärmung des Alkohols oder der Zusatz von Zucker oder Kohlensäure zu alkoholischen Getränken zu einer zügigeren Resorption. Weitere Einflußfaktoren bei der alimentären Aufnahme von Alkoholen sind die Magenbefüllung und die Magenmotilität bzw. pathologische Zustände z.B. nach Magenteilresektion (Petrides 1997). Auch hinsichtlich der Alkoholresorption im Verdauungstrakt ist es schwierig, verallgemeinernde Aussagen in Bezug auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Diffusion und voraussichtliche Blutalkoholspiegel zu treffen. Mit Hilfe von empirisch gewonnenen Korrelationsformeln kann man jedoch aus der angegebenen Trinkmenge eines alkoholischen Getränkes und dessen Gehalt an Ethanol und Begleitstoffen zu erwartende Blutspiegel approximativ errechnen (Petrides 1997). Die ersten Kalkulationen dieser Art hinsichtlich des Ethanolspiegels wurden von Widmark vorgenommen (Bonte 1987). Vereinfachend kann man bei Angabe der entsprechenden Größen zur Abschätzung des maximal erreichbaren Ethanolspiegels die folgende Formel anwenden:

$$\text{Konzentration [mg/l]}^* = (\text{Mg} \times 0,9)^* / (\text{KG} \times r)^*$$

* Konzentration = zu erwartende maximale Ethanolkonzentration im Blut bei Trinkende

Mg = Ethanolmenge in [mg] im jeweiligen Getränk

0,9 = entspricht einem Ethanolresorptionsdefizit von 10% im Darm

KG = Körpergewicht der trinkenden Person in [kg]

r = Verteilungskoeffizient (r=0,7)

Diese Berechnung berücksichtigt das Körpergewicht der Person, die Verteilung des Ethanols zwischen wässrigem und nichtwässrigem Kompartiment und das Resorptionsdefizit des

Alkohols im Verdauungstrakt von etwa 10%. Diese mathematische Annäherung läßt sich nicht auf alle Begleitstoffe übertragen, da bei jeder Substanz der spezifische Verteilungsfaktor analog des Widmark'schen r für Ethanol und das charakteristische Ausscheidungsverhalten zu berücksichtigen sind. Für Ethanol werden übereinstimmend ein $r = 0,7$ und eine lineare Ausscheidungskinetik angegeben, die es zuläßt, einen entsprechenden Abzug von der maximal erreichten Ethanolkonzentration und betrachtetem Zeitpunkt nach Trinkende vorzunehmen (Bonte 1987). Für die Alkohole Methanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol kann man von einem ethanolähnlichem Verteilungsfaktor und einer exponentiellen Eliminationskinetik ausgehen (Bonte 1987, Wittmann et al. 1992). Zur Berechnung eines Erwartungswertes für Propan-1-ol nach oraler Aufnahme verwendet Bonte 1987 folgende Korrelationsformel:

$$\text{Konzentration [mg/l]}^* = 0,72 \times (\text{Mg} / \text{KG} \times r)^* + 0,05$$

*Konzentration = zu erwartende Propan-1-ol-Konzentration im Blut 30 min nach Trinkende

Mg = Propan-1-ol-Menge in [mg] im jeweiligen Getränk

KG = Körpergewicht in [kg]

r = Verteilungsfaktor für Propan-1-ol (=0,7)

Hinsichtlich einer Abschätzung des Propan-2-ol-Spiegels nach oraler Aufnahme macht Bonte 1987 keine Angaben. Die meisten käuflichen alkoholischen Getränke besitzen keinen relevanten Propan-2-ol-Gehalt. Jedoch kann man aufgrund der biochemischen Eigenschaften von einem ähnlichen Verhalten wie bei Propan-1-ol ausgehen, um die toxikologische Relevanz einer alimentären Alkoholaufnahme der einer möglichen dermalen Resorption gegenüberzustellen.

Mit Hilfe der oben angegebenen Formeln kann man überschlagsweise die vermutlich zu erreichenden Konzentrationen an niederen Alkoholen im Blut nach Genuß alkoholhaltiger und entsprechend begleitstoffhaltiger Getränke errechnen.

Bsp.: trinkende Versuchsperson mit 70 kg Körpergewicht

Trinkmenge a) ½ l Flensburger Pilsener

Ethanolgehalt: 4,8 Vol.%

Propan-1-ol-Gehalt: 11 mg/l

Ethanolbelastung/kg/KG = 270,86 mg

b) 0,2 l Rotwein Chianti Classico

Ethanolgehalt: 13 Vol.%

Propan-1-ol: 26 mg/l

Ethanolbelastung/kg/KG = 293,42 mg

c) 0,08 l Weinbrand Asbach Uralt

Ethanolgehalt: 38 Vol.%

Propan-1-ol: 128 mg/l

Ethanolbelastung/kg/KG = 343,08 mg

Nach dem Genuß der oben angegebenen Trinkmengen kann man bei der Versuchsperson folgende Blutspiegel erwarten:

a) Der Genuß des Bieres führt zu einem Blutethanolgehalt von 348,24 mg/l und einem Propan-1-ol-Spiegel von 0,13 mg/l.

b) Das Trinken von 200 ml Rotwein bewirkt einen Blutethanolgehalt von 377,26 mg/l und einen Propan-1-ol-Gehalt von ebenfalls 0,13 mg/l.

c) Nach 0,08 l Asbach Uralt hat die Versuchsperson einen Blutethanolgehalt von 441,11 mg/l und einen Propan-1-ol-Spiegel von 0,2 mg/l.

Andere Beispiele aus der Literatur bestätigen diese Größenordnung (Tab.1). Bei einem Trinkversuch mit einem synthetischen, Propan-1-ol-reichen Getränk konnten 15 min nach Trinkende Ethanolwerte von 0,45-1,36‰ und Propan-1-ol-Spiegel von 1,53-7,39 mg/l gefunden werden (Bilzer et al. 1990). Eine andere Arbeit von Bilzer u. Penners (1985a) zeigt Blutethanolspiegel von etwa 1,2‰ und Propan-1-ol-Spiegel von 0,67 mg/kg nach dem Genuß von Whisky. Bei der Verwendung von Propan-1-ol-reichem Rum findet Bilzer (1985b) Blutethanolspiegel von etwa 0,8‰ und Propan-1-ol-Spiegel von 2,0 mg/kg.

Tab.1: Blutalkoholspiegel 15 min nach Genuß unterschiedlicher alkoholischer Getränke

Getränkeart	Ethanolbelastung pro kg KG ^{*1}	Propan-1-ol-Belastung pro kg KG ^{*1}	Blutethanolspiegel	Propan-1-ol-Spiegel im Blut	Quelle
synthetisch	800 mg	5 mg	1,11‰	5,28 mg/kg	Bilzer et al. (1990)
Whisky	1000 mg	0,5 mg	1,25‰	0,67 mg/kg	Bilzer u. Penners (1985a)
Rum	650 mg	2,53 mg	0,8‰	2,0 mg/kg	Bilzer et al. (1985b)

*¹KG = Körpergewicht

Zusammenfassend kann man nun das toxikologische Risiko einer Alkoholaufnahme hinsichtlich der dermalen, der inhalativen und der alimentären Resorption gegenüberstellen. Folgende Tabelle soll die Ergebnisse der Literaturrecherche verdeutlichen, indem bisher auf experimentellem oder akzidentellem Weg erreichte Blutspiegel dargestellt werden (Tab.2).

Tab.2: Nach akzidenteller oder experimenteller Exposition ermittelte Blutalkoholspiegel

Resorptionsweg	akzidentelle vs. experimenteller Applikation	Alkohol	Art der Applikation	erreichte Blutspiegel	Quelle
dermal	akzidentell	Ethanol	Ethanolgetränkte Beinumschläge	nicht detektierbar	Heeg et al. (1987)
		Propan-1-ol			keine Literaturnachweise
		Propan-2-ol	Propan-2-ol-Umschläge zur Fiebersenkung	1300 mg/l	Senz u. Goldfarb (1958)
	experimentell	Ethanol			keine Literaturnachweise
		Propan-1-ol	alkoholische Händedesinfektion	bis 14 mg/l	Peschel et al. (1992)
		Propan-2-ol	alkoholische Händedesinfektion	bis 14 mg/l	Peschel et al. (1992)
präoperative Antiseptik	bis 12,25 mg/l		Wittmann et al. (1992)		
inhalativ	experimentell	Ethanol	Inhalation: Luftbelastung > MAK-Wert	bis 55 mg/l	Pohl u. Schmidle (1973)
		Propan-1-ol	Inhalation: Luftbelastung > MAK-Wert	bis 13 mg/l	Pohl u. Schmidle (1973)
		Propan-2-ol	Inhalation: Luftbelastung > MAK-Wert	bis 30 mg/l	Pohl u. Schmidle (1973)
alimentär	akzidentell	Ethanol			keine Literaturnachweise
		Propan-1-ol			keine Literaturnachweise
		Propan-2-ol	versehentlich getrunken	4220 mg/l	Petkovits et al. (1989)
	experimentell	Ethanol	Trinkversuch	bis 1110 mg/l	Bilzer et al. (1990)
		Propan-1-ol	Trinkversuch	bis 5,28 mg/l	Bilzer et al. (1990)
		Propan-2-ol			keine Literaturnachweise

1.6. Metabolismus kurzkettiger Alkohole

Die kurzkettigen Alkohole wie Ethanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol werden nach Aufnahme in die Blutbahn rasch hauptsächlich dem hepatischen Stoffwechsel zugeführt. Ein geringer Anteil von 1-2% wird direkt mit dem Urin ausgeschieden. Ethanol und Propan-1-ol werden durch das Enzym ADH (Alkoholdehydrogenase) in die entsprechenden Aldehyde (Acetaldehyd bei Ethanol, Propionaldehyd bei Propan-1-ol) umgewandelt. Anschließend erfolgt die Verstoffwechslung der Aldehyde mittels ADH (Aldehyddehydrogenase) zu den entsprechenden Carbonsäuren (Essigsäure für Acetaldehyd, Propionsäure für Propionaldehyd). Diese Carbonsäuren werden aktiviert und in den physiologischen Stoffwechselzyklen umgesetzt. Propan-2-ol wird ebenfalls mit der ADH zu dem entsprechenden Keton, dem Aceton, oxidiert. Aceton als physiologischer Metabolit wird zu großen Teilen mit der Atemluft ausgeschieden bzw. tritt in weitere Stoffwechselwege ein und wird hier exponentiell eliminiert (Rowe u. Wolf 1963).

Kinetik: Ethanol besitzt eine lineare Eliminationskinetik, d.h. die pro Stunde abgebaute Menge an Ethanol ist konstant und wird nicht durch die zugeführte Menge variiert. Die Abbaurrate beträgt annähernd 0,1-0,2‰ pro Stunde. Propan-2-ol und Propan-1-ol folgen einer exponentiellen Eliminationskinetik (Abshagen 1970, Bilzer 1990, Slauter 1994), d.h. die stündliche Abbaurrate variiert mit der zugeführten Dosis. Es existiert eine charakteristische Halbwertszeit, die für Propan-1-ol im Tierversuch an Ratten etwa 45 min beträgt und bei Propan-2-ol ebenfalls im Tierversuch mit 2-4 h ermittelt wurde (Bonte 1987). Slauter (1994) konnte ebenfalls im Tierversuch für Propan-2-ol eine Halbwertszeit von 1-2 h finden, solange die zugeführte Dosis die Enzyme nicht sättigt. In einer Kasuistik ist für Propan-2-ol eine Halbwertszeit beim Menschen von etwa 170 min beschrieben worden (Daniel 1981).

Interaktion: Die drei betrachteten Alkohole beeinflussen ihre Verstoffwechslung gegenseitig. Die Ethanolelimination wird unter dem Einfluß von Propan-2-ol und Propan-1-ol gemindert. Die Propan-2-ol-Oxidation wird bei Anwesenheit von Ethanol und Propan-1-ol gehemmt. Der Propan-1-ol-Abbau bleibt bei Anwesenheit von Propan-2-ol unbeeinflusst, kann aber durch Ethanol gehemmt werden. Diese Interaktionen lassen sich durch Konkurrenz und unterschiedliche Affinität zur ADH erklären (Abshagen 1970, Iffland 1989, Wehner u. Schieffer 1989).

Ausscheidung: Slauter (1994) konnte im Tierversuch zeigen, daß etwa 80% des zugeführten Propan-2-ols rasch wieder in Form von Propan-2-ol, Aceton und CO₂ abgeatmet werden,

weiterhin erfolgt die Ausscheidung mit dem Urin als Aceton, Propan-2-ol und als Propan-2-ol-Glucuronid.

Ethanol und Propan-2-ol sind auch unter physiologischen Bedingungen in geringsten Konzentrationen im Blut nachweisbar (Iffland 1989). Ethanol kann im Darm von einigen dort ansässigen Mikroorganismen in geringen Mengen gebildet werden und gelangt anschließend durch Resorption an den Darmzotten in die Blutbahn (Petrides 1997). Propan-2-ol kann als physiologischer Metabolit angesehen werden, der in Stoffwechselsituationen wie Hunger oder ketoacidotischem Koma aus Aceton mittels ADH reduziert werden kann (Tiess 1986). Davis (1984) konnte in vitro eine Propan-2-ol-Bildung aus Aceton zeigen. Unter dem Einfluß von Ethanol kommt es zu einer vermehrten Propan-2-ol-Bildung und einer endogenen Propan-1-ol-Bildung (Iffland 1989). Inwiefern Propan-1-ol im Blut ohne vorherige Belastung durch andere Alkohole in geringen Mengen meßbar ist, bleibt unklar. Wichtige Fehlerquellen bei der Propan-1-ol-Bestimmung sind eine Kontamination durch gummihaltige Verschlußstopfen (Wittmann 1992), zu hohe Lagerungstemperaturen und unsterile Arbeitsgeräte mit anschließender Alkoholsynthese durch die Kontaminanten (Felby 1995).

Verallgemeinernd kann man feststellen, daß alle drei Alkohole rasch und effizient abgebaut werden, so daß eine Kumulation bei wiederholter Zufuhr geringer Mengen nicht zu befürchten ist. Auch das unmittelbare Abbauprodukt des Propan-2-ols, das Aceton, das in seiner Wirkung zum ZNS-depressorischen Effekt beitragen kann, wird als physiologischer Metabolit rasch im Stoffwechsel umgesetzt (Slauter 1994). Der Stoffwechsel der niederen Alkohole ist insgesamt sehr komplex und muß gerade auch wegen möglicher endogener Bildungswege differenziert betrachtet werden.

1.7. Mögliche Störgrößen bei der Analytik niederer Alkohole

Die Gaschromatographie ist das übliche Verfahren zur qualitativen und quantitativen Bestimmung von Alkoholen und anderen flüchtigen Substanzen aus Blutproben. Der Vorteil dieser Bestimmungsmethode liegt darin, daß in einem Arbeitsgang automatisiert parallel eine Vielzahl von Stoffen detektiert werden kann. Die Auftrennung der flüchtigen Probenbestandteile erfolgt in der Kapillare, die qualitative Zuordnung, um welche Substanz es sich handelt, wird durch den Zeitpunkt der Detektion der jeweiligen Substanz ermöglicht. Die quantitative

Auswertung wird durch die Bestimmung der Fläche unter dem zugehörigen, zeitlich charakteristischem „Peak“ im Chromatogramm durchgeführt. Daraus ergibt sich folgende Möglichkeit der Ergebnisverfälschung: ein in den flüchtigen Probenbestandteilen vorhandener Störstoff mit zufällig auftretendem Peak kann einen zum selben Zeitpunkt bereits bestehenden Peak aufaddieren und somit einem tatsächlich in der Probe vorhandenem Stoff einen falsch hohen Wert zuordnen, oder aber der Peak des Störstoffes tritt zu einem unbesetztem Zeitpunkt auf und imitiert somit das Vorhandensein einer Substanz, die sich gar nicht in der Probe befindet.

2. Eigene Untersuchungen

2.1. Methodik

2.1.1. Versuchsdurchführung

Probanden

Die Prüfung wurde mit 12 freiwilligen Probanden (6 männlich, 6 weiblich) ohne Einschränkung der ethnischen Zugehörigkeit durchgeführt. Die Studienteilnehmer mußten nach intensiver Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung niederlegen.

Als Einschlußkriterien galten das vollendete 18. Lebensjahr sowie die Bereitschaft und Fähigkeit, den Anforderungen der Studie gerecht zu werden.

Ausgeschlossen wurden Personen mit makroskopisch sichtbaren Läsionen der Haut an Händen und Unterarmen, Personen mit vorbestehenden Hauterkrankungen wie z.B. Psoriasis und Personen, die innerhalb von 24 h vor Versuchsbeginn Alkohol in jeglicher Applikationsart aufgenommen haben. Weiterhin nicht an der Studie teilnehmen konnten schwangere oder stillende Frauen und Personen, die binnen der letzten 30 d an einer anderen klinischen Studie teilgenommen haben.

Durchführung

Wir untersuchten an 12 Probanden bei der Verwendung von 5 verschiedenen zugelassenen Händedesinfektionsmitteln zum einen im Modell der hygienischen und zum anderen im Modell der chirurgischen Händedesinfektion, ob und in welchem Ausmaß eine Resorption der Alkohole festgestellt werden konnte. Hierzu wurde die Studie in zwei Abschnitte gegliedert.

Zuerst führten wir die Experimente zur hygienischen Händedesinfektion durch. An drei aufeinander folgenden Tagen einer Woche testeten wir pro Tag jeweils ein Händedesinfektionsmittel und in der sich anschließenden Woche, nun an zwei aufeinander folgenden Tagen, die anderen beiden Präparate.

Da im Rahmen der Prüfung zahlreiche Blutentnahmen nötig waren, wurde jeweils zu Beginn des Testtages vor dem Start der Versuche bei allen 12 Probanden ein Venenverweilkatheter durch

Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin gelegt. Die Antiseptik an der Punktionsstelle wurde mit einem nichtalkoholischen Antiseptikum durchgeführt. Jeweils vor Beginn der Händedesinfektion wurde eine erste Blutprobe zur Ermittlung der Ausgangskonzentration der Alkohole (Ausgangswert) in die dafür vorgesehenen Behältnisse entnommen. Anschließend erhielten die Probanden das ihnen zugewiesene Händedesinfektionsmittel und begannen die hygienische Händedesinfektionsmaßnahme. Die Verteilung der 5 zu testenden Substanzen auf Proband und Tag erfolgte nach einem ausgearbeitetem Schema (siehe Anhang).

Die hygienische Händedesinfektion wurde nach folgendem Ablaufplan durchgeführt:

- Aufbringen von 3-5 ml eines alkoholischen Präparates auf die Handfläche und anschließendes etwa 30 s dauerndes Verreiben auf der gesamten Handhaut
- 1 min Pause
- insgesamt 20-malige Durchführung in zeitlich sich wiederholendem Ablauf.

2,5, 5, 10, 20, 30, 60 und 90 min nach Ende der letzten Desinfektionsmaßnahme wurden jeweils etwa 5 ml Blut zur Ermittlung der Konzentration der Alkohole und deren Abbauprodukte entnommen. Die Blutproben wurden bei 4-8 °C im Kühlschrank bis zur weiteren Verarbeitung am darauffolgenden Tag gelagert.

In der dritten Versuchswoche begann der zweite Studienabschnitt. Der gesamte bisher stattgefundenen Ablauf wiederholte sich, wobei mit denselben 5 zu testenden Präparaten jedoch statt der hygienischen die chirurgische Händedesinfektion angewendet wurde. Diese erfolgte nach folgendem Muster:

- vier- bis sechsmaliges Aufbringen von etwa 3-5 ml eines alkoholischen Präparates und Verreiben der Substanz auf der Haut der Hände und Unterarme, so daß die Haut über einen Zeitraum von 3 min benetzt bleibt
- 5 min Pause
- insgesamt 10-malige Durchführung in zeitlich sich wiederholendem Ablauf.

Wiederum wurden die entsprechenden Blutproben, diesmal 5, 10, 20, 30, 60, 90 und 120 min nach Ende der letzten Desinfektion entnommen und bis zur weiteren Untersuchung kühl gelagert. Am Ende eines jeden Testtages wurde die behandelte Haut mit Neutrogena® gepflegt.

Material

Getestet wurden folgende Händedesinfektionsmittel: Sterillium® Lösung, Sterillium® Virugard und Sterillium® Gel (jeweils BODE Chemie GmbH Hamburg), Poly-Alcohol Händedesinfektionsmittel® und Manorapid Synergy® (beide ANTISEPTICA chem.-pharm. Prod. Pulheim). Die jeweilige Zusammensetzung enthält Tabelle 3.

Tabelle 3: Zusammensetzung der Prüfsubstanzen

Präparat	Wirkstoffbasis
Sterillium® Virugard	Ethanol (95%)
Sterillium® Gel	Ethanol (85%)
Manorapid Synergy®	Ethanol (55%), Propan-1-ol (10%), Propan-1,2-diol (5,9%), Butan-1,3-diol (5,7%)
Poly-Alcohol Händedesinfektionsmittel®	Propan-2-ol (70%)
Sterillium® Lösung	Propan-2-ol (45%), Propan-1-ol (30%), Mecetroniumetilsulfat (0,2%)

Zur Hautantiseptik vor der Venenpunktion wurde das nicht-alkoholische, auf Povidon-Iod basierende Antiseptikum Braunol® 2000 (B. Braun Melsungen AG) verwendet.

Die Blutentnahme erfolgte in übliche Serum-Vacutainer ohne Zusätze. Weiterhin wurde zahlreiches für die Blutentnahme und Infusionstechnik im Stationsalltag übliches Einwegmaterial wie z.B. Adapter und Dreiwegehähne benutzt.

2.1.2. Analytik

Für die gaschromatographischen (GC) Untersuchungen wurde eine Methode in Anlehnung an Römhild et al. (1998) verwendet, wobei statt der massenspektrometrischen Detektion eine FID-Detektion (Flammen-Ionisations-Detektor) eingesetzt wurde. Dabei wurden die flüchtigen Probenbestandteile durch Dampfdruckanalyse (Head-Space) aus der Probenmatrix verdampft, kapillargaschromatographisch getrennt und mittels FID detektiert. Kalibriert wurde mit der Methode des externen Standards (wässrige Standards Medidrug BGS W, Level 1-3, Medichem).

Überschritt die Probenkonzentration den Kalibrierbereich, erfolgte die Kalibrierung mit durch Einwaage und Verdünnung aus Reinstsubstanzen hergestellten Standards, deren Gehalte mit denen der käuflichen Standards durch GC-Messungen abgeglichen worden waren. Wurden Substanzen bestimmt, für die keine zertifizierten Standards käuflich zu beziehen waren (Propan-2-ol, Propionaldehyd, Acetaldehyd), wurden durch Einwaage von Reinstsubstanzen und Verdünnung entsprechende Standards hergestellt.

Für die Untersuchungen wurde ein Gaschromatograph 5890 Serie II (Hewlett Packard) und CombiPal-Autosampler (CTC Analytics AG) eingesetzt. Die GC- und Head-Space-Parameter werden in den Tabellen 4 und 5 zusammengestellt.

Tab.4: GC-Parameter

Säule	DB 624 60 m x 0,32 mm x 1,8 µm (J&W)
Injektor	150 °C splitlos (split-off-time: 0,5 min)
Temperaturprogramm	40 °C 8min 3 °C/min 120 °C 0 min 30 °C/min 230 °C 5 min
Trärgas	Stickstoff (5.0) Säulenvordruck 80 kPa Fluß 1,45 ml/min (VEL 21,9 cm/sec)
Total Flow	12 ml/min
Aux-Gas	Stickstoff (5.0): 30 ml/min
Septumspülung	5 ml/min
Brenngase	Wasserstoff (5.0): 31 ml/min Synthetische Luft (79% Stickstoff, 21% Sauerstoff): 400 ml/min
Detektor	250 °C

Tab.5: Head-Space-Parameter

Vial	1,5 ml
Probenvolumen	1 ml Probe oder Standard 0,5 g geglühtes Na ₂ SO ₄
Cycle	HS
Inkubation	75 °C 45 min
Syringe	2,5 ml-HS
Spritztemperatur	77 °C
Sample Vol.	2 ml
Fill speed	1 ml/sec
Pull up delay	200 msec
Inj. to	GC Inj 1
Inj. Speed	1 ml/sec
Pre Inj Del	500 msec
Pst Inj Del	500 msec
Fill stokes	1
Syr. Flushing	Helium (5.0) 0,1 bar 1 min
GC-Runtime	60 min
Agi speed	500 rpm
Agi on time	5 sec
Agi off time	2 sec

Das Material wurde qualitativ und quantitativ auf den Gehalt an den Alkoholen Ethanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol, deren unmittelbare Abbauprodukte Acetaldehyd, Propionaldehyd und Aceton sowie auf für die Begleitstoffanalytik typische weitere Produkte wie Methanol und höhere Alkohole untersucht. Die Nachweisgrenzen für diese Methode sind in Tabelle 6 aufgelistet. Die Untersuchungen wurden teilweise parallel im Institut für Hygiene und Umweltmedizin und im Institut für Rechtsmedizin durchgeführt.

Tab.6: Nach DIN 32645 (Kalibrierkurvenmethode) für das GC-Head Space Verfahren ermittelte Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenzen

Verbindung	Nachweisgrenze (mg/l)	Erfassungsgrenze (mg/l)	Bestimmungsgrenze (mg/l)
Acetaldehyd	0,07	0,15	0,29
Methanol	0,09	0,18	0,35
Ethanol	0,14	0,28	0,34
Propionaldehyd	0,02	0,05	0,07
Aceton	0,01	0,02	0,03
Propan-2-ol	0,03	0,06	0,09
Propan-1-ol	0,13	0,26	0,34
Ethylmethylketon	0,01	0,02	0,03
2-Butanol	0,01	0,03	0,04
Isobutanol	0,01	0,02	0,03
n-Butanol	0,02	0,04	0,07
2-Methyl-1-butanol	0,01	0,01	0,03
3-Methyl-1-butanol	0,01	0,02	0,04

2.1.3. Statistik

Die erhobenen Daten wurden in einer deskriptiven Statistik bearbeitet und anschließend mit Hilfe des Wilcoxontestes auf Signifikanz geprüft.

2.2. Ergebnisse

2.2.1. Ergebnisse im Modell der hygienischen Händedesinfektion

Poly-Alcohol Händedesinfektionsmittel[®]

Die Darstellung der Ergebnisse folgt der praktischen Reihenfolge der Anwendung der Präparate. Am ersten Versuchstag führten wir die hygienische Händedesinfektion mit Poly-Alcohol Händedesinfektionsmittel[®] (Wirkstoffbasis Propan-2-ol 70g%, vgl. Tab.3) durch.

Es fand eine dermale Resorption von Propan-2-ol statt. Dabei variierte der Verlauf der Propan-2-ol-Konzentration im Blut innerhalb des Beobachtungszeitraums von 90 min nach der letzten Händedesinfektion von Proband zu Proband deutlich.

Zeitlicher Verlauf: Vor Beginn der Applikation war bei 11 der 12 Probanden innerhalb der Erfassungsgrenze kein Propan-2-ol im Blut nachweisbar. Bei einem Probanden wurde ein Ausgangswert von 0,07 mg/l bestimmt. Bereits 2,5 min nach Ende der letzten dermalen Applikation konnte ein signifikanter Anstieg der Propan-2-ol-Konzentration im Blut festgestellt werden ($p < 0,01$, Tab.A169[Anhang]). Im Verlauf des Beobachtungszeitraums lagen alle Propan-2-ol-Werte signifikant über den Ausgangswerten ($p < 0,01$). Bei 5 der 12 Probanden wurde das Maximum der Propan-2-ol-Konzentration im Blut innerhalb des Beobachtungszeitraums von 90 min erreicht. Bei 6 Probanden zeigte der Propan-2-ol-Spiegel 90 min nach Desinfektionsende noch keine fallende Tendenz. Der Median erlangte den maximalen Propan-2-ol-Gehalt nach 60 min. Bei keinem der 12 Probanden wurde nach 90 min der Ausgangswert wieder erreicht.

Die Acetonkonzentration zeigte ebenfalls an jedem Meßpunkt einen signifikanten Anstieg bezogen auf die Ausgangswerte ($p < 0,05$).

Die Acetaldehydkonzentrationen fielen 20 und 30 min nach Desinfektionsende signifikant ab ($p < 0,05$).

Die Methanolkonzentration und der Verlauf der anderen analysierten Alkohole und Begleitstoffe zeigte keine auffälligen Veränderungen.

Ausmaß der Resorption: Die maximal erreichten Propan-2-ol-Konzentrationen je Proband bewegten sich zwischen 2,1 mg/l und 24,1 mg/l. Der maximale Median betrug 5,3 mg/l mit den Quartilen $Q_{25} = 3,2$ mg/l und $Q_{75} = 10,5$ mg/l (Tab.A125, Abb.2).

Die Acetonkonzentration stieg von 2,8 mg/l (medianer Ausgangswert) innerhalb der 90 min auf 6,2 mg/l (medianes Maximum) (Tab.A126, Abb.2).

Die Acetaldehydkonzentration sank von 0,09 mg/l (medianer Ausgangswert) nach 20 min auf 0,05 mg/l (Medianwert) bzw. nach 30 min auf 0,07 mg/l (Medianwert).

Die in den Organismus resorbierte Propan-2-ol-Menge, ermittelbar aus der Berechnung der AUC (siehe Abschnitt 2.3.2. Ergebnisdiskussion), betrug 335,8 mg/l×min (Abb.1).

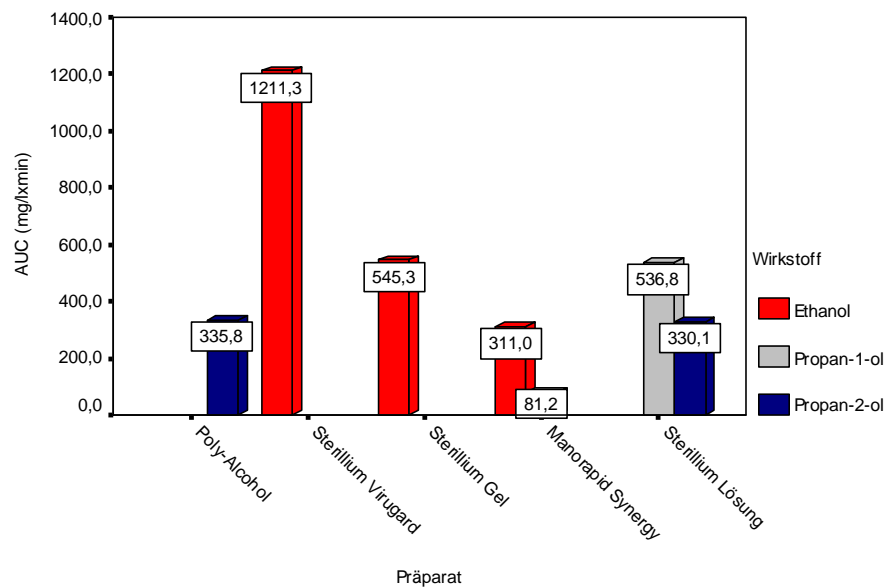


Abb.1: Resorbierte Wirkstoffmenge im Organismus (AUC), Vergleich aller verwendeten Präparate

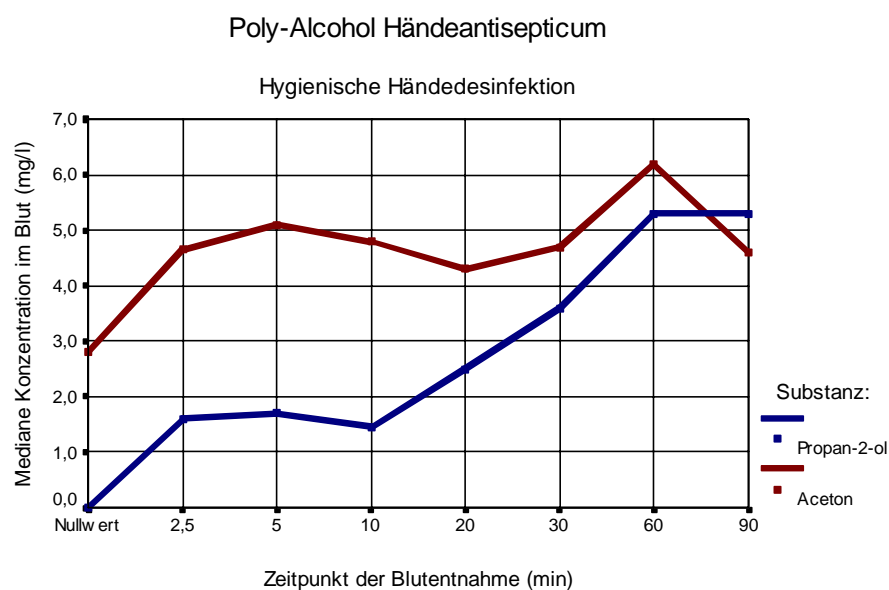


Abb.2: Medianer Konzentrationsverlauf von Propan-2-ol und Aceton im Blut bei hygienischer Händedesinfektion mit Poly-Alcohol Händedesinfektion[®]

Sterillium® Virugard

Bei Verwendung von Sterillium Virugard® am 2. Versuchstag (Wirkstoffbasis Ethanol 95%) differierten die resorbierten Ethanolwerte von Proband zu Proband deutlich.

Zeitlicher Verlauf: Der Ausgangswert für Ethanol lag bei 5 Probanden unterhalb der Erfassungsgrenze. Bei weiteren 5 Probanden konnte vor Applikation eine Ethanolkonzentration bis maximal 1,5 mg/l Blut nachgewiesen werden. 2 Probanden konnten an diesem Versuchstag aus technischen Gründen nicht teilnehmen. Schon 2,5 min nach Ende der letzten Händedesinfektion stieg die Ethanolkonzentration im Blut signifikant ($p < 0,05$, Tab.A170) an. Auch im weiteren Verlauf lagen die Ethanolwerte signifikant über den Ausgangswerten ($p < 0,05$). Das Maximum wurde bei allen Teilnehmern innerhalb von 90 min erreicht. Bei 9 Probanden kehrten die Werte nicht zum Ausgangswert zurück, ein Teilnehmer hatte 90 min nach Ende der Applikation eine niedrigere Ethanolkonzentration als vor Desinfektion. Der Median erreichte sein Maximum 30 min nach Ende der Desinfektion.

Die Acetaldehydkonzentration lag im gesamten Intervall signifikant über den Ausgangswerten ($p < 0,05$). Der Median stieg bis 30 min nach Desinfektion an und erreichte bei fallender Tendenz nach 90 min noch nicht den Ausgangswert.

Die Acetonwerte zeigten signifikante Anstiege 10, 20, 30 und 90 min nach Applikationsende.

Ethyl-methyl-keton war im gesamten Beobachtungszeitraum signifikant erhöht ($p < 0,05$).

Die Methanolkonzentration und die anderen analysierten Alkohole und Begleitstoffe zeigten keine auffälligen Veränderungen.

Ausmaß der Resorption: Die Ethanolmaxima je Proband lagen zwischen 6,1 mg/l und 44,6 mg/l. Das mediane Ethanolmaximum betrug 20,9 mg/l ($Q_{25} = 7,6$ mg/l, $Q_{75} = 37,2$ mg/l) (Tab.A128, Abb.3).

Von 0,06 mg/l (medianer Ausgangswert) stieg die Acetaldehydkonzentration innerhalb der 90 min auf 0,5 mg/l (medianes Maximum) (Tab.A129, Abb.3).

Die Acetonwerte betrugen vor Applikation 2,1 mg/l (Median) und erreichten maximal 3,1 mg/l (Median) (Tab.A130, Abb.3).

Die in den Organismus resorbierte Ethanolmenge, ermittelbar aus der Berechnung der AUC, betrug 1211,3 mg/l×min (Abb.1).

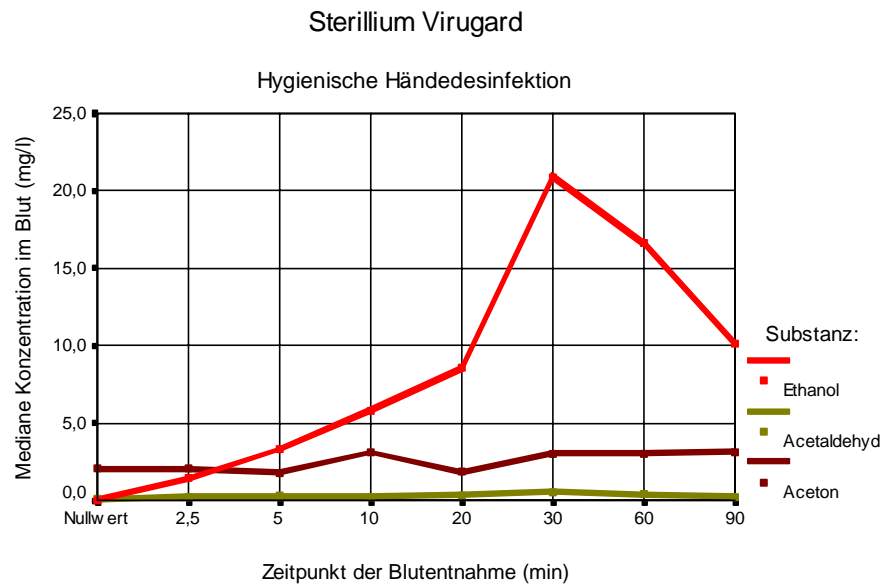


Abb.3: Medianer Konzentrationsverlauf von Ethanol, Acetaldehyd und Aceton im Blut bei hygienischer Händedesinfektion mit Sterillium® Virugard

Sterillium® Gel

Am dritten Versuchstag wurde Sterillium Gel® (Wirkstoffbasis Ethanol 85%) verwendet. Auch hier zeigte sich eine dermale Resorption des Ethanols. Die Werte unterlagen wiederum starken interindividuellen Schwankungen.

Zeitlicher Verlauf: Nur ein Proband zeigte vor Beginn der Desinfektion einen erfaßbaren Ausgangsethanolwert von 1,1 mg/l. 2,5 min nach Desinfektionsende waren die Ethanolwerte wiederum signifikant angestiegen ($p < 0,01$, Tab.A171). Im weiteren Verlauf lagen die Ethanolwerte signifikant über den Ausgangswerten ($p < 0,01$). Die Maximalwerte wurden innerhalb der 90 min bei allen Probanden erreicht, bei einem der 12 Probanden sank die Ethanolkonzentration bis zur 90. Minute nach Desinfektion bis unter die Erfassungsgrenze. Der Median zeigte das Maximum nach 30 min.

Die Acetaldehydkonzentration blieb über das gesamte Beobachtungsintervall signifikant ($p < 0,01$) erhöht. Der Median zeigte dabei innerhalb dieses Zeitraums bereits wieder eine sinkende Tendenz.

Auch die Acetonwerte stiegen leicht an und erreichten 30 und 60 min nach Desinfektionsende eine signifikante Erhöhung ($p < 0,05$). Die Tendenz des Medians am Ende des Beobachtungszeitraums war noch nicht eindeutig erkennbar.

Die Ethyl-methyl-ketonwerte zeigten 2,5 und 5 min nach Desinfektion einen signifikanten Anstieg ($p < 0,05$).

Sowohl bei Methanol als auch den anderen analysierten Alkoholen und Begleitstoffen waren innerhalb des Beobachtungszeitraums keine eindeutigen Veränderungen erkennbar.

Ausmaß der Resorption: Die Maxima für Ethanol bewegten sich zwischen 1,7 mg/l und 35,8 mg/l. Das Maximum des Medians betrug 11,5 mg/l ($Q_{25} = 5,8$ mg/l, $Q_{75} = 14,0$ mg/l) (Tab.A132, Abb.4).

Die Acetaldehydkonzentration stieg von 0,08 mg/l (medianer Ausgangswert) innerhalb der 90 min auf 0,5 mg/l (medianes Maximum) (Tab.A133, Abb.4).

Die Acetonwerte lagen vor Applikation bei 2,5 mg/l (Median) und erreichten maximal 4,7 mg/l (Median) (Tab.A134, Abb.4).

Die in den Organismus resorbierte Ethanolmenge (entspricht AUC) betrug 545,3 mg/l×min (Abb.1).

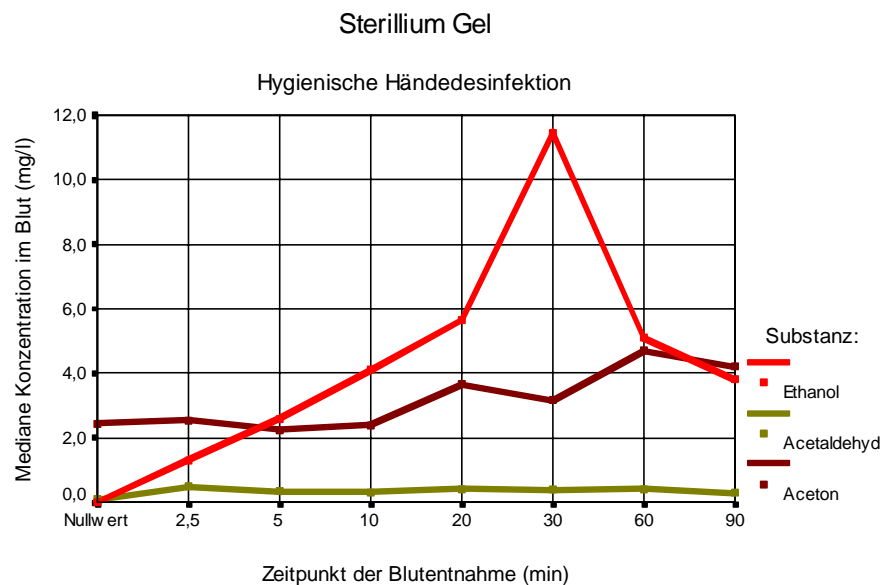


Abb.4: Medianer Konzentrationsverlauf von Ethanol, Acetaldehyd und Aceton im Blut bei hygienischer Händedesinfektion mit Sterillium® Gel

Manorapid® Synergy

Für das am vierten Versuchstag verwendete Manorapid® Synergy (Wirkstoffbasis Ethanol 55%, Propan-1-ol 10%, Propan-1,2-diol 5,9% und Butan-1,3-diol 5,7%) konnte eine dermale

Resorption von Ethanol und Propan-1-ol gezeigt werden. Die Untersuchungsergebnisse variierten zwischen den Teilnehmern deutlich.

Zeitlicher Verlauf: Bei 7 Probanden konnten keine Ethanolausgangswerte gemessen werden. Bei 3 Teilnehmern wurden Werte bis zu 1,7 mg/l ermittelt. 2,5 min nach Desinfektionsende stiegen die Ethanolwerte wiederum signifikant an ($p < 0,05$, Tab.A172). Auch im weiteren Verlauf lagen die Ethanolwerte signifikant über den Ausgangswerten ($p < 0,05$). Die Ethanolkonzentrationen erreichten bis auf einen Probanden den Spitzenspiegel innerhalb der 90 min. Sie sanken nach Erreichen der Maximalwerte wieder deutlich, bei zwei Teilnehmern sogar bis unter die Erfassungsgrenze. Der Median erreichte sein Maximum nach 30 min.

Die Acetaldehydkonzentrationen stiegen nach Applikationsende signifikant an ($p < 0,01$) und behielten dieses Niveau über den Beobachtungszeitraum bei. Der Median zeigte am Ende des Beobachtungsintervalls bereits sinkende Tendenz.

Propan-1-ol konnte bei keinem Probanden vor der Händedesinfektion im Blut gemessen werden. Bereits 2,5 min nach Desinfektionsende wurde Propan-1-ol signifikant erhöht nachgewiesen ($p < 0,01$). Auch im Verlauf des weiteren Beobachtungszeitraums lagen die Propan-1-ol-Werte signifikant über den Ausgangswerten ($p < 0,01$). Das Maximum der Propan-1-ol-Konzentration erreichten 9 von 10 Teilnehmern innerhalb der beobachteten 90 min. Der Median zeigte seinen Maximalwert schon nach 20 min. Kein Proband kehrte zu seinen Ausgangswerten zurück.

Die Propionaldehydwerte lagen nur bei einem Probanden mit 0,01 mg/l vor Händedesinfektion über der Erfassungsgrenze und blieben über den gesamten Untersuchungszeitraum nur sporadisch erfaßbar.

Acetonwerte, Methanolwerte und die anderen analysierten Alkohole und Begleitstoffe zeigten keine eindeutigen Veränderungen.

Ausmaß der Resorption: Zwischen 1,7 mg/l und 20,9 mg/l lagen die zwischen den Probanden stark variierenden Spitzenwerte für Ethanol. Der maximale Median betrug 6,9 mg/l ($Q_{25} = 3,3$ mg/l, $Q_{75} = 10,6$ mg/l) (Tab.A136, Abb.5.).

Die Acetaldehydwerte lagen vor Applikation bei 0,1 mg/l (Median) und erreichten im Median maximal 0,6 mg/l (Tab.A137, Abb.5.).

Die Maxima für Propan-1-ol bewegten sich zwischen 0,6 mg/l und 6,5 mg/l. Der Median erreichte maximal 2,1 mg/l ($Q_{25} = 0,4$ mg/l, $Q_{75} = 4,1$ mg/l) (Tab.A138, Abb.5.).

Die Acetonkonzentration stieg von 2,4 mg/l (medianer Ausgangswert) innerhalb der 90 min auf 3,0 mg/l (medianes Maximum) (Tab.A140, Abb.5.).

Die in den Organismus resorbierte Menge (Berechnung der AUC) an Ethanol betrug 311,0 mg/l×min und für Propan-1-ol 81,2 mg/l×min (Abb.1).

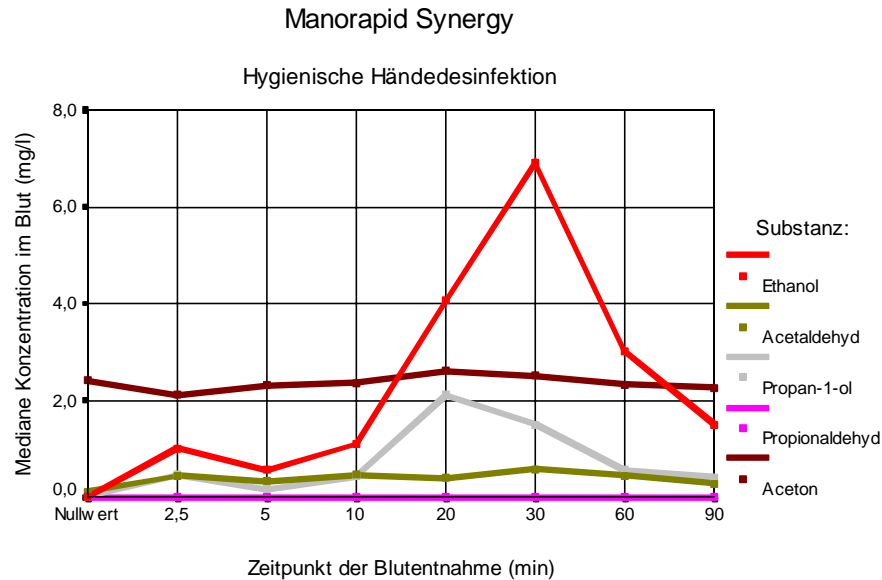


Abb.5: Medianer Konzentrationsverlauf der Wirkstoffe, der Abbauprodukte und physiologischer Metaboliten bei hygienischer Händedesinfektion mit Manorapid® Synergy

Sterillium® Lösung

Für Sterillium® Lösung (Wirkstoffbasis Propan-2-ol 45%, Propan-1-ol 30% und Mecetroniumetilsulfat 0,2%) konnte bei Anwendung am fünften Versuchstag für beide Alkohole eine dermale Resorption mit deutlichen Unterschieden zwischen den Probanden nachgewiesen werden.

Zeitlicher Verlauf:

Nur für einen Probanden war ein Ausgangswert für Propan-2-ol von 0,3 mg/l erfaßbar. Nach 2,5 min waren die Propan-2-ol-Werte signifikant angestiegen ($p < 0,01$, Tab.A173). Dieses Signifikanzniveau blieb während des 90-minütigen Intervalls erhalten. Die Maxima wurden innerhalb von 90 min erreicht. Bei keinem der Teilnehmer kehrte der Propan-2-ol-Wert innerhalb des Beobachtungsintervalls auf seinen Ausgangswert zurück. Der Median zeigte das Maximum 60 min nach letzter Händedesinfektion.

Die Acetonkonzentrationen stiegen nach Desinfektionsende über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant an ($p < 0,05$). Die Tendenz des Medians nach 90 min blieb uneindeutig.

Propan-1-ol war bei allen 12 Probanden vor Beginn der Untersuchung bis zu 0,1 mg/l nachweisbar. Der Anstieg der Konzentrationen war nach 2,5 min signifikant nachweisbar ($p < 0,01$). Auch im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums lagen die Propan-1-ol-Werte signifikant über den Ausgangswerten ($p < 0,01$). Die Maximalwerte wurden vor Ablauf der 90 min erreicht. Nach 30 min hatte der Median das Maximum erreicht. Ein Rückgang des Gehalts bis auf das Niveau des Ausgangswerts konnte bei keinem Teilnehmer festgestellt werden.

Auch Propionaldehyd konnte bei 6 Probanden bereits vor Händedesinfektion in einem Ausmaß bis zu 0,2 mg/l nachgewiesen werden. Innerhalb des Beobachtungszeitraums zeigte sich ein zumeist signifikanter Anstieg der Werte ($p < 0,01$). Eine Ausnahme bildeten der 5 und der 90 min-Wert. Der Median zeigte fallende Tendenz 90 min nach letzter Händedesinfektion.

Die Methanolwerte waren einmalig 30 min nach letzter Desinfektion signifikant angestiegen ($p < 0,05$).

Die Konzentration der anderen analysierten Alkohole und Begleitstoffe zeigte keine auffälligen Veränderungen.

Ausmaß der Resorption: Die Spitzenwerte für Propan-2-ol bewegten sich zwischen 3,6 mg/l und 53,9 mg/l. Das Maximum im Medianverlauf betrug 4,9 mg/l ($Q_{25} = 3,1$ mg/l, $Q_{75} = 6,6$ mg/l) (Tab.A142, Abb.6).

Die Acetonwerte lagen vor Applikation bei 1,6 mg/l (Median) und erreichten maximal 4,5 mg/l (Median) (Tab.A143, Abb.6).

Die Propan-1-ol-Maxima schwankten von Proband zu Proband zwischen 5,7 mg/l und 114,3 mg/l. Der Median erreichte maximal 9,2 mg/l ($Q_{25} = 4,9$ mg/l, $Q_{75} = 13,1$ mg/l) (Tab.A144, Abb.6).

Die Propionaldehydkonzentrationen stiegen von 0,01 mg/l (medianer Ausgangswert) auf 0,1 mg/l (medianes Maximum) (Tab.A145, Abb.6).

Die in den Organismus resorbierte Menge (Berechnung der AUC) an Propan-2-ol betrug 330,1 mg/l×min und für Propan-1-ol 536,8 mg/l×min (Abb.1).

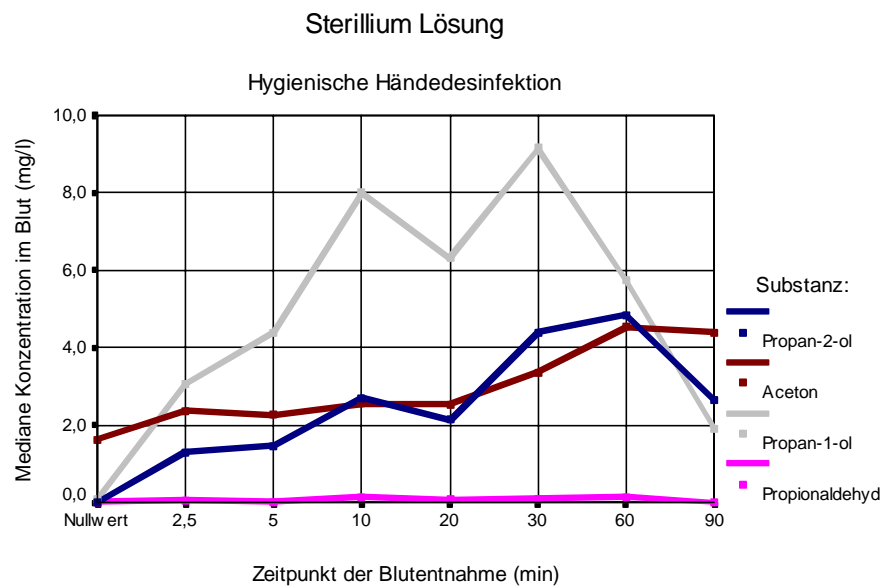


Abb.6: Medianer Konzentrationsverlauf der Wirkstoffe und der Abbauprodukte bei hygienischer Händedesinfektion mit Sterillium® Lösung

2.2.2. Ergebnisse im Modell der chirurgischen Händedesinfektion

Poly-Alcohol Händedesinfektorium®

Auch im Modell der chirurgischen Händedesinfektion wurden die starken Unterschiede der dermalen Resorption von Propan-2-ol von Proband zu Proband deutlich.

Zeitlicher Verlauf: Bei 11 der 12 Probanden war oberhalb der Erfassungsgrenze vor Beginn der Applikation kein Propan-2-ol im Blut nachweisbar. Bei einem Probanden betrug der Ausgangswert 0,3 mg/l. Bereits 5 min nach Ende der letzten Applikation konnte ein signifikanter Anstieg der Propan-2-ol-Konzentration im Blut festgestellt werden ($p < 0,01$, Tab.A174). Auch im weiteren Verlauf lagen die Propan-2-ol-Werte signifikant über den Ausgangswerten ($p < 0,01$). Innerhalb des in diesem Prüfmodell verlängerten Beobachtungsintervalls von 120 min wurde der Spitzenspiegel der Propan-2-ol-Konzentration im Blut bei allen Probanden erreicht. Der Median erreichte den maximalen Propan-2-ol-Gehalt 60 min nach Desinfektionsende. Der Ausgangswert wurde nach 120 min bei keinem der 12 Probanden erreicht.

Die Acetonkonzentration zeigte innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums eine signifikante Erhöhung ($p < 0,01$). Die Tendenz des Medians nach 120 min war fallend.

Die anderen analysierten Alkohole und Begleitstoffe zeigten keine eindeutigen Veränderungen im Verlauf.

Ausmaß der Resorption: Die maximal erreichten Propan-2-ol-Konzentrationen bewegten sich zwischen 5,5 mg/l und 61,4 mg/l mit einem maximalen Median von 5,8 mg/l ($Q_{25} = 3,3$ mg/l, $Q_{75} = 7,5$ mg/l) (Tab.A147, Abb.8).

Die mediane Ausgangskonzentration von Aceton betrug 1,7 mg/l und stieg auf 5,4 mg/l (medianes Maximum) (Tab.A148, Abb.8).

Die in den Organismus resorbierte Propan-2-ol-Menge (entspricht AUC) betrug 447,4 mg/l×min (Abb.7).

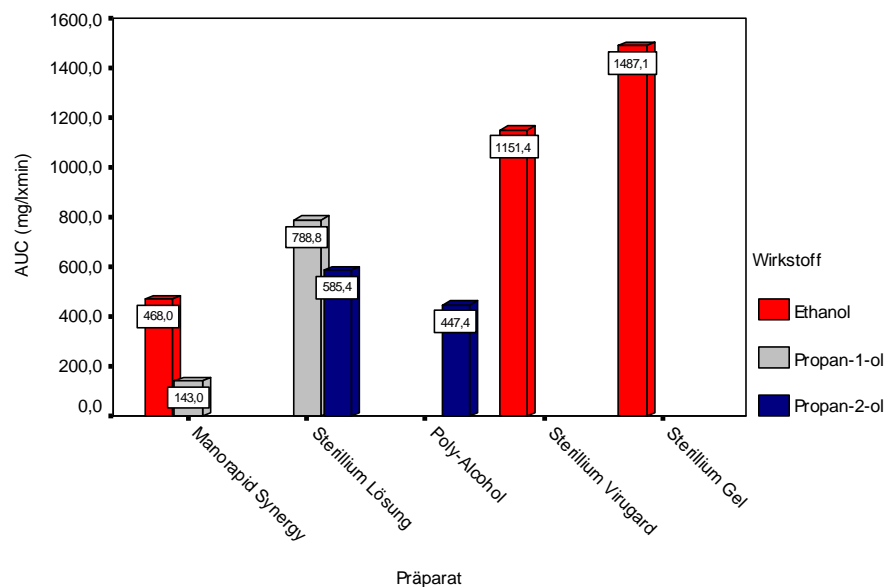


Abb.7: Resorbierte Wirkstoffmenge im Organismus (AUC) bei chirurgischer Händedesinfektion, Vergleich aller verwendeten Präparate

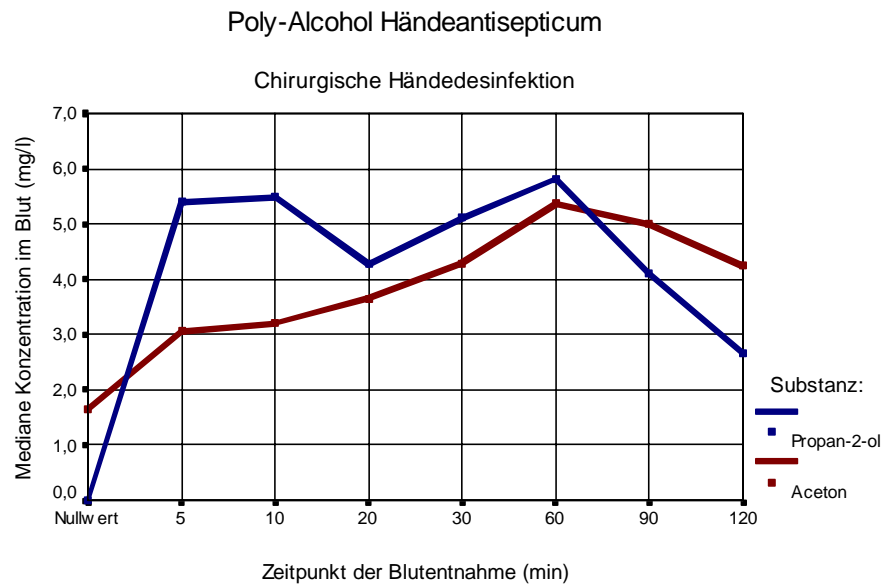


Abb.8: Medianer Konzentrationsverlauf von Propan-2-ol und Aceton im Blut bei chirurgischer Händedesinfektion mit Poly-Alcohol Händedesinfektion[®]

Sterillium[®] Virugard

Ethanol (Präparatbasis) wurde mit deutlichen Unterschieden von Proband zu Proband dermal resorbiert.

Zeitlicher Verlauf: Bei allen Teilnehmern lag der Ausgangswert für Ethanol unterhalb der Erfassungsgrenze. Wiederum 5 min nach der letzten Händedesinfektion zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Ethanolkonzentration im Blut ($p < 0,01$, Tab.A175). Auch im weiteren Verlauf lagen die Ethanolwerte signifikant über den Ausgangswerten ($p < 0,01$). Nicht bei allen Teilnehmern wurde das Maximum innerhalb von 90 min erreicht. Bei 2 Probanden blieb offen, ob die Ethanolkonzentration nach Ende der Beobachtung weiter gestiegen wäre. Der Median erreichte seinen maximalen Wert 30 min nach letzter Desinfektion. Ein Teilnehmer hatte 90 min nach Ende der Applikation keine erfassbare Ethanolkonzentration mehr im Blut, während die anderen 11 Probanden das Ausgangsniveau noch nicht erreicht hatten.

Die Acetaldehydkonzentration stieg im Median bis zum Zeitpunkt 20 min nach Desinfektionsende an und erreichte nach 90 min noch nicht den Ausgangswert. Vielmehr lagen alle Konzentrationen signifikant über den Ausgangswerten ($p < 0,01$).

Die Ethyl-methyl-ketonwerte zeigten im gesamten Beobachtungszeitraum eine signifikante Erhöhung gegenüber den Ausgangswerten ($p < 0,01$).

Die Konzentrationen von Methanol, Aceton und den anderen analysierten Alkoholen und Begleitstoffen blieben unbeeinflusst.

Ausmaß der Resorption: Die Ethanolmaxima je Proband lagen zwischen 10,8 mg/l und 122,9 mg/l. Der Median erreichte sein Maximum mit 17,5 mg/l ($Q_{25} = 7,3$ mg/l, $Q_{75} = 29,9$ mg/l) (Tab.A150, Abb.9).

Die Acetaldehydkonzentration stieg von 0,8 mg/l (medianer Ausgangswert) innerhalb der 90 min auf 4,0 mg/l (medianes Maximum) (Tab.A151, Abb.9).

Die in den Organismus resorbierte Ethanolmenge (entspricht AUC) betrug 1151,4 mg/l×min (Abb.7).

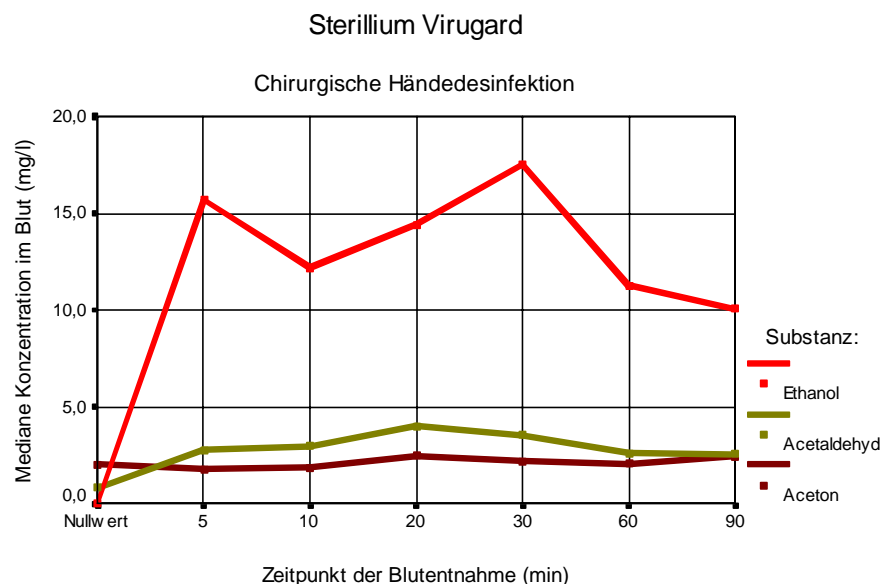


Abb.9: Medianer Konzentrationsverlauf von Ethanol, Acetaldehyd und Aceton im Blut bei chirurgischer Händedesinfektion mit Sterillium® Virugard

Sterillium®-Gel

Der zugrunde liegende Wirkstoff Ethanol wurde probandenabhängig mit deutlichen Unterschieden dermal resorbiert.

Zeitlicher Verlauf: Bei keinem Probanden konnte ein Ausgangswert für Ethanol ermittelt werden. Ein signifikanter Anstieg der Ethanolwerte trat wiederum schon in der ersten Blutprobe nach Applikationsende auf ($p < 0,01$, Tab.A176). Auch im weiteren Verlauf lagen die Ethanolwerte signifikant über den Ausgangswerten ($p < 0,01$). Innerhalb von 90 min wurden die

Spitzenwerte bei allen Probanden erreicht. Das Maximum zeigte der Median nach 30 min. Die Ethanolkonzentration sank bei einem der 12 Probanden bis zur 90. Minute nach Desinfektion bis unter die Erfassungsgrenze ab. Die anderen Teilnehmer erreichten das Ausgangsniveau nicht.

Der Median der Acetaldehydkonzentrationen stieg bis zur 30. Minute an und begann dann wieder leicht zu sinken. Dabei lagen alle gemessenen Konzentrationen signifikant über den Ausgangswerten ($p < 0,05$).

Die Methanolkonzentrationen erreichten einmalig einen signifikanten Anstieg 30 min nach Desinfektionsende.

Die Ethyl-methyl-ketonwerte zeigten im gesamten Beobachtungszeitraum eine signifikante Erhöhung gegenüber den Ausgangswerten ($p < 0,05$).

Die Acetonkonzentration und die anderen analysierten Alkohole und Begleitstoffe veränderten sich nicht auffällig.

Ausmaß der Resorption: Die Maxima für Ethanol bewegten sich zwischen 11,1 mg/l und 480,0 mg/l. Der Spitzenwert des Medians betrug 30,1 mg/l ($Q_{25} = 9,9$ mg/l, $Q_{75} = 47,1$ mg/l) (Tab.A154, Abb.10).

Die Acetaldehydwerte lagen vor Applikation bei 0,6 mg/l (Median) und erreichten maximal 3,3 mg/l (Median) (Tab.A155, Abb.10).

Die in den Organismus resorbierte Ethanolmenge (entspricht AUC) betrug 1487,1 mg/l×min (Abb.7).

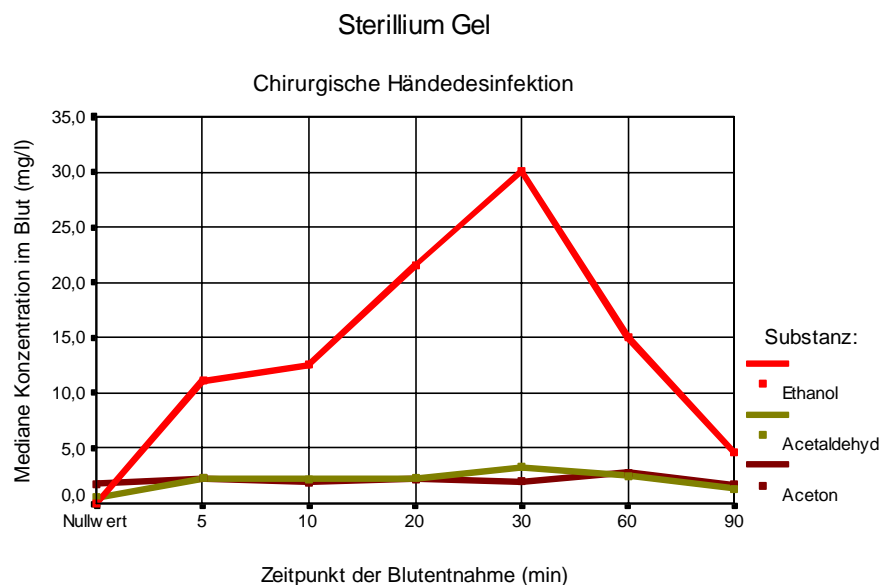


Abb.10: Medianer Konzentrationsverlauf von Ethanol, Acetaldehyd und Aceton im Blut bei chirurgischer Händedesinfektion mit Sterillium® Gel

Manorapid® Synergy

Bei Anwendung von Manorapid® Synergy wurden sowohl Ethanol als auch Propan-1-ol dermal resorbiert, wobei das Ausmaß der Resorption interindividuell differierte.

Zeitlicher Verlauf: Für Ethanol konnten bei 2 Probanden Ausgangswerte bis zu 0,6 mg/l gemessen werden, bei den anderen Teilnehmern war keine Konzentration erfaßbar. Bereits 5 min nach Desinfektionsende stiegen die Ethanolwerte signifikant an ($p < 0,01$, Tab.A177). Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums blieben die Ethanolwerte signifikant erhöht ($p < 0,05$). Im weiteren Verlauf stellte sich bei allen Probanden innerhalb von 120 min der maximale Blutspiegel ein und fiel anschließend wieder deutlich ab, bei fünf Teilnehmern sogar bis unter die Erfassungsgrenze. Der Median hatte nach 20 min das Maximum erreicht.

Nach einem mäßigen Anstieg zeigten die medianen Acetaldehydkonzentrationen am Ende des Beobachtungsintervalls sinkende Tendenz. Dabei lagen alle gemessenen Konzentrationen signifikant über den Ausgangswerten ($p < 0,05$).

Bei keinem Probanden wurde Propan-1-ol vor Händedesinfektion im Blut nachgewiesen. Innerhalb von 5 min nach Desinfektionsende zeigten die Teilnehmer einen signifikanten Anstieg in der Propan-1-ol-Konzentration ($p < 0,01$). Auch hier lagen die Propan-1-ol-Werte im Verlauf des gesamten Beobachtungszeitraums signifikant über den Ausgangswerten ($p < 0,01$). Die Spitzenwerte wurden von allen Probanden innerhalb der beobachteten 120 min erreicht. Der Median zeigte seinen Maximalwert wieder nach 20 min. 2 Teilnehmer hatten am Beobachtungsende keine erfaßbare Propan-1-ol-Konzentration mehr im Blut, die anderen Probanden kehrten nicht zu ihren Ausgangswerten zurück.

Methanol erreichte 30 und 60 min nach Desinfektionsende einen signifikanten Anstieg ($p < 0,05$). Die Propionaldehydwerte, Acetonwerte und die anderen analysierten Alkohole und Begleitstoffe veränderten sich innerhalb der 120 min nicht auffällig.

Ausmaß der Resorption: Die Spitzenwerte für Ethanol variierten zwischen den Probanden von 6,0 mg/l bis 163,3 mg/l. Der maximale Median betrug 8,8 mg/l ($Q_{25} = 4,7$ mg/l, $Q_{75} = 13,5$ mg/l) (Tab.A158, Abb.11).

Die Acetaldehydkonzentration stieg von 0,4 mg/l (medianer Ausgangswert) innerhalb der 120 min auf 1,7 mg/l (medianes Maximum) (Tab.A159, Abb.11).

Die Maxima für Propan-1-ol bewegten sich zwischen 1,3 mg/l und 50,9 mg/l. Der Median erreichte maximal 3,2 mg/l ($Q_{25} = 1,4$ mg/l, $Q_{75} = 3,7$ mg/l) (Tab.A160, Abb.11).

Die in den Organismus resorbierte Menge an Ethanol (Berechnung der AUC) betrug 468,0 mg/l×min und für Propan-1-ol 143,0 mg/l×min (Abb.7).

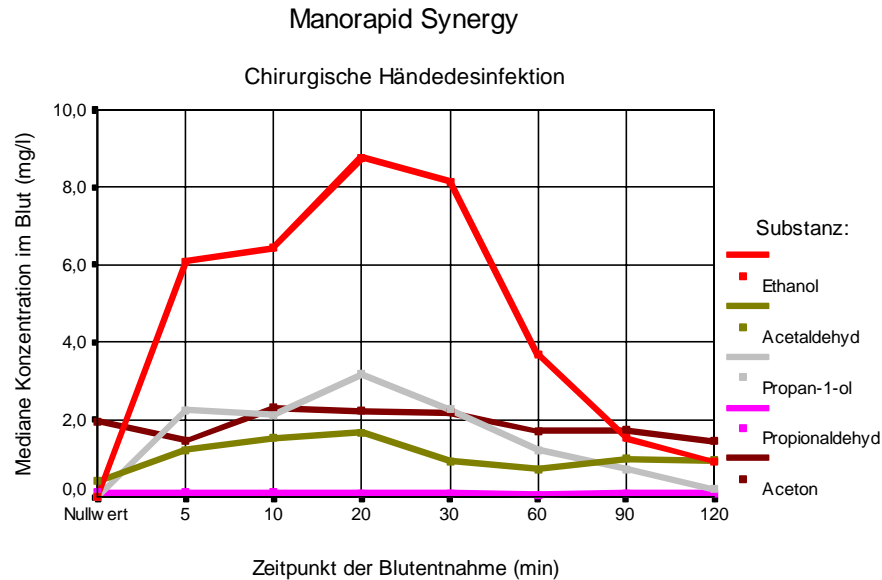


Abb.11: Medianer Konzentrationsverlauf der Wirkstoffe, der Abbauprodukte und physiologischer Metabolite bei chirurgischer Händedesinfektion mit Manorapid® Synergy

Sterillium® Lösung

Am letzten Versuchstag wurden bei Anwendung von Sterillium® Lösung wiederum stark variierende Ergebnisse bezüglich der dermalen Resorption beider in der Rezeptur enthaltener Alkohole erhalten.

Zeitlicher Verlauf: Bis auf einen Probanden zeigten alle Teilnehmer erfaßbare Propan-2-ol-Werte vor Beginn der Händedesinfektion bis zu einer Höhe von 2,5 mg/l. 5 min nach Ende der Händedesinfektion stiegen die Werte signifikant an ($p < 0,01$, Tab.A178). Dieses Signifikanzniveau blieb während der 120 min erhalten. Die Maxima wurden fast gänzlich innerhalb von 120 min erreicht, wobei bei einem Probanden nach 120 min noch immer eine steigende Tendenz erkennbar war. Nur bei einem Teilnehmer kehrte der Propan-2-ol-Wert innerhalb des Beobachtungsintervalls unter das Ausgangsniveau zurück. Bei den anderen Probanden wurde der Ausgangswert nicht erreicht. 20 min nach letzter Händedesinfektion zeigte der Median der Propan-2-ol-Werte das Maximum.

Die Acetonkonzentration stieg sofort nach Desinfektionsende signifikant an ($p < 0,05$) und behielt dieses Niveau über den gesamten Beobachtungszeitraum bei.

Bei keinem Probanden war Propan-1-ol vor Beginn der Untersuchung erfaßbar. Der Anstieg der Konzentrationen nach 5 min fiel signifikant aus ($p < 0,01$). Auch im weiteren Beobachtungszeitraum lagen die Propan-1-ol-Werte signifikant über den Ausgangswerten ($p < 0,01$). Vor Ablauf der 120 min wurden die Maximalwerte erreicht. Nach 30 min hatte der Median die Spitzenkonzentration erlangt. Ein Rückgang des Blutgehalts bis auf das Niveau des Ausgangswerts konnte bei zwei der 11 Teilnehmer festgestellt werden.

Propionaldehyd wurde bei allen Probanden bereits vor Versuchsbeginn in einem Ausmaß bis zu 0,2 mg/l festgestellt und stieg signifikant an. Dabei lagen bis auf die 120 min-Werte alle gemessenen Konzentrationen signifikant über den Ausgangswerten ($p < 0,05$).

Die Methanolkonzentration und die anderen analysierten Alkohole und Begleitstoffe zeigten keine relevanten Veränderungen.

Ausmaß der Resorption: Die Maximalwerte für Propan-2-ol bewegten sich zwischen 3,5 mg/l und 104,0 mg/l. Der Median erreichte maximal 10,0 mg/l ($Q_{25} = 5,8$ mg/l, $Q_{75} = 12,9$ mg/l) (Tab.A164, Abb.12).

Die Acetonkonzentration stieg von 1,7 mg/l (medianer Ausgangswert) innerhalb der 120 min auf 5,0 mg/l (medianes Maximum) (Tab.A165, Abb.12).

Die Propan-1-ol-Maxima variierten zwischen 6,7 mg/l und 198,4 mg/l. Das Maximum des Medians betrug 18,0 mg/l ($Q_{25} = 10,5$ mg/l, $Q_{75} = 25,1$ mg/l) (Tab.A166, Abb.12).

Die Propionaldehydwerte lagen vor Applikation bei 0,08 mg/l (Median) und erreichten maximal 0,2 mg/l (Median) (Tab.A167, Abb.12).

Die in den Organismus resorbierte Menge an Propan-2-ol (Berechnung der AUC) betrug 585,4 mg/l×min und für Propan-1-ol 788,8 mg/l×min (Abb.7).

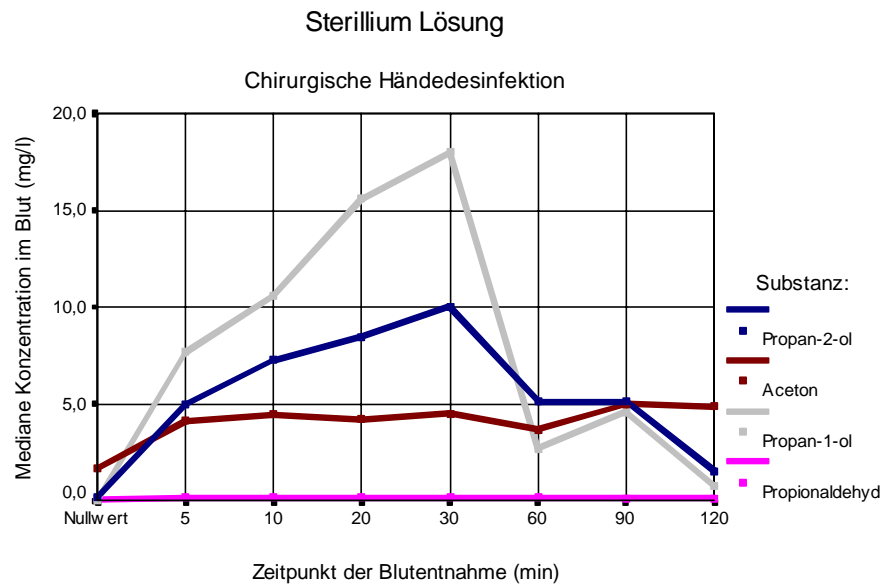


Abb.12: Medianer Konzentrationsverlauf der Wirkstoffe und der Abbauprodukte bei chirurgischer Händedesinfektion mit Sterillium® Lösung

2.3. Diskussion

2.3.1. Diskussion der Methodik

Das Versuchsprotokoll hat sich als praktikabel erwiesen. Durch die strenge Vorauswahl und die tägliche Kontrolle der Probanden auf eventuelle Hautläsionen konnten wichtige Störgrößen, die die Ergebnisse der Alkoholmessungen im Blut beeinflussen können, in Grenzen gehalten werden. Desgleichen hat auch das strenge Verbot des Alkoholkonsums bereits 24 h vor Versuchsbeginn stoffwechselbedingte Einflüsse auf Alkoholkonzentrationen im Blut minimiert. Ebenfalls unter dem Gesichtspunkt, die Ergebnisse vor groben Verfälschungen durch äußere Einflüsse zu bewahren, ist die strenge Aufteilung der Räumlichkeiten in Desinfektionsraum, Pausenraum und Blutentnahmezimmer gehandhabt worden. Während der Händedesinfektion ist die inhalative Resorption bewußt nicht ausgeschaltet worden, da dies in der Realität auch nicht praktiziert wird. Jedoch ist jeder Proband, der am Versuchstag die Händedesinfektionsmaßnahmen beendet hat, umgehend aufgefordert worden, den stets

belüfteten Desinfektionsraum zu verlassen, um nicht die Möglichkeit einer Inhalation unnötig zu verlängern. Unter diesen Vorkehrungen sind die normalen inter- und intraindividuellen Schwankungen in den Ergebnissen nicht noch zusätzlich beeinflusst worden. Der interindividuellen Variationsbreite hätte nur mit einer wesentlich größeren Probandenanzahl begegnet werden können. Dies ist aufgrund der hohen zeitlichen Anforderungen und der notwendigen strengen Disziplin der Probanden, aber auch wegen der logistischen Anforderungen der Studie an Räumlichkeiten und Organisation nicht realisierbar gewesen.

Die zu testenden Präparate sind nach dem Merkmal ihrer unterschiedlichen Wirkstoffzusammensetzung ausgesucht worden, um das Resorptionsverhalten von Ethanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol einzeln und in Kombination vergleichen zu können. Der Durchführungsmodus der Desinfektionsmaßnahmen ist von uns derart gewählt worden, um den Extremfall einer Anwendung der alkoholischen Händedesinfektion im Stationsalltag oder durch Laborpersonal zu simulieren. Sicherlich sind in der Realität die anwendungsfreien Intervalle zwischen den einzelnen Händedesinfektionen im allgemeinen länger. Aber um den reibungslosen Ablauf zu gewährleisten, eine bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen und für alle zwölf Probanden die gleichen objektiven Bedingungen für die Händedesinfektion zu schaffen, ist diese Methode gewählt und nicht beispielsweise die Untersuchung eines Krankenschwesternkollektivs am Ende einer Arbeitsschicht favorisiert worden. Die Lokalisation der Blutentnahmestelle in der Ellenbeuge stellt insofern eine mögliche Störgröße dar, als durch die unmittelbare Nähe zum Anwendungsort der alkoholischen Präparate und der Lage des Venenverweilkatheters theoretisch die Möglichkeit gegeben ist, daß die Blutwerte durch noch nicht abgeschlossene Verteilung der resorbierten Alkohole im Organismus erhöht werden. Auf die Positionierung der Flexülen im Fußbereich ist jedoch wegen des dann nicht mehr möglichen Raumwechsels und der Belastung für die Probanden verzichtet worden.

Für die Antiseptik an der Punktionsstelle ist ein nichtalkoholisches Antiseptikum verwendet worden, um die Erhöhung der Werte mittels Punktion durch alkoholisch vorbehandelte Haut auszuschließen, wie es von Peek et al. (1989) nachgewiesen wurde.

Die Zeitpunkte für die Entnahme der Blutproben konnten nach Untersuchung der Proben nach hygienischer Händedesinfektion für die chirurgische Händedesinfektion optimiert werden. Die Entnahme des 2,5 min-Wertes erwies sich für den Erkenntnisgewinn als nicht erforderlich und wurde daher bei der chirurgischen Händedesinfektion unterlassen. Stattdessen wurde das Beobachtungsintervall auf 120 min verlängert, um eine sichere Aussage zur Erfassung der Resorptionsmaxima speziell für Propan-2-ol zu gewährleisten.

Nach Entnahme der Blutproben sind diese bis zum Ende des Versuchstages bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden. Eine sofortige Kühlung war durch die räumliche Entfernung von Entnahmezimmer und Kühlmöglichkeit nicht möglich. Offenbar reichte dieser Zeitraum nicht aus durch mikrobiellen Abbau falsch positive Werte zu erhalten wie bei Felby und Nielsen (1995) festgestellt, da für Propan-1-ol erwartungsgemäß kein Ausgangswert nachweisbar war.

2.3.2. Diskussion der Ergebnisse

Die entscheidende Aussage, die anhand der theoretischen Vorüberlegungen und der Auswertung der internationalen Literatur so auch erwartet worden ist, lautet, daß alle drei in den untersuchten Handelspräparaten verwendeten Alkohole Ethanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol bei der hygienischen und bei der chirurgischen Händedesinfektion dermal resorbiert werden. Eine begleitende inhalative Resorption konnte und sollte durch den Versuchsaufbau nicht ausgeschaltet werden, dürfte aber wegen der guten Belüftung nur in geringem Maße von Einfluß sein.

Jeweils bereits unmittelbar nach Ende der durchgeführten Desinfektionsmaßnahmen sind die verwendeten Alkohole erstmals meßbar im Blut erschienen bzw. haben sich signifikant erhöht, sofern sie bereits vor Applikationsbeginn (sog. Ausgangswert) ermittelt worden sind. Ebenso konnte in den meisten Fällen für die unmittelbaren Alkoholabbauprodukte Acetaldehyd, Aceton und Propionaldehyd eine rasche Erhöhung der Ausgangswerte festgestellt werden, was auf eine zügige Metabolisierung der in den Händedesinfektionsmitteln verwendeten Alkohole hinweist. Eine Ausnahme hiervon ergab sich beim Konzentrationsverlauf des Propionaldehyds, einem Abbauprodukt des Propan-1-ols. Aceton, Methanol und Acetaldehyd als physiologische Metaboliten im menschlichen Stoffwechsel haben an einzelnen Versuchstagen ebenfalls signifikante Veränderungen gezeigt.

Die starken interindividuellen Schwankungen sind sowohl wegen der Vielzahl der resorptionsbeeinflussenden Faktoren (s. Abschnitt 1.3.) als auch aufgrund der Erfahrungen aus anderen Arbeiten (Peschel et al. 1992, Wittmann et al. 1992) nicht überraschend.

In der Ergebnisdiskussion soll wegen der begrenzten Probandenzahl hauptsächlich der Median betrachtet werden. Die Darstellung von Minimal- und Maximalwerten hilft zur Risikoabschätzung im Sinne einer „worst case“-Simulation.

Eine detaillierte Darstellung und Einordnung der erhobenen Daten in einen Gesamtkontext erfolgt in den sich anschließenden Abschnitten. Dabei werden die Präparate entsprechend ihrem Gehalt an Ethanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol geordnet dargestellt.

Die Ergebnisse aus den Analysen, die parallel im Institut für Hygiene und Umweltmedizin und im Institut für Rechtsmedizin durchgeführten wurden, stimmen gut überein.

Diskussion der Einzelergebnisse

Sterillium[®] Virugard: Unmittelbar nach der letzten hygienischen bzw. chirurgischen Händedesinfektion steigen die Blutwerte von Ethanol und dessen Abbauprodukt Acetaldehyd signifikant an. Die vereinzelt signifikant angestiegenen Acetonspiegel bei hygienischer Händedesinfektion könnten auf endogene Acetonproduktion bei Nahrungskarenz zurückgeführt werden. Unter Umständen hätte man wegen der größeren verwendeten Desinfektionsmittelmengen bei chirurgischer Händedesinfektion höhere Ethanolwerte erwartet als bei hygienischer Desinfektion. Warum die erreichten medianen Ethanolwerte niedriger liegen als bei hygienischer Händedesinfektion, bleibt offen. Denkbar wäre ein Zusammentreffen folgender variabler Einflüsse wie am Versuchstag 2B relativ mehr Probanden mit Mikroläsionen an der Haut, am Versuchstag 8B verhältnismäßig mehr „abgetropftes“ und somit nicht auf der Haut verbliebenes Desinfektionsmittel und unterschiedliche Hautpflege vor Versuchsbeginn zu beiden Zeitpunkten. Signifikante Blutspiegel von Ethyl-methyl-ke-ton sind erklärbar, da diese Substanz als Vergällungsmittel in Sterillium[®] Virugard enthalten ist.

Sterillium[®] Gel: Das Ausmaß der Resorption von Ethanol liegt erwartungsgemäß niedriger als bei Anwendung von Sterillium[®] Virugard, da im Gel weniger Ethanol enthalten ist als in Sterillium[®] Virugard. Nach chirurgischer Händedesinfektion liegen die Blutspiegel für Ethanol und Acetaldehyd erwartungsgemäß über den Konzentrationen der hygienischen Desinfektion, aber auch unerwarteterweise über denen des Versuchstages 8B. Wiederum sind hierfür eventuell die bereits erwähnten variablen Einflüsse verantwortlich. Die signifikanten Anstiege von Acetonwerten bei hygienischer und Methanolwerten bei chirurgischer Händedesinfektion sind vermutlich auf deren Rolle im physiologischen Stoffwechsel zurückzuführen. Signifikante

Blutspiegel von Ethyl-methyl-keton sind erklärbar, da diese Substanz als Vergällungsmittel in Sterillium® Gel enthalten ist.

Manorapid Synergy®: Erwartungsgemäß ist die Ethanol- und Acetaldehydkonzentration im Median kleiner als nach Anwendung von Sterillium® Virugard und Sterillium® Gel, da Manorapid Synergy® den vergleichsweise geringsten Ethanolgehalt enthält. Propan-1-ol wird von allen Probanden dermal resorbiert und ist nach Desinfektionsende rasch nachweisbar. Propionaldehyd als dessen Abbauprodukt ist auffälligerweise über den gesamten Untersuchungsverlauf im Modell der hygienischen Händedesinfektion nur in vereinzelten Proben kurzzeitig meßbar und im Modell der chirurgischen Händedesinfektion zwar durchgängig erfaßbar aber ohne signifikante Veränderungen. Nach chirurgischer Händedesinfektion liegen die resorbierten Mengen von Ethanol, Acetaldehyd und Propan-1-ol für Ethanol und Propan-1-ol über denen der hygienischen Händedesinfektion und für Ethanol erwartungsgemäß unter den Werten der chirurgischen Händedesinfektion mit Sterillium® Virugard und Sterillium® Gel. Vereinzelt signifikante Erhöhungen des Methanolspiegels bei der chirurgischen Händedesinfektion könnten auf den physiologischen Metabolismus zurückgeführt werden.

Poly-Alcohol Händedesinfektionsmittel®: Gleich nach Ende der letzten hygienischen und chirurgischen Händedesinfektion wird Propan-2-ol meßbar. Der sofort einsetzende Propan-2-ol-Abbau läßt die Acetonkonzentration rasch signifikant ansteigen. Die bei hygienischer Händedesinfektion an zwei Zeitpunkten aufgetretenen signifikanten Abfälle des Acetaldehydspiegels sind wahrscheinlich auf physiologische Stoffwechselforgänge im Organismus zurückzuführen. Auch hier hätte man wegen der größeren verwendeten Desinfektionsmittelmengen bei chirurgischer Händedesinfektion höhere Propan-2-ol-Werte erwartet als bei hygienischer Desinfektion. Durch den für die chirurgische Händedesinfektion auf 120 min verlängerten Beobachtungszeitraum kann gezeigt werden, daß das Resorptionsmaximum von Propan-2-ol sicher erfaßt worden ist.

Sterillium® Lösung: Nach hygienischer Händedesinfektion steigen die Propan-2-ol-Werte signifikant an und liegen nur geringfügig unter dem nach Anwendung von Poly-Alcohol Händedesinfektionsmittel® erreichten Spiegel, obwohl der Propan-2-ol-Gehalt in Sterillium® Lösung deutlich niedriger ist. Möglicherweise wird die Resorption von Propan-2-ol durch die gleichzeitige Anwesenheit von Propan-1-ol gefördert. Aceton, das Abbauprodukt des Propan-2-ols, steigt im Median ebenso unvermittelt und signifikant an. Propan-1-ol und auch Propionaldehyd zeigen signifikant angestiegene Werte nach Ende der Desinfektion. Dabei liegen die Propan-1-ol-Mediane wegen des höheren Gehalts als im Manorapid Synergy® erwartungsgemäß höher als nach Anwendung von Manorapid Synergy®. Der einmalig signifikant

erhöhte Methanolspiegel kann vermutlich wieder auf physiologische Stoffwechselfvorgänge zurückgeführt werden.

Die Blutkonzentrationen nach chirurgischer Händedesinfektion mit Sterillium[®] Lösung entsprechen nur teilweise den Erwartungen. Propan-2-ol, Aceton, Propan-1-ol und Propionaldehyd steigen in ihren Konzentrationen nach Desinfektionsende wie erwartet signifikant an, aber die dabei erreichte Größenordnung ist teilweise auffällig. Die mediane Propan-1-ol-Konzentration übertrifft wie vermutet das Ausmaß der hygienischen Desinfektion und ist höher als bei Verwendung von Manorapid Synergy[®]. Die medianen Propan-2-ol-Werte liegen erwartungsgemäß über denen der hygienischen Händedesinfektion, unerwarteterweise aber auch deutlich über denen von Poly-Alcohol Händedesinfektionsmittel[®]. Hierfür könnten ähnliche Erklärungsversuche wie für die Ethanolwerte nach Anwendung von Sterillium[®] Virugard zutreffen.

Augangsbloodspiegel wichtiger Alkohole und deren physiologischer Metabolite im Vergleich mit in der Literatur angegebenen Werten

Zum Vergleich herangezogen werden nur Ergebnisse (Tab.7), die jeweils am ersten Versuchstag einer Woche erhoben worden sind, da nur hier eine mögliche Restbelastung im Blut mit Alkoholen, deren Abbauprodukten und Begleitstoffen von vorhergehenden Versuchstagen unwahrscheinlich ist.

Tab.7: Vergleich der Ausgangsblutspiegel mit in der Literatur angegebenen physiologischen Werten

Substanz	Versuchstag	Bereich gemessener Ausgangswerte (mg/l)	physiologische bzw. endogene Werte (Quelle)
Ethanol	1	0,05-2,0	0,32mg/l (Wittmann et al. 1992) 0,01-10mg/l (Iffland et al. 1989)
	4	0,67-1,7	
	7	0,3	
	10	0,38-0,64	
	Median	0,7	
Propan-1-ol	1	keine Ausgangswerte erfaßbar	bei unkorrekter Lagerung bis 1 mg/l möglich (Felby 1995) bis 0,05 mg/l (Wittmann et al. 1992)
	4	keine Ausgangswerte erfaßbar	
	7	keine Ausgangswerte erfaßbar	
	10	keine Ausgangswerte erfaßbar	
	Median	entfällt	
Propan-2-ol	1	0,07	0,02-0,1mg/l (Wittmann et al. 1992) <0,5µg/g (Tiess 1986) 0,01-10mg/l (Iffland et al. 1989)
	4	keine Ausgangswerte erfaßbar	
	7	0,27	
	10	0,085-0,53	
	Median	0,2	
Acetaldehyd	1	0,05-0,1	0,31mg/l (Wittmann et al. 1992)
	4	0,08-0,25	
	7	0,027-0,47	
	10	0,08-1,07	
	Median	0,2	
Propion-aldehyd	1	0,02-0,05	keine Angaben gefunden
	4	0,008	
	7	0,041-0,3	
	10	0,059-1,09	
	Median	0,1	
Aceton	1	0,8-7,3	0,5-7mg/l (Wittmann et al. 1992) <7mg/l (Peschel et al. 1992) 0,01-10mg/l (Iffland et al. 1989) 0,2-14,4mg/l (Felby u. Nielsen 1995)
	4	1,3-5,1	
	7	1,07-5,88	
	10	0,88-4,99	
	Median	2,1	
Methanol	1	0,3-1,6	0,5-1,5mg/l (Wittmann et al. 1992) 0,69mg/l (Iffland et al. 1989) 0,6-1,5mg/l (Felby u. Nielsen 1995)
	4	0,12-1,6	
	7	0,43-3,06	
	10	0,29-1,2	
	Median	0,6	

Ethanol: An allen vier Versuchstagen sind endogene Ethanolkonzentrationen vor Beginn der Händedesinfektion gemessen worden. Nach intensiver Befragung der Probanden ist eine alimentäre Zufuhr ausgeschlossen worden. Diese Befunde decken sich in Qualität und Quantität mit entsprechenden Literaturangaben, wonach die Autoren endogene Ethanolspiegel auf eine

Produktion durch Darmbakterien und anschließende intestinale Resorption zurückführen (Iffland et al. 1989, Petrides 1997).

Propan-1-ol: An keinem Versuchstag war ein endogener Propan-1-ol-Spiegel vor Beginn der Händedesinfektion meßbar. Auch in der Literatur wird eine physiologische Propan-1-ol-Konzentration eher in Frage gestellt, und gemessene Werte werden auf fehlerhafte Handhabung der Proben (Felby 1995) oder auf Kontamination durch Gummiverschlußstopfen in den Probengefäßen (Wittmann et al. 1992) zurückgeführt.

Bei unserer Studie ist nur am Versuchstag 5 (in der Tabelle wegen nicht auszuschließender Belastung aus dem Versuch am Vortag nicht berücksichtigt) in den Ausgangswerten Propan-1-ol bestimmt worden, vermutlich als Folge der Ethanolbelastung am Vortag mit nachfolgender endogener Bildung von Propan-1-ol.

Propan-2-ol: Die Angaben in der Literatur zu endogenen Propan-2-ol-Spiegeln sind variabel und müssen differenziert betrachtet werden. Ebenso variabel sind die Ergebnisse unserer Versuche hinsichtlich der Ausgangskonzentration. Propan-2-ol ist an drei der vier Versuchstage im Ausgangswert erfaßbar gewesen. Der Bereich, in dem sich die Werte bewegt haben, geht mit Angaben in der Literatur konform. Als möglicher Entstehungsweg des physiologischen Propan-2-ol-Spiegels wird eine Reduktion aus Aceton in speziellen Stoffwechselsituationen wie z.B. Hunger gesehen (Davis et al. 1984, Tiess 1986). Eine endogene Propan-2-ol-Bildung unter dem Einfluß von Blutethanolkonzentrationen (Iffland et al. 1989) kann in unserer Studie wegen der 24-stündigen Alkoholkarenz vor Versuchsbeginn vermutlich ausgeschlossen werden.

Acetaldehyd: Acetaldehyd spielt eine wichtige Rolle im menschlichen Stoffwechsel und konnte an allen Versuchstagen im Ausgangswert bestimmt werden. Der ermittelte Bereich ist wegen spärlicher Literaturangaben hierzu nur schwer einzuordnen.

Propionaldehyd: Der endogene Propionaldehydspiegel zeigt deutliche Unterschiede. Nicht an allen Tagen war eine Propionaldehydkonzentration im Ausgangswert erfaßbar. Zu den von uns gemessenen Ausgangspropionaldehydspiegeln im Bereich von 0,008 mg/l bis zu 1,09 mg/l konnten wir in der Literatur keine Referenzwerte recherchieren.

Aceton: Auch Aceton ist ein physiologischer Metabolit (Buddecke 1994b) und an allen Versuchstagen als Ausgangswert detektierbar. Die vergleichsweise großen Unterschiede stimmen mit Literaturangaben überein und sind aufgrund der zentralen Rolle des Acetons im Metabolismus plausibel.

Methanol: Methanol war als endogene Substanz (Buddecke 1994a) an allen Versuchstagen vor Applikationsbeginn erfaßbar. Die Werte decken sich mit den Literaturangaben zu physiologischen Methanolspiegeln (Felby u. Nielsen 1995, Iffland et al. 1989, Wittmann et al.

1992). Der vor chirurgischer Händedesinfektion mit Poly-Alcohol Händedesinfektionsmittel® gemessene Methanolausgangswert von 3,1 mg/l stellt einen Einzelfall dar. Erhöhte Methanolblutspiegel sind zum Beispiel nach reichlichem Verzehr von frischem Obst möglich. Zwischen unseren Werten und den Ergebnissen anderer Autoren ist eine gute Übereinstimmung festzustellen (Tab.7).

Risikoabschätzung

In diesem Abschnitt sollen bei der Händedesinfektion ermittelte Median- und Maximalwerte im Sinne einer „worst case“-Simulation mit physiologischen Blutspiegeln und einer möglichen Belastung bei alimentärer Aufnahme in Form einer tabellarischen Übersicht (Tab.8) verglichen werden. Ebenso sollen aus der Literatur ermittelte Angaben zu entsprechenden Blutkonzentrationen bei akzidentellen Intoxikationen in den Vergleich mit einbezogen werden.

Tab.8: Risk Assessment der mit der hygienischen und chirurgischen Händedesinfektion verbundenen Resorption verschiedener Alkohole und ausgewählter Metabolite

Präparat	Substanz	Obergrenze physiologischer Werte (Quellen siehe Tab.)	erreichte Konzentrationen im Blut		Vergleich: Blutspiegel nach Händedesinfektion mit physiologischen Werten	Vergleich: Blutspiegel nach Händedesinfektion mit mäßiger alimentärer Aufnahme	
			nach mäßigem Genuß alkoholischer Getränke (0,5l Bier)	nach hygienischer Händedesinfektion			
Sterillium® Virugard	Ethanol	bis 10 mg/l	348,2 mg/l	Median	20,9 mg/l	2,1-fach höherer Wert als physiologisch	bei mäßiger alimentärer Zufuhr 17-fach höhere Werte
				Maximum	44,6 mg/l	4,5-fach höherer Wert als physiologisch	bei mäßiger alimentärer Zufuhr 8-fach höhere Werte
	Acetaldehyd	bis 0,3 mg/l		Median	0,5 mg/l	1,7-fach höherer Wert als physiologisch	
				Maximum	3,5 mg/l	11-fach höherer Wert als physiologisch	
	Aceton	bis 14,4 mg/l		Median	3,1 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	
				Maximum	9,6 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	
	Methanol	bis 1,5 mg/l	1,0 mg/l	Median	0,4 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	bei mäßiger alimentärer Zufuhr 2,5-fach höhere Werte
				Maximum	1,1 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	im Bereich der Werte wie bei alimentärer Zufuhr
Sterillium® Gel	Ethanol	bis 10 mg/l	348,2 mg/l	Median	11,5 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	bei mäßiger alimentärer Zufuhr 30-fach höhere Werte
				Maximum	35,8 mg/l	3,6-fach höherer Wert als physiologisch	bei mäßiger alimentärer Zufuhr 10-fach höhere Werte
	Acetaldehyd	bis 0,3 mg/l		Median	0,5 mg/l	1,6-fach höherer Wert als physiologisch	
				Maximum	2,0 mg/l	6,5-fach höherer Wert als physiologisch	
	Aceton	bis 14,4 mg/l		Median	4,7 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	
				Maximum	28,1 mg/l	2-fach höherer Wert als physiologisch	
	Methanol	bis 1,5 mg/l	1,0 mg/l	Median	0,5 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	bei mäßiger alimentärer Zufuhr 2-fach höhere Werte
				Maximum	2,4 mg/l	1,6-fach höherer Wert als physiologisch	2,4-fach höherer Wert als bei alimentärer Zufuhr

Fortsetzung Tab.8

Manorapid Synergy®	Ethanol	bis 10 mg/l	348,2 mg/l	Median	6,9 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	bei mäßiger alimentärer Zufuhr 50-fach höhere Werte	
				Maximum	20,9 mg/l	2,1-fach höherer Wert als physiologisch	bei mäßiger alimentärer Zufuhr 17-fach höhere Werte	
	Acetaldehyd	bis 0,3 mg/l		Median	0,6 mg/l	1,8-fach höherer Wert als physiologisch		
				Maximum	2,5 mg/l	8-fach höherer Wert als physiologisch		
	Propan-1-ol		0,1 mg/l	Median	2,1 mg/l		16-fach höherer Wert als bei alimentärer Zufuhr	
				Maximum	6,5 mg/l		50-fach höherer Wert als bei alimentärer Zufuhr	
	Propionaldehyd			Median	0,0 mg/l			
				Maximum	0,05 mg/l			
	Aceton	bis 14,4 mg/l		Median	3,0 mg/l	im Bereich physiologischer Werte		
				Maximum	4,2 mg/l	im Bereich physiologischer Werte		
	Methanol	bis 1,5 mg/l	1,0 mg/l	Median	0,5 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	bei mäßiger alimentärer Zufuhr 2-fach höhere Werte	
				Maximum	1,4 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	1,4-fach höherer Wert als bei alimentärer Zufuhr	
	Poly-Alcohol Händedesinfektor®	Propan-2-ol	bis 10 mg/l	keine Aufnahme	Median	5,3 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	
					Maximum	24,1 mg/l	2,4-fach höherer Wert als physiologisch	
Aceton		bis 10 mg/l		Median	6,2 mg/l	im Bereich physiologischer Werte		
				Maximum	23,7 mg/l	2,4-fach höherer Wert als physiologisch		
Methanol		bis 1,5 mg/l	1,0 mg/l	Median	0,4 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	bei mäßiger alimentärer Zufuhr 2,5-fach höhere Werte	
				Maximum	2,3 mg/l	1,5-fach höherer Wert als physiologisch	2,1-fach höherer Wert als bei alimentärer Zufuhr	

Fortsetzung Tab.8

Sterillium® Lösung	Propan-2-ol	bis 10 mg/l	keine Aufnahme	Median	4,9 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	
				Maximum	53,9 mg/l	5,4-fach höherer Wert als physiologisch	
	Aceton	bis 14,4 mg/l		Median	4,5 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	
				Maximum	48,3 mg/l	3,4-fach höherer Wert als physiologisch	
	Propan-1-ol		0,1 mg/l	Median	9,2 mg/l		71-fach höherer Wert als bei alimentärer Zufuhr
				Maximum	114,3 mg/l		880-fach höherer Wert als bei alimentärer Zufuhr
	Propion- aldehyd			Median	0,1 mg/l		
				Maximum	0,5 mg/l		
	Methanol	bis 1,5 mg/l	1,0 mg/l	Median	0,7 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	bei mäßiger alimentärer Zufuhr 1,4-fach höhere Werte
				Maximum	2,8 mg/l	1,9-fach höherer Wert als physiologisch	2,8-fach höherer Wert als bei alimentärer Zufuhr

Fortsetzung Tab.8

Präparat	Substanz	Obergrenze physiologischer Werte (Quellen siehe Tab.)	erreichte Konzentrationen im Blut		Vergleich: Blutspiegel nach Händedesinfektion mit physiologischen Werten	Vergleich: Blutspiegel nach Händedesinfektion mit mäßiger alimentärer Aufnahme	
			nach mäßigem Genuß alkoholischer Getränke (0,5l Bier)	nach chirurgischer Händedesinfektion			
Sterillium® Virugard	Ethanol	bis 10 mg/l	348,2 mg/l	Median	17,5 mg/l	1,8-fach höherer Wert als physiologisch	bei mäßiger alimentärer Zufuhr 20-fach höhere Werte
				Maximum	122,9 mg/l	12-fach höherer Wert als physiologisch	bei mäßiger alimentärer Zufuhr 2,8-fach höhere Werte
	Acetaldehyd	bis 0,3 mg/l		Median	4,0 mg/l	13-fach höherer Wert als physiologisch	
				Maximum	17,1 mg/l	55-fach höherer Wert als physiologisch	
	Aceton	bis 14,4 mg/l		Median	2,5 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	
				Maximum	5,1 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	
	Methanol	bis 1,5 mg/l	1,0 mg/l	Median	0,7 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	bei mäßiger alimentärer Zufuhr 1,4-fach höhere Werte
				Maximum	1,9 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	1,9-fach höherer Wert als bei alimentärer Zufuhr
Sterillium® Gel	Ethanol	bis 10 mg/l	348,2 mg/l	Median	30,1 mg/l	3-fach höherer Wert als physiologisch	bei mäßiger alimentärer Zufuhr 12-fach höhere Werte
				Maximum	480,0mg/l	48-fach höherer Wert als physiologisch	1,4-fach höherer Wert als bei alimentärer Zufuhr
	Acetaldehyd	bis 0,3 mg/l		Median	3,3 mg/l	11-fach höherer Wert als physiologisch	
				Maximum	11,1 mg/l	36-fach höherer Wert als physiologisch	
	Aceton	bis 14,4 mg/l		Median	2,8 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	
				Maximum	9,4 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	
	Methanol	bis 1,5 mg/l	1,0 mg/l	Median	1,0 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	im Bereich der Werte wie bei alimentärer Zufuhr
				Maximum	2,9 mg/l	1,9-fach höherer Wert als physiologisch	2,9-fach höherer Wert als bei alimentärer Zufuhr

Fortsetzung Tab.8

Manorapid Synergy®	Ethanol	bis 10 mg/l	348,2 mg/l	Median	8,8 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	bei mäßiger alimentärer Zufuhr 40-fach höhere Werte
				Maximum	163,3 mg/l	16-fach höherer Wert als physiologisch	bei mäßiger alimentärer Zufuhr 2,1-fach höhere Werte
	Acetaldehyd	bis 0,3 mg/l		Median	1,7 mg/l	5,4-fach höherer Wert als physiologisch	
				Maximum	4,6 mg/l	15-fach höherer Wert als physiologisch	
	Propan-1-ol		0,1 mg/l	Median	3,2 mg/l		24-fach höherer Wert als bei alimentärer Zufuhr
				Maximum	50,9 mg/l		392-fach höherer Wert als bei alimentärer Zufuhr
	Propionaldehyd			Median	0,1 mg/l		
				Maximum	0,9 mg/l		
	Aceton	bis 14,4 mg/l		Median	2,3 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	
				Maximum	7,6 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	
	Methanol	bis 1,5 mg/l	1,0mg/l	Median	1,0 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	im Bereich der Werte wie bei alimentärer Zufuhr
				Maximum	1,6 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	1,6-fach höherer Wert als bei alimentärer Zufuhr
Poly-Alcohol Händedesinfektor®	Propan-2-ol	bis 10 mg/l	keine Aufnahme	Median	5,8 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	
				Maximum	61,4 mg/l	6,1-fach höherer Wert als physiologisch	
	Aceton	bis 10 mg/l		Median	5,4 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	
				Maximum	9,2 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	
	Methanol	bis 1,5 mg/l	1,0 mg/l	Median	1,0 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	im Bereich der Werte wie bei alimentärer Zufuhr
				Maximum	3,1 mg/l	2-fach höherer Wert als physiologisch	3,1-fach höherer Wert als bei alimentärer Zufuhr

Fortsetzung Tab.8

Sterillium® Lösung	Propan-2-ol	bis 10 mg/l	keine Aufnahme	Median	10,0 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	
				Maximum	104,0 mg/l	10-fach höherer Wert als physiologisch	
	Aceton	bis 14,4 mg/l		Median	5,0 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	
				Maximum	15,0 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	
	Propan-1-ol		0,1 mg/l	Median	18,0 mg/l		138-fach höherer Wert als bei alimentärer Zufuhr
				Maximum	198,4 mg/l		1526-fach höherer Wert als bei alimentärer Zufuhr
	Propion- aldehyd			Median	0,2 mg/l		
				Maximum	1,7 mg/l		
	Methanol	bis 1,5 mg/l	1,0 mg/l	Median	0,5 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	bei mäßiger alimentärer Zufuhr 2-fach höhere Werte
				Maximum	1,0 mg/l	im Bereich physiologischer Werte	im Bereich der Werte wie bei alimentärer Zufuhr

Die Maximalwerte übertreffen die Medianwerte häufig um ein Vielfaches. Dabei sind die Spitzenkonzentrationen jeweils nur von einzelnen Probanden und auch von Versuchstag zu Versuchstag von unterschiedlichen Teilnehmern erreicht worden. Dies ist kein Hinweis dafür, daß die individuelle Hautbeschaffenheit, also eine „besser permeable“ Haut eines Probanden, für die Spitzenwerte verantwortlich ist, sondern es ist davon auszugehen, daß diese Maxima im Sinne von Extremwerten zu betrachten sind, die vermutlich darauf zurückzuführen sind, daß einzelne Probanden am Versuchstag über makroskopisch nicht sichtbare Mikroläsionen der Haut verfügt haben, so daß die Resorption in einem wesentlich höheren Maß stattfinden konnte, und die normale interindividuelle Vielfalt in der dermalen Resorption noch übertroffen worden ist. Man sollte diese Maximalwerte trotzdem nicht in der Risikoabschätzung vernachlässigen, weil jeder Anwender von alkoholischen Händedesinfektionsmitteln vor allem in der kalten Jahreszeit (wie auch bei diesen Versuchen) unbemerkt über Mikroläsionen der Haut verfügen kann, und davon nicht die Indikation zur Händedesinfektion aufgehoben oder eingeschränkt werden. Weiterhin bleibt zu berücksichtigen, daß eine noch nicht vollständige Verteilung des in das venöse System aufgenommenen Alkohols im Organismus zum Blutentnahmezeitpunkt durch die unmittelbare Nähe von Applikationsort und Blutentnahmestelle die Werte beeinflussen kann.

Für die Präparate, die Ethanol als Wirkstoff enthalten, konnten wir feststellen, daß bei der Verwendung von Sterillium® Virugard zur hygienischen und chirurgischen Händedesinfektion schon die Medianwerte für Ethanol den physiologischen Bereich mäßig überschreiten (2,1fach bei hygienischer, 1,8fach bei chirurgischer Händedesinfektion). Die rasche Metabolisierung hält aber den Zeitraum der erhöhten Ethanolspiegel in Grenzen (60 min für hygienische und 85 min für chirurgische Händedesinfektion). Zum Vergleich sei erwähnt, daß nach Genuß von 0,5 l Pilsner mehr als 15fach höhere Ethanolspiegel auftreten. Aceton- und Methanolwerte verlassen den physiologischen Bereich nicht. Das Abbauprodukt Acetaldehyd steigt in seiner medianen Konzentrationen bei der hygienischen Händedesinfektion mäßig (1,7fach), bei der chirurgischen Händedesinfektion dagegen deutlich (13fach) über die physiologischen Werte hinaus. Aceton- und Methanolwerte verlassen sowohl bei der hygienischen als auch bei der chirurgischen Händedesinfektion den physiologischen Bereich nicht.

Nach dermalen Applikation von Sterillium® Gel sind im Modell der hygienischen Händedesinfektion die medianen Ethanolwerte an der Obergrenze des physiologischen Bereiches verblieben, im Modell der chirurgischen Händedesinfektion übertreffen sie dagegen diesen Bereich um das 3fache. Ein einzelner Proband hat nach chirurgischer Händedesinfektion einen maximalen Ethanolwert erreicht, der der Größenordnung nach mäßiger alimentärer Belastung

gleich. Trotz rascher deutlicher Reduktion dieses Maximalwertes (Halbierung nach 10 min) ist der physiologische Bereich innerhalb der beobachteten 90 min nicht wieder erreicht worden. Anwendungsfehler bezüglich der Menge des verwendeten Desinfektionsmittels sind vom Probanden ausgeschlossen worden, so daß die derart erhöhte Ethanolkonzentration vermutlich auf Mikroläsionen im Unterarm-Hand-Bereich zurückzuführen ist. Die mediane Acetaldehydbelastung überschreitet bei hygienischer Händedesinfektion den physiologischen Bereich nur mäßig (1,6fach), bei chirurgischer Händedesinfektion dagegen deutlich (11fach). Die medianen Aceton- und Methanolwerte überschreiten weder bei hygienischer noch bei chirurgischer Händedesinfektion den Bereich endogener Konzentrationen. Von einzelnen Probanden maximal erreichte Konzentrationen übertreffen den physiologischen Wertebereich für Methanol sowohl bei hygienischer als auch bei chirurgischer Händedesinfektion mäßig (hygienisch 1,6fach, chirurgisch 1,9fach) und für Aceton nur bei der hygienischen Händedesinfektion 2fach.

Bei Anwendung von auf Ethanol und Propan-1-ol basierendem Manorapid Synergy[®] zur hygienischen und chirurgischen Händedesinfektion muß die Bewertung der dermalen Resorption für beide Alkohole vorgenommen werden. Die Medianwerte für Ethanol verlassen nach hygienischer und chirurgischer Desinfektion den physiologischen Bereich nicht. Die Ethanolmaxima dagegen übersteigen nach hygienischer Händedesinfektion die physiologischen Werte mäßig (2,1fach), nach chirurgischer Händedesinfektion deutlich (16fach). Die rasche Metabolisierung hält aber den Zeitraum der bei diesen Probanden über das physiologische Ausmaß erhöhten Ethanolwerte begrenzt (hygienische Händedesinfektion etwa 20 min, chirurgische Händedesinfektion etwa 60 min). Der Acetaldehydmedian übersteigt bei hygienischer Händedesinfektion den physiologischen Bereich 1,8-fach, bei chirurgischer Händedesinfektion 5,4-fach. Mediane und maximale Aceton- und Methanolwerte verbleiben bei hygienischer und chirurgischer Händedesinfektion im gesamten Beobachtungszeitraum im physiologischen Bereich.

Für die Präparate, die Propan-1-ol enthalten, gestaltet sich die Bewertung der Propan-1-ol-Werte aufgrund der spärlichen Angaben in der Literatur schwierig. Offensichtlich gibt es keinen physiologischen Blutspiegel für Propan-1-ol. Allerdings ist Propan-1-ol beispielsweise in Fruchtbländen als Verunreinigung zwischen 70 und 200 mg/ml enthalten. Die bei hygienischer und chirurgischer Händedesinfektion sowohl mit Manorapid Synergy[®] als auch mit Sterillium[®] Lösung gemessenen medianen Propan-1-ol-Konzentrationen übertreffen die bei mäßiger alimentärer Aufnahme auftretenden Propan-1-ol-Konzentrationen um ein Vielfaches (Manorapid Synergy[®]: hygienische Händedesinfektion 16fach, chirurgische Händedesinfektion 24fach;

Sterillium® Lösung: hygienische Händedesinfektion 71fach, chirurgische Händedesinfektion 138-fach). Diese Konzentrationen sinken innerhalb des Beobachtungszeitraums aufgrund rascher Metabolisierung (HWZ im Tierversuch 45 min [Bonte 1987]) deutlich. Vergleicht man die orale LD₅₀ und die HWZ mit Propan-2-ol (Tab.9), ist Propan-1-ol etwa 1,1-1,4fach toxischer als Propan-2-ol mit allerdings deutlich kürzerer HWZ. Als Fazit ist damit auch für Propan-1-ol kein toxisches Risiko zu erwarten. Die gemessenen Propionaldehydwerte im Blut können wegen fehlender Angaben anderer Autoren nicht bewertet werden.

Tab.9: Toxizitätsvergleich von Propan-1-ol mit Propan-2-ol (Species Ratte, NIOSH 1982)

Alkohol	orale LD ₅₀ (mg/kg KM)	orale MLD	HWZ
Propan-1-ol	5400	140	45 min
Propan-2-ol	5840	192	1-4 h

Für die Präparate, die Propan-2-ol allein oder in einer Wirkstoffkombination enthalten, konnten wir feststellen, daß bei der Verwendung von Sterillium® Lösung zur hygienischen und chirurgischen Händedesinfektion die medianen Propan-2-ol-Werte den physiologischen Bereich nicht verlassen und die Maximalwerte diesen nur begrenzt übersteigen (hygienische Händedesinfektion 5,4fach, chirurgische Händedesinfektion 10fach). Die zügige Metabolisierung des Propan-2-ols (HWZ beim Menschen etwa 170 min [Daniel et al. 1981]) begrenzt den Zeitraum der über die physiologischen Konzentrationen erhöhten Werte auf etwa 70 min (hygienische) bzw. auf etwa 30 min bei chirurgischer Händedesinfektion. Für Aceton- und Methanolwerte ist von keinem Risiko auszugehen, weil die Medianwerte bei hygienischer und chirurgischer Händedesinfektion stets im physiologischen Bereich verbleiben und auch die von einzelnen Probanden erreichten Maximalwerte nur bei der hygienischen Händedesinfektion mäßig die endogenen Werte übertreffen (3,4fach für Aceton, 1,9fach für Methanol).

Auch bei der Verwendung von Poly-Alcohol Händedesinfektionsmittel® zur hygienischen und chirurgischen Händedesinfektion tritt im Median für Propan-2-ol, Aceton und Methanol keine Belastung auf, die über das physiologische Maß hinausgeht. Sogar die maximalen Propan-2-ol-Werte überschreiten den physiologischen Bereich nur mäßig (2,4fach bei hygienischer, 6,1fach bei chirurgischer Händedesinfektion). Aufgrund der schnellen Verstoffwechslung besteht selbst im „worst case“ keine Gefahr der Kumulation von Propan-2-ol im Organismus. Die

Maximalwerte von Aceton übersteigen den physiologischen Bereich nur bei hygienischer Händedesinfektion mäßig (2,4fach). Die maximalen Methanolwerte übertreffen die endogenen Werte bei hygienischer Händedesinfektion 1,5fach, bei chirurgischer Händedesinfektion 2fach.

Nachdem festgestellt worden ist, daß bei der alkoholischen Händedesinfektion mit Anwendung der drei Hauptwirkstoffe Ethanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol wegen der dermalen Resorption Blutkonzentrationen auftreten können, die über den physiologischen Konzentrationen liegen, ist es wichtig zu klären, inwiefern von den Werten gesundheitliche Risiken bzw. ein toxisches Potential ausgehen. Da es keine Grenzwerte für Ethanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol gibt, bei deren Überschreitung man mit Sicherheit davon ausgeht, daß eine Intoxikations symptomatik auftreten wird, soll sich ein kurzer Vergleich mit Intoxikationskasuistiken aus der Literatur anschließen.

Die höchste Ethanolkonzentration, die nach alkoholischer Händedesinfektion im Rahmen der Studie nach chirurgischer Händedesinfektion mit Sterillium[®] Gel festgestellt worden ist, hat 480,0 mg/l betragen (entspricht 0,61‰). Bei dieser Konzentration ist eine toxische Gefährdung unwahrscheinlich, eine zentralnervöse Beeinflussung erscheint aber möglich (Treon 1963).

Da keine vergleichbaren Literaturangaben in Hinblick auf eine Intoxikation mit Propan-1-ol beim Menschen vorliegen, kann der höchste bei dieser Untersuchung gemessene Propan-1-ol-Spiegel von 198,4 mg/l (nach chirurgischer Händedesinfektion mit Sterillium[®] Lösung) nur bedingt im Vergleich zu Propan-2-ol bewertet werden. Da sich beide Alkohole in ihrer akuten Toxizität praktisch nicht unterscheiden, sind als Analogieschluß zu Propan-2-ol erst mindestens 6-fach höhere Werte toxikologisch als relevant anzusehen. Jedoch sind bei keinem unserer Probanden bis zu dieser Blutkonzentration unter Mitbelastung von Ethanol bzw. Propan-2-ol Intoxikationssymptome beobachtet oder subjektive Beschwerden geäußert worden. Zur Bewertung dieser Spitzenkonzentration sollte aber auch die „worst case“-Konstellation der hier gewählten Exposition (d.h. 20-malige hygienische Händedesinfektion mit jeweils 30 s Pause bzw. 10-malige chirurgische Händedesinfektion mit jeweils 5 min Pause) berücksichtigt werden. Für die hygienische Händedesinfektion ist aufgrund der zwischen den Anwendungen üblicherweise liegenden Intervalle (kürzeste Abstände auf ITS Greifswald 10-15 min) kein toxisches Risiko zu erwarten. Für die chirurgische Händedesinfektion ist bei kurzfristiger Aufeinanderfolge z.B. ambulanter Eingriffe wie Katarakt-OP (durchschnittliche Frequenz der chirurgischen Händedesinfektion alle 20 min [Greifswald], bei Operationen an verschiedenen Tischen mit demselben Operateur Verkürzung bis auf 10 min) nicht von einem toxischen Risiko,

möglicherweise aber von einer zentralnervösen Beeinflussung auszugehen. Zur Abklärung dieser Frage sind weiterführende Untersuchungen erforderlich.

Der höchste von uns gemessene Propan-2-ol-Wert, der bei einem einzelnen Probanden nach chirurgischer Händedesinfektion mit Sterillium® Lösung erreicht worden ist, beträgt 104,0 mg/l. Die Blutspiegel, die nach anderen Autoren zu Intoxikationen geführt haben, liegen fast einheitlich um mindestens das 10-fache höher (1280 mg/l [Garrison 1953], 1300 mg/l [Senz u. Goldfarb 1958], 4200 mg/l [Petkovits et al. 1989]). Somit ist ein toxisches Risiko vermutlich nicht gegeben.

Ausmaß der Resorption

Rechnerisch ist es möglich, die absolut applizierte Menge des jeweiligen reinen Alkohols ins Verhältnis zu setzen zu der im Blut aufgetretenen maximalen Konzentration des Alkohols, um annähernde Aussagen zu treffen, wieviel von der dermal aufgetragenen Substanz tatsächlich in den Organismus aufgenommen worden ist (s. Abschnitt 1.3.). Da bei unseren Untersuchungen das Volumen der jeweils verwendeten Händedesinfektionsmittel, deren prozentualer Gehalt an reinem Alkohol, das Gewicht der Probanden und der maximale Blutspiegelanstieg des jeweiligen Alkohols nach Applikation bekannt sind, ist es möglich, diese Überschlagsrechnung vorzunehmen.

Die übliche Methode, eine im Organismus befindliche Substanzmenge zu bestimmen, ist die Ermittlung der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve, AUC). Nach Bestimmung der AUC kann man somit ebenfalls berechnen, zu wieviel Prozent die Substanz aus dem aufgetragenen Präparat resorbiert worden ist, indem man wiederum die Substanzmenge im Organismus (entspricht AUC) zur aufgetragenen Substanzmenge ins Verhältnis setzt. Die Bestimmung der AUC ist zeitintensiv und kann im folgenden nur für den Konzentrations-Zeitverlauf der medianen Blutalkoholkonzentrationen und nicht für den Konzentrationsverlauf jedes einzelnen Probanden vorgenommen werden.

Tab.10: Kalkulation des resorbierten Anteils (%) der applizierten Menge bei hygienischer Händedesinfektion

Präparat	Wirkstoffgehalt	Wirkstoffmenge nach 20maliger Präparatanwendung (je etwa 4ml)	Proband	Gewicht	maximaler Serumspiegelanstieg	Berechnung: im Körper enthaltene Alkoholmenge *1	resorbierter Anteil des Wirkstoffes	AUC [mg/lxmin]	resorbierter Anteil des Wirkstoffes (berechnet aus AUC)
Sterillium® Virugard	Ethanol (95%)	59.990mg	1	56kg	14,7mg/l	552,7mg	0,9%	—	—
			2	58kg	*2	—	—		
			3	68kg	37,2mg/l	1770,7mg	3,0%		
			4	60kg	9,0mg/l	378,0mg	0,6%		
			5	60kg	39,9mg/l	1675,8mg	2,8%		
			6	75kg	26,0mg/l	1365,0mg	2,3%		
			7	80kg	*2	—	—		
			8	67kg	*2	—	—		
			9	63kg	37,9mg/l	1671,4mg	2,8%		
			10	70kg	44,6mg/l	2185,4mg	3,6%		
			11	56kg	40,1mg/l	1571,9mg	2,6%		
			12	67kg	6,1mg/l	286,1mg	0,5%		
			Median:						
Sterillium® Gel	Ethanol (85%)	53.960mg	1	56kg	4,6mg/l	180,3mg	0,3%	—	—
			2	58kg	13,4mg/l	544,0mg	1,0%		
			3	68kg	23,4mg/l	1113,8mg	2,1%		
			4	60kg	6,7mg/l	281,4mg	0,5%		
			5	60kg	35,8mg/l	1503,6mg	2,8%		
			6	75kg	25,7mg/l	1349,3mg	2,5%		
			7	80kg	1,7mg/l	95,2mg	0,2%		
			8	67kg	16,9mg/l	792,6mg	1,5%		
			9	63kg	7,4mg/l	326,3mg	0,6%		
			10	70kg	30,9mg/l	1514,1mg	2,8%		
			11	56kg	7,4mg/l	290,1mg	0,5%		
			12	67kg	18,1mg/l	848,9mg	1,6%		
			Median:						

*1 Berechnung nach Formel: Menge [mg] = KG [kg] × r × Serumspiegelanstieg [mg/l] (siehe Abschnitt 1.3.)

*2 kein sinnvolles Maximum für Auswertung verfügbar oder Proband nicht teilgenommen

Fortsetzung Tab.10

Präparat	Wirkstoffgehalt	Wirkstoffmenge nach 20maliger Präparatanwendung (je etwa 4ml)	Proband	Gewicht	maximaler Serumspiegelanstieg	Berechnung: im Körper enthaltene Alkoholmenge *1	resorbierter Anteil des Wirkstoffes	AUC [mg/l×min]	resorbierter Anteil des Wirkstoffes (berechnet aus AUC)	
Manorapid® Synergy	Ethanol (55%)	34.730mg	1	56kg	*2	—	—	—	—	
			2	58kg	16,9mg/l	686,4mg	2,0%			
			3	68kg	*2	—	—			
			4	60kg	10,1mg/l	424,2mg	1,2%			
			5	60kg	8,4mg/l	352,8mg	1,0%			
			6	75kg	6,7mg/l	351,8mg	1,0%			
			7	80kg	1,7mg/l	95,2mg	0,3%			
			8	67kg	20,9mg/l	980,2mg	2,8%			
			9	63kg	3,8mg/l	167,6mg	0,5%			
			10	70kg	20,8mg/l	1019,2mg	2,9%			
			11	56kg	17,1mg/l	670,3mg	1,9%			
			12	67kg	2,2mg/l	103,2mg	0,3%			
	Median:							1,1%	311,0	0,9%
	Propan-1-ol (10%)	6.430mg	1	56kg	*2	—	—	—	—	
			2	58kg	6,5mg/l	263,9mg	4,1%			
			3	68kg	*2	—	—			
			4	60kg	1,2mg/l	50,4mg	0,8%			
			5	60kg	3,9mg/l	163,8mg	2,6%			
			6	75kg	2,7mg/l	141,8mg	2,2%			
			7	80kg	0,9mg/l	50,4mg	0,8%			
			8	67kg	4,6mg/l	215,7mg	3,4%			
			9	63kg	1,0mg/l	44,1mg	0,7%			
			10	70kg	4,3mg/l	210,7mg	3,3%			
11			56kg	4,6mg/l	180,3mg	2,8%				
12			67kg	0,6mg/l	28,1mg	0,4%				
Median:							2,4%	81,2	1,3%	

*1 Berechnung nach Formel: Menge [mg] = KG [kg] × r × Serumspiegelanstieg [mg/l] (siehe Abschnitt 1.3.)

*2 kein sinnvolles Maximum für Auswertung verfügbar oder Proband nicht teilgenommen

Fortsetzung Tab.10

Präparat	Wirkstoff- gehalt	Wirkstoffmenge nach 20maliger Präparatan- wendung (je etwa 4ml)	Proband	Gewicht	maximaler Serumspiegel- anstieg	Berechnung: im Körper enthaltene Alkoholmenge *1	resorbierter Anteil des Wirkstoffes	AUC [mg/lxmin]	resorbierter Anteil des Wirkstoffes (berechnet aus AUC)
Poly-Alcohol Händeanti- septicum®	Propan-2-ol (70g%)	43.960mg	1	56kg	7,8mg/l	305,8mg	0,7%	—	—
			2	58kg	6,5mg/l	263,9mg	0,6%		
			3	68kg	4,7mg/l	223,7mg	0,5%		
			4	60kg	9,5mg/l	399,0mg	0,9%		
			5	60kg	*2	—	—		
			6	75kg	11,6mg/l	609,0mg	1,4%		
			7	80kg	4,2mg/l	235,2mg	0,5%		
			8	67kg	6,6mg/l	309,5mg	0,7%		
			9	63kg	11,0mg/l	485,1mg	1,1%		
			10	70kg	24,1mg/l	1180,9mg	2,7%		
			11	56kg	10,3mg/l	402,8mg	0,9%		
			12	67kg	2,1mg/l	98,5mg	0,2%		
			Median:						
Sterillium® Lösung	Propan-2-ol (45%)	28.260mg	1	56kg	3,6mg/l	141,1mg	0,5%	—	—
			2	58kg	14,2mg/l	576,5mg	2,0%		
			3	68kg	5,4mg/l	257,0mg	0,9%		
			4	60kg	5,3mg/l	222,6mg	0,8%		
			5	60kg	*2	—	—		
			6	75kg	5,2mg/l	273,0mg	1,0%		
			7	80kg	4,2mg/l	235,2mg	0,8%		
			8	67kg	9,3mg/l	436,2mg	1,5%		
			9	63kg	10,5mg/l	463,1mg	1,6%		
			10	70kg	10,5mg/l	514,5mg	1,8%		
			11	56kg	53,9mg/l	2112,9mg	7,5%		
			12	67kg	6,6mg/l	309,5mg	1,1%		
			Median:						

*1 Berechnung nach Formel: Menge [mg] = KG [kg] × r × Serumspiegelanstieg [mg/l] (siehe Abschnitt 1.3.)

*2 kein sinnvolles Maximum für Auswertung verfügbar oder Proband nicht teilgenommen

Fortsetzung Tab.10

Präparat	Wirkstoff- gehalt	Wirkstoffmenge nach 20maliger Präparatan- wendung (je etwa 4ml)	Proband	Gewicht	maximaler Serumspiegel- anstieg	Berechnung: im Körper enthaltene Alkoholmenge * ¹	resorbierter Anteil des Wirkstoffes	AUC [mg/l×min]	resorbierter Anteil des Wirkstoffes (berechnet aus AUC)
Sterillium® Lösung	Propan-1-ol (30%)	19.320mg	1	56kg	5,7mg/l	223,4mg	1,2%	—	—
			2	58kg	21,8mg/l	885,1mg	4,6%		
			3	68kg	12,6mg/l	599,76mg	3,1%		
			4	60kg	10,5mg/l	441,0mg	2,3%		
			5	60kg	* ²	—	—		
			6	75kg	9,0mg/l	472,5mg	2,5%		
			7	80kg	9,2mg/l	515,2mg	2,7%		
			8	67kg	22,2mg/l	1041,2mg	5,4%		
			9	63kg	23,7mg/l	1045,2mg	5,4%		
			10	70kg	29,7mg/l	1455,3mg	7,5%		
			11	56kg	114,2mg/l	4476,6mg	23,2%		
			12	67kg	7,0mg/l	328,3mg	1,7%		
			Median:						

*1 Berechnung nach Formel: Menge [mg] = KG [kg] × r × Serumspiegelanstieg [mg/l] (siehe Abschnitt 1.3.)

*2 kein sinnvolles Maximum für Auswertung verfügbar oder Proband nicht teilgenommen

Tab.11: Kalkulation des resorbierten Anteils (%) der applizierten Menge bei chirurgischer Händedesinfektion

Präparat	Wirkstoff- gehalt	Wirkstoffmenge nach 10maliger Präparatan- wendung (je etwa 20ml)	Proband	Gewicht	maximaler Serumspiegel- anstieg	Berechnung: im Körper enthaltene Alkoholmenge * ¹	resorbierter Anteil des Wirkstoffes	AUC [mg/l×min]	resorbierter Anteil des Wirkstoffes (berechnet aus AUC)
Sterillium® Virugard	Ethanol (95%)	149.970mg	1	56kg	19,4mg/l	760,5mg	0,5%	—	—
			2	58kg	31,3mg/l	1262,7mg	0,8%		
			3	68kg	10,8mg/l	514,1mg	0,3%		
			4	60kg	34,4mg/l	1444,8mg	1,0%		
			5	60kg	29,0mg/l	1218,0mg	0,8%		
			6	75kg	25,6mg/l	1344,0mg	0,9%		
			7	80kg	11,0mg/l	616,0mg	0,4%		
			8	67kg	33,9mg/l	1589,9mg	1,1%		
			9	63kg	21,4mg/l	943,7mg	0,6%		
			10	70kg	18,4mg/l	901,6mg	0,6%		
			11	56kg	122,9mg/l	4817,7mg	3,2%		
			12	67kg	47,0mg/l	2204,3mg	1,5%		
			Median:						
Sterillium® Gel	Ethanol (85%)	134.180mg	1	56kg	45,9mg/l	1799,3mg	1,3%	—	—
			2	58kg	76,9mg/l	3122,1mg	2,3%		
			3	68kg	27,7mg/l	1318,5mg	1,0%		
			4	60kg	38,9mg/l	1633,8mg	1,2%		
			5	60kg	106,7mg/l	4481,4mg	3,3%		
			6	75kg	15,4mg/l	808,5mg	0,6%		
			7	80kg	50,8mg/l	2844,8mg	2,1%		
			8	67kg	70,1mg/l	3287,7mg	2,5%		
			9	63kg	19,0mg/l	864,4mg	0,6%		
			10	70kg	11,1mg/l	543,9mg	0,4%		
			11	56kg	480,0mg/l	18816,0mg	14,0%		
			12	67kg	* ²	—	—		
			Median:						

*1 Berechnung nach Formel: Menge [mg] = KG [kg] × r × Serumspiegelanstieg [mg/l] (siehe Abschnitt 1.3.)

*2 kein sinnvolles Maximum für Auswertung verfügbar oder Proband nicht teilgenommen

Fortsetzung Tab.11

Präparat	Wirkstoffgehalt	Wirkstoffmenge nach 10maliger Präparatanwendung (je etwa 20ml)	Proband	Gewicht	maximaler Serumspiegelanstieg	Berechnung: im Körper enthaltene Alkoholmenge *1	resorbierter Anteil des Wirkstoffes	AUC [mg/lxmin]	resorbierter Anteil des Wirkstoffes (berechnet aus AUC)	
Manorapid® Synergy	Ethanol (55%)	86.820mg	1	56kg	23,0mg/l	901,6mg	1,0%	—	—	
			2	58kg	13,7mg/l	556,2mg	0,6%			
			3	68kg	12,3mg/l	585,5mg	0,7%			
			4	60kg	11,3mg/l	474,6mg	0,6%			
			5	60kg	9,0mg/l	378,0mg	0,4%			
			6	75kg	8,0mg/l	420,0mg	0,5%			
			7	80kg	30,6mg/l	1713,6mg	2,0%			
			8	67kg	19,5mg/l	914,6mg	1,1%			
			9	63kg	*2 ¹	—	—			
			10	70kg	7,4mg/l	362,6mg	0,4%			
			11	56kg	162,7mg/l	6377,8mg	7,4%			
			12	67kg	6,0mg/l	281,4mg	0,3%			
	Median:							0,6%	468,0	0,5%
	Propan-1-ol (10%)	16.070mg	1	56kg	7,4mg/l	290,1mg	1,8%	—	—	
			2	58kg	5,2mg/l	211,1mg	1,3%			
			3	68kg	3,6mg/l	171,4mg	1,1%			
			4	60kg	3,6mg/l	151,2mg	0,9%			
			5	60kg	3,0mg/l	126,0mg	0,8%			
			6	75kg	2,2mg/l	115,5mg	0,7%			
			7	80kg	8,4mg/l	470,4mg	2,9%			
			8	67kg	5,2mg/l	243,9mg	1,5%			
			9	63kg	*2 ¹	—	—			
			10	70kg	1,8mg/l	88,2mg	0,6%			
11			56kg	50,9mg/l	1995,3mg	12,4%				
12			67kg	1,3mg/l	61,0mg	0,4%				
Median:							1,1%	143,0	0,9%	

*1 Berechnung nach Formel: Menge [mg] = KG [kg] × r × Serumspiegelanstieg [mg/l] (siehe Abschnitt 1.3.)

*2 kein sinnvolles Maximum für Auswertung verfügbar oder Proband nicht teilgenommen

Fortsetzung Tab.11

Präparat	Wirkstoff- gehalt	Wirkstoffmenge nach 10maliger Präparatan- wendung (je etwa 20ml)	Proband	Gewicht	maximaler Serumspiegel- anstieg	Berechnung: im Körper enthaltene Alkoholmenge *1	resorbierter Anteil des Wirkstoffes	AUC [mg/lxmin]	resorbierter Anteil des Wirkstoffes (berechnet aus AUC)
Poly-Alcohol Hände- antisepticum®	Propan-2-ol (70g%)	109.900mg	1	56kg	*2	—	—	—	—
			2	58kg	8,7mg/l	353,2mg	0,3%		
			3	68kg	5,7mg/l	271,3mg	0,3%		
			4	60kg	13,1mg/l	550,2mg	0,5%		
			5	60kg	15,9mg/l	667,8mg	0,6%		
			6	75kg	11,0mg/l	577,5mg	0,5%		
			7	80kg	5,5mg/l	308,0mg	0,3%		
			8	67kg	18,6mg/l	872,3mg	0,8%		
			9	63kg	7,7mg/l	339,6mg	0,3%		
			10	70kg	10,1mg/l	494,9mg	0,5%		
			11	56kg	61,4mg/l	2406,9mg	2,2%		
			12	67kg	8,3mg/l	389,3mg	0,4%		
			Median:						
Sterillium® Lösung	Propan-2-ol (45%)	70.650mg	1	56kg	12,8mg/l	501,8mg	0,7%	—	—
			2	58kg	27,2mg/l	1104,3mg	1,6%		
			3	68kg	13,4mg/l	637,8mg	0,9%		
			4	60kg	10,4mg/l	436,8mg	0,6%		
			5	60kg	19,8mg/l	831,6mg	1,2%		
			6	75kg	5,0mg/l	262,5mg	0,4%		
			7	80kg	17,6mg/l	985,6mg	1,4%		
			8	67kg	12,4mg/l	581,6mg	0,8%		
			9	63kg	12,6mg/l	555,7mg	0,8%		
			10	70kg	6,8mg/l	333,2mg	0,5%		
			11	56kg	103,9mg/l	4072,9mg	5,8%		
			12	67kg	3,5mg/l	164,2mg	0,2%		
			Median:						

*1 Berechnung nach Formel: Menge [mg] = KG [kg] × r × Serumspiegelanstieg [mg/l] (siehe Abschnitt 1.3.)

*2 kein sinnvolles Maximum für Auswertung verfügbar oder Proband nicht teilgenommen

Fortsetzung Tab.11

Präparat	Wirkstoff- gehalt	Wirkstoffmenge nach 10maliger Präparatan- wendung (je etwa 20ml)	Proband	Gewicht	maximaler Serumspiegel- anstieg	Berechnung: im Körper enthaltene Alkoholmenge * ¹	resorbierter Anteil des Wirkstoffes	AUC [mg/l×min]	resorbierter Anteil des Wirkstoffes (berechnet aus AUC)
Sterillium® Lösung	Propan-1-ol (30%)	48.300mg	1	56kg	22,7mg/l	889,8mg	1,8%	—	—
			2	58kg	39,7mg/l	1611,8mg	3,3%		
			3	68kg	18,2mg/l	866,3mg	1,8%		
			4	60kg	26,0mg/l	1092,0mg	2,3%		
			5	60kg	43,1mg/l	1810,2mg	3,8%		
			6	75kg	10,0mg/l	525,0mg	1,1%		
			7	80kg	24,3mg/l	1360,8mg	2,8%		
			8	67kg	19,2mg/l	900,5mg	1,9%		
			9	63kg	23,7mg/l	1045,2mg	2,2%		
			10	70kg	10,4mg/l	509,6mg	1,1%		
			11	56kg	198,4mg/l	7777,3mg	16,1%		
			12	67kg	6,7mg/l	314,2mg	0,7%		
Median:							2,1%	788,8	1,6%

*1 Berechnung nach Formel: Menge [mg] = KG [kg] × r × Serumspiegelanstieg [mg/l] (siehe Abschnitt 1.3.)

*2 kein sinnvolles Maximum für Auswertung verfügbar oder Proband nicht teilgenommen

Anhand der Berechnungen in Tabelle 10 und 11 kann man erkennen, daß es nur eingeschränkt möglich ist, für den Einzelfall einheitliche Aussagen zum Grad der Resorption an der Hautbarriere zu treffen. Betrachtet man nur die Ergebnisse aus der Berechnung der AUC, bleiben die interindividuellen Differenzen verborgen (Grundlage für die Berechnung der AUC sind die medianen Blutalkoholwerte).

Wegen der starken intra- und interindividuellen Schwankungen kann man kaum im Voraus angeben, zu wieviel Prozent eine dermal applizierte Substanz in den Organismus aufgenommen werden wird. An einigen Versuchstagen wie zum Beispiel bei der hygienischen Händedesinfektion mit Sterillium® Lösung oder der chirurgischen Händedesinfektion mit Sterillium® Gel schwankt der errechnete Grad der Resorption zwischen 1,2% und 23,2% (Faktor 19, für Propan-1-ol in Sterillium® Lösung, hygienische Händedesinfektion) oder gar zwischen 0,4% und 14,0% (Faktor 35) bezüglich des Ethanol bei Verwendung von Sterillium® Gel zur chirurgischen Händedesinfektion.

Einzelne zusammenfassende Aussagen können jedoch getroffen werden, und zwar, daß von auf die Haut aufgetragenen niederen Alkoholen (Ethanol, Propan-1-ol oder Propan-2-ol) mindestens 0,2% der applizierten Menge resorbiert werden, daß aber in der Mehrzahl der Fälle eine Rate von 5% dabei nicht übertroffen wird, und daß selbst im ungünstigsten Fall nicht mehr als $\frac{1}{4}$ der dermal aufgetragenen Menge in den Organismus übergehen wird. Zwischen den einzelnen Alkoholen können keine deutlichen Unterschiede in den Resorptionsraten festgestellt werden.

Ein Methodenvergleich zwischen der Berechnung der Substanzmenge im Organismus zum einen mit der in Abschnitt 1.3. vorgestellten Formel und zum anderen mittels der Bestimmung der AUC zeigt gute Übereinstimmung. In den Tabellen 10 und 11 ist zum besseren Vergleich für die Einzelergebnisse jedes Probanden (berechnet mit der vorgestellten Formel) auch der Median bestimmt worden.

Vergleich zwischen den Ergebnissen der hygienischen und chirurgischen Händedesinfektion

Mit Ausnahme der Ergebnisse bei Verwendung von Sterillium® Virugard fällt beim Vergleich zwischen hygienischer und chirurgischer Händedesinfektion auf, daß die Medianwerte und die Maximalwerte bei der chirurgischen Händedesinfektion höher liegen (Tab.12). Dieses Ergebnis ist wegen der größeren verwendeten Desinfektionsmittelmengen plausibel.

Zieht man in Betracht, daß bei der chirurgischen Händedesinfektion pro Anwendung etwa viermal soviel des Händedesinfektionsmittels verwendet wird wie bei der hygienischen

Händedesinfektion, fällt der Unterschied in den erreichten Median- und Maximalwerten nur mäßig aus. Ein Grund hierfür könnte sein, daß das Intervall zwischen den einzelnen Anwendungen der Präparate bei der chirurgischen Händedesinfektion mit 5 min deutlich länger ist als bei der hygienischen Händedesinfektion (1 min). Wegen der damit längeren Möglichkeit für Verteilung im Organismus, Metabolisierung und Ausscheidung fällt somit die Summation der Blutalkoholwerte aus den Einzelanwendungen der Desinfektionsmittel geringfügiger aus. Man kann zum Vergleich auch den Schwerpunkt auf die insgesamt am Versuchstag applizierte Desinfektionsmittelmenge legen. Nach 20maliger hygienischer Händedesinfektion sind etwa 60-100 ml, nach 10-maliger chirurgischer Händedesinfektion etwa die 2,5fache Menge (150-250 ml) Desinfektionsmittel aufgetragen worden. Dies entspricht annähernd dem Ausmaß der Erhöhung der Werte bei der chirurgischen Händedesinfektion gegenüber der hygienischen Händedesinfektion.

Tab.12: Vergleich der erreichten medianen und maximalen Blutalkoholkonzentrationen zwischen hygienischer und chirurgischer Händedesinfektion

Präparat	Substanz / Gehalt	erreichte Konzentrationen im Blut bei hygienischer Händedesinfektion		erreichte Konzentrationen im Blut bei chirurgischer Händedesinfektion	
		Median	Maximum	Median	Maximum
Sterillium® Virugard	Ethanol (95%)	Median	20,90mg/l	Median	17,51mg/l
		Maximum	44,60mg/l	Maximum	122,90mg/l
Sterillium® Gel	Ethanol (85%)	Median	11,45mg/l	Median	30,09mg/l
		Maximum	35,80mg/l	Maximum	480,00mg/l
Manorapid Synergy®	Ethanol (55%)	Median	6,90mg/l	Median	8,78mg/l
		Maximum	20,90mg/l	Maximum	163,30mg/l
	Propan-1-ol (10%)	Median	2,10mg/l	Median	3,17mg/l
		Maximum	6,50mg/l	Maximum	50,90mg/l
Poly-Alcohol Händedesinfektionsmittel®	Propan-2-ol (70g%)	Median	5,30mg/l	Median	5,82mg/l
		Maximum	24,10mg/l	Maximum	61,40mg/l
Sterillium® Lösung	Propan-2-ol (45%)	Median	4,85mg/l	Median	10,01mg/l
		Maximum	53,93mg/l	Maximum	104,00mg/l
	Propan-1-ol (30%)	Median	9,16mg/l	Median	17,99mg/l
		Maximum	114,30mg/l	Maximum	198,40mg/l

Vergleicht man die Resorptionsraten zwischen hygienischer und chirurgischer Händedesinfektion (Tab.13) in Bezug auf die applizierte Menge, fällt kein eindeutiger Unterschied auf. Allenfalls kann man eine tendenziell höhere Resorptionsrate bei hygienischer Händedesinfektion, das heißt bei Verwendung geringerer Mengen vermuten. Dies spräche gegen

die Überlegungen, daß beim Auftragen größerer Mengen der Konzentrationsgradient höher ist, und dadurch die Resorption positiv beeinflusst wird. Ebenso widerspricht eine geringere Resorptionsrate bei Verwendung größerer Mengen den Befunden von Scheuplein (1973), wonach Ethanol und in geringem Maße auch Propanol auf die Membran alterierende Effekte ausüben, so daß die eigene Resorption begünstigt wird.

Tab.13: Vergleich der errechneten medianen Resorptionsraten zwischen hygienischer und chirurgischer Händedesinfektion

Präparat	Substanz	mediane Resorptionsrate bei Verwendung von etwa 4ml des Präparates zur hygienischen Händedesinfektion	mediane Resorptionsrate bei Verwendung von etwa 20ml des Präparates zur chirurgischen Händedesinfektion
Sterillium® Virugard	Ethanol	2,6%	0,8%
Sterillium® Gel	Ethanol	1,3%	1,3%
Manorapid Synergy®	Ethanol	1,1%	0,6%
	Propan-1-ol	2,4%	1,1%
Poly-Alcohol Händedesinfektant®	Propan-2-ol	0,7%	0,5%
Sterillium® Lösung	Propan-2-ol	1,1%	0,8%
	Propan-1-ol	3,1%	2,1%

Präparat-abhängige Unterschiede in der Resorption der einzelnen Substanzen

Es fällt nicht leicht, die verschiedenen Substanzen in ihren Ergebnissen untereinander zu vergleichen, da ja absichtlich für die Untersuchungen Präparate verwendet wurden, die sich in ihrem Wirkstoffgehalt deutlich unterscheiden. Möchte man die erhobenen Daten in Bezug auf einzelne Alkohole in den Präparaten vergleichen, muß man immer die absolut verwendeten Wirkstoffmengen zur erreichten Blutkonzentration in Relation setzen. Hierfür bietet sich zunächst der Vergleich der Resorptionsraten an (Tab.13). Dabei fällt auf, daß diese, bezogen auf einen Wirkstoff in verschiedenen Präparaten, zwar geringfügig variieren, aber keine eindeutige Tendenz erkennen lassen. Somit können keine Aussagen derart, daß die Resorptionsrate durch einen prozentual höheren Wirkstoffgehalt begünstigt oder eingeschränkt wird, getroffen werden.

Da sich die Resorptionsraten mit steigender Wirkstoffkonzentration im Präparat scheinbar nicht verändern, kann man erwarten, daß ein Alkohol, der in einem anderen Präparat anteilig höher enthalten ist, somit in größerer Menge auf die Haut aufgetragen wird, auch zu einer höheren Blutalkoholkonzentration führt (analog den Überlegungen zur hygienischen und chirurgischen Händedesinfektion). Diese Überlegung trifft zu für Propan-1-ol, der in Sterillium[®] Lösung in höherer Konzentration als im Manorapid Synergy[®] enthalten ist und sowohl bei der hygienischen als auch bei der chirurgischen Händedesinfektion höhere mediane Blutkonzentrationen nach Anwendung von Sterillium[®] Lösung erreicht. Für Propan-2-ol trifft dies nur bei der hygienischen Händedesinfektion zu. Bei der chirurgischen Händedesinfektion wurden nach Verwendung von Sterillium[®] Lösung, obwohl Propan-2-ol hier zu einem geringeren Anteil enthalten ist, höhere Konzentrationen gemessen als nach Poly-Alcohol Händedesinfektionsmittel[®]. Ethanol ist in drei Präparaten mit fallenden Konzentrationen in der Reihenfolge Sterillium[®] Virugard, Sterillium[®] Gel und Manorapid Synergy[®] enthalten. Dementsprechend sind auch die erreichten Blutkonzentrationen bei der hygienischen Händedesinfektion, nicht aber bei der chirurgischen Desinfektion gemessen worden. Hier erzielte Sterillium[®] Gel die höchsten Ethanolkonzentrationen, gefolgt von Sterillium[®] Virugard und zuletzt von Manorapid Synergy[®]. Die Gründe für die Abweichungen von der erdachten Reihenfolge sind sicherlich vielfältig, zum einen spielt wieder die Schwankungsbreite der Ergebnisse innerhalb der Probanden eine Rolle, zum anderen können nie an zwei Versuchstagen absolut übereinstimmende Versuchsbedingungen hergestellt werden (Bsp. Ausmaß der Mikroläsionen). Schließlich können bei Alkoholmischungen die Alkohole selbst die Resorption beeinflussen.

Führt man diese Gedanken weiter, müßten die Mischpräparate, die mehrere Wirkstoffe in niederen Konzentrationen enthalten, die deutlich niedrigeren gemessenen Blutkonzentrationen verursachen. Nur Ethanol und Propan-2-ol sind von uns sowohl im Mono- als auch im Mischpräparat getestet worden, dabei bestätigten sich die Überlegungen nur beim Ethanol.

2.4. Schlußfolgerung und weiterführende Gedanken

Die alkoholischen Wirkstoffe Ethanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol in den von uns getesteten Handelspräparaten für die hygienische und chirurgische Händedesinfektion werden bei standardisierter und sachgerechter Anwendung dermal resorbiert. Dies geschieht mit überraschender Deutlichkeit, ohne zeitliche Verzögerung und in einem beachtenswerten Ausmaß. Dabei bleibt aber der Sicherheitsabstand zu Blutkonzentrationen, die eine toxische Gefährdung darstellen, groß. Die in Einzelfällen aufgetretenen maximalen Spitzenspiegel liegen um das etwa 10-Fache niedriger als durch akzidentelle Aufnahme bekannte untere Grenzwerte toxischer Blutspiegel. Vermutlich ist von den maximalen Konzentrationen, solange diese wie in unserer Konstellation bei der hygienischen und chirurgischen Händedesinfektion nur vereinzelt und kurzzeitig auftreten, keine gesundheitliche Schädigung zu erwarten, eine zentralnervöse Beeinflussung erscheint aber in Extremsituationen möglich.

Die im Median aller Probanden nach Händedesinfektion auftretenden Blutalkoholkonzentrationen sind nochmals etwa um den Faktor 10 kleiner als die maximalen Spitzenwerte. Somit ist das toxische Potential gering, ein gesundheitliches Risiko ist auch bei häufiger beruflicher Anwendung nicht anzunehmen.

Für Personen, die aus verschiedenen Gründen jeglichen Alkoholkonsum ablehnen, für schwangere oder stillende Frauen, für Personen, die trotz makroskopisch sichtbaren Läsionen an Hand und Arm dennoch am Berufsleben teilnehmen und somit die Händedesinfektion durchführen, für suchtkranke Menschen, die eine Alkoholaufnahme meiden und für Früh- und Neugeborene sollte diese Einschätzung jedoch überdacht und überprüft werden. Im Zweifelsfall ist bei anzunehmender höherer Empfindlichkeit des Anwenders oder des Patienten auf Grund der geringeren Toxizität Ethanol-basierten Präparaten anstelle von Propan-1-ol- oder Propan-2-ol-enthaltenden Substanzen der Vorzug zu geben. Bei erwartungsgemäß hoher Exposition ist eine Aufklärung der Anwender unter Gegenüberstellung von Risiko und Nutzen der alkoholischen Händedesinfektion zu empfehlen.

Um die mit dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse zu erweitern, wäre eine ähnlich konzipierte Studie unter Einbeziehung eines größeren und heterogeneren Probandenkollektivs sinnvoll, um die Variabilität der Anwender genauer berücksichtigen zu können. Gedacht werden könnte hierbei an Probanden, die wegen kleiner, aber makroskopisch sichtbarer Läsionen an der Studie teilnehmen, an Personen aus allen Altersgruppen, um die Rolle des Hautalters zu berücksichtigen. Eine weitere Gruppe könnte, um die chirurgische Händedesinfektion noch

praxisnaher zu simulieren, die Haut im anwendungsfreien Intervall mit chirurgischen Handschuhen okkludieren. Ebenfalls sollten die Teilnehmer verschiedenen ethnischen Gruppen angehören, um eventuell genetisch bedingte Besonderheiten in der hepatischen Enzymausstattung und somit im Stoffwechsel der verwendeten Alkohole zu berücksichtigen.

Weiterhin wäre es wünschenswert, genauer den Einfluß von Blutkonzentrationen an Ethanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol sowie derer Metaboliten in einer den physiologischen Bereich überschreitenden Größenordnung der hier ermittelten Medianwerte auf die menschliche Gesundheit abzugrenzen, und somit eventuell deren Unbedenklichkeit herauszustellen, vorallem wenn diese Konzentrationen durch berufliche Exposition gehäuft und ggf. längeranhaltend auftreten. Somit könnte eventuell Bedenken gegen die alkoholische Händedesinfektion gezielt entgegengetreten werden.

3. Zusammenfassung

Die Händedesinfektion ist ein probates, keimzahlreduzierendes Verfahren, daß im Gesundheitswesen die Übertragung von nosokomialen Infektionen per Handkontakt minimiert, oder auch an Positionen, an denen keimarmes Arbeiten gefragt ist, die Hand als Instrument erst brauchbar macht. Eine große Anzahl von im medizinischen Bereich tätigen Personen nutzt Händedesinfektionsmittel, so daß sichergestellt sein muß, daß durch das zuverlässige, tägliche Auftragen von entsprechenden Präparaten auf die Haut kein gesundheitliches Risiko für den Anwender entsteht. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, inwiefern bei der Durchführung der im europäisch-sprachigen Raum üblichen alkoholischen Händedesinfektion die Möglichkeit einer dermalen Resorption der Hauptwirkstoffe Ethanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol besteht, und ob bei einer Permeation durch die Haut ein gesundheitliches Risiko zu erwarten ist.

Die Recherche in der internationalen Literatur bezüglich Resorptionsvorgängen an der Haut, insbesondere von niederen Alkoholen, führte zu dem Ergebnis, daß das Hautorgan keine Barriere darstellt, sondern eine wichtige Rolle im Stofftransport von der Außenwelt in den Organismus spielt. Eine Reihe experimenteller in-vitro Arbeiten haben sich mit der dermalen Resorption von Alkoholen beschäftigt, es sind aber nur wenige realitätsnahe in-vivo Untersuchungen zur Resorption der Wirkstoffe aus alkoholischen Desinfektionsmitteln bzw. antiseptischen Lösungen durchgeführt worden. Sowohl in-vitro als auch in-vivo Untersuchungen sind zu dem Ergebnis gekommen, daß die Haut Alkohole resorbieren kann. In welchem zeitlichen Rahmen dies bei der Verwendung alkoholischer Händedesinfektionsmittel geschieht, in welchem Ausmaß und wieviel der applizierten Substanz resorbiert wird, ob von den resorbierten Alkoholen in der Folge ein gesundheitlicher Schaden zu erwarten ist, diese Fragen sind bisher nicht explizit geklärt worden.

Deswegen haben wir uns entschieden, in einer Studie mit 12 Probanden und fünf verschiedenen alkoholischen Händedesinfektionsmitteln die Bedingungen der hygienischen und der chirurgischen Händedesinfektion zu simulieren, um anschließend mit geeigneten Blutuntersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten die Resorption und den Metabolismus der Alkohole Ethanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol, insbesondere das Ausmaß und den zeitlichen Verlauf über einen Zeitraum bis zu 120 min, darzustellen.

Bei jedem Probanden und für alle fünf Präparate ist sowohl bei der hygienischen als auch bei der chirurgischen Händedesinfektion die Resorption der alkoholischen Wirkstoffe Ethanol, Propan-

1-ol und Propan-2-ol reproduzierbar gezeigt worden. Nachdem die Permeation unvermittelt nach Applikation der Substanzen eingesetzt hat, treten die Spitzenkonzentrationen jeweils innerhalb von 90 bzw. 120 min auf. Eine Rückkehr zu den Ausgangswerten wird jedoch im Beobachtungsintervall nicht erreicht. Die median erreichten Ethanolkonzentrationen betragen für die hygienische Händedesinfektion mit Sterillium[®] Virugard 20,9 mg/l, mit Sterillium[®] Gel 11,5 mg/l und mit Manorapid Synergy[®] 6,9 mg/l. Für die chirurgische Händedesinfektion liegen diese Werte mit Sterillium[®] Virugard bei 17,5 mg/l, mit Sterillium[®] Gel bei 30,1 mg/l und mit Manorapid Synergy[®] bei 8,8 mg/l. Propan-1-ol erreicht bei der hygienischen Händedesinfektion Medianwerte von 6,5 mg/l bei Verwendung von Manorapid Synergy[®] und 9,2 mg/l bei Anwendung von Sterillium[®] Lösung. Bei der chirurgischen Händedesinfektion erreicht Propan-1-ol mediane Konzentrationen von 3,2 mg/l (Manorapid Synergy[®]) bzw. 18,0 mg/l (Sterillium[®] Lösung). Die medianen Propan-2-ol-Konzentrationen erreichen bei der hygienischen Händedesinfektion Konzentrationen von 5,3 mg/l mit Poly-Alcohol Händedesinfektionsmittel[®] und 4,9 mg/l mit Sterillium[®] Lösung. Bei der chirurgischen Händedesinfektionen liegen die Propan-2-ol-Werte bei 5,8 mg/l für Poly-Alcohol Händedesinfektionsmittel[®] und bei 10,0 mg/l für Sterillium[®] Lösung. Dabei ist anteilig in keinem der Fälle mehr als $\frac{1}{4}$ der auf die Haut aufgetragenen Alkoholmenge resorbiert worden.

Die von uns jeweils vor Händedesinfektion erhobenen Ausgangswerte für Ethanol, Propan-1-ol und Propan-2-ol und derer Abbauprodukte haben im Vergleich mit den Daten anderen Autoren gute Übereinstimmung gezeigt. Für Ethanol haben wir einen Bereich endogener Konzentrationen von 0,05-2,0 mg/l ermittelt und für Propan-2-ol von 0,07-0,5 mg/l. Bei Propan-1-ol dagegen konnten wir keine physiologischen Konzentrationen bestimmen.

Im Ergebnis eines Risk Assessment läßt sich schlußfolgern, daß bei bedachtem Einsatz alkoholischer Händedesinfektionsmittel zu keinem Zeitpunkt eine toxische Gefährdung besteht und die Gefahr gesundheitlicher Schäden bei vorschriftsmäßiger Anwendung durch den gesunden Nutzer gering ist.

4. Literatur

Abshagen U (1970): Eliminationskinetik und Stoffwechsel von 2-Propanol im Vergleich mit anderen aliphatischen Alkoholen von C1 bis C5. Med.Dissertation, Universität Würzburg.

Behl CR, Barrett M (1981): Hydration and percutaneous absorption II: Influence of hydration on water and alkanol permeation through swiss mouse skin; comparison with hairless mouse. J Pharm Sci 70(11): 1212-1215.

Bernig T (1998): Vergleich der Hautverträglichkeit von sechs ausgewählten alkoholischen Händedesinfektionsmitteln im klinischen Doppelblindversuch anhand der subjektiven Akzeptanz und der Bestimmung objektiver Hautparameter. Med.Dissertation, Universität Greifswald.

Bilzer N, Penners BM (1985a): Zur Frage der Abbau- und Ausscheidungsgeschwindigkeit der Begleitstoffe Propanol-1 und Isobutanol nach Genuß von Whisky der Marke "Chivas Regal". Blutalkohol 22: 140-145.

Bilzer N, Penners BM ,Grüner O (1985b): Untersuchungen über den Konzentrationsverlauf der Begleitstoffe Propanol-1 und Isobutanol im Blut nach Genuß von Übersee-Rum ("Captain Morgan"). Blutalkohol 22: 146-151.

Bilzer N, Schmutte P, Jehs M, Penners BM (1990): Kinetik aliphatischer Alkohole (Methanol, Propanol-1 und Isobutanol) bei Anwesenheit von Äthanol im menschlichen Körper. Blutalkohol 27(6): 385-409.

Blank IH (1964): Penetration of low-molecular-weight alcohols into skin I. Effect of concentration of alcohol and type of vehicle. J Invest Dermatol 43: 415-420.

Bonte W (1987): Begleitstoffe alkoholischer Getränke: Biogenese, Vorkommen, Pharmakologie, Physiologie und Begutachtung. Schmidt-Römhild, Lübeck.

Boyce JM, Pittet D (2002): Guideline for hand hygiene in health-care settings: Recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA hand hygiene task force. Infect Control Hosp Epidemiol 23 (suppl 12): 1-40.

Bronaugh RL, Stewart RF (1985): Methods for in vitro percutaneous absorption studies V: Permeation through damaged skin. J Pharm Sci 74(10): 1062-1066.

Buddecke E (1994a): Biotransformationsreaktionen. In: Buddecke E (Hrsg): Grundriß der Biochemie für Studierende der Medizin, Zahnmedizin und Naturwissenschaften. 9.Aufl., de Gruyter, Berlin, New York, 454-458.

Buddecke E (1994b): Entstehung und Abbau von Ketonkörpern. In: Buddecke E (Hrsg): Grundriß der Biochemie für Studierende der Medizin, Zahnmedizin und Naturwissenschaften. 9.Aufl., de Gruyter, Berlin, New York, 207-209.

Chalker J (2000): Antiseptic Drugs and Disinfectants. In: Dukes MNG, Aronson JK (Hrsg): Meyler's Side Effect of Drugs. 14.Aufl., Elsevier Science B.V., Amsterdam, Lausanne, New York, 754-784.

Conrad C (1993): Die hygienische Händedesinfektion. Dtsch Krankenpflegez 7: 495-497.

Daniel DR, McAnalley BH, Garriott JC (1981): Isopropyl alcohol metabolism after acute intoxication in humans. J Anal Toxicol 5: 110-112.

Davis PL, Dal Cortivo LA, Maturo J (1984): Endogenous isopropanol: Forensic and biochemical implications. J Anal Toxicol 8: 209-212

Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, Pfaller MA, Houston AK, Annis L, Li N, Wenzel RP (1992): Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. N Engl J Med 327(2): 88-93.

Felby S, Nielsen E (1995): Congener production in blood samples during preparation and storage. Blutalkohol 32: 50-58.

Garrison RF (1953): Acute poisoning from use of isopropyl alcohol in tepid sponging. JAMA 152(4): 317-318.

Geffers C, Gastmeier P, Rüdén H (2002): Nosokomiale Infektionen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 8. Robert Koch-Institut Berlin in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt

Gopal Rao G, Jeanes A, Osman M, Aylott C, Green J (2002): Marketing hand hygiene in hospitals - a case study. J Hosp Infect 50(1): 42-47.

Grove GL, Zerweck CR, Heilmann JM, Pyrek JD (2001): Methods for evaluating changes in skin condition due to the effects of antimicrobial hand cleansers: Two studies comparing a new waterless chlorhexidine gluconate/ethanol-emollient antiseptic preparation with a conventional water-applied product. *Am J Infect Control* 29(6): 361-369.

Harke HP (1989): Octenidindihydrochlorid, Eigenschaften eines neuen antimikrobiellen Wirkstoffes. *Zbl Hyg* 188: 188-193.

Hartmann SR, Pietsch H, Sauermann G, Neubert R (1994): Untersuchungen zur Hautverträglichkeit von alkoholischen Händedesinfektionsmitteln. *Dermatosen* 42: 241-245.

Heeg P, Rehn D, Bayer U (1987): Alkohole. In: Weuffen W, Berencsi G, Gröschel D, Kemter B, Kramer A, Krasilnikow AP (Hrsg): *Handbuch der Antiseptik Bd II/3 Antibakterielle, antifungielle und antivirale Antiseptik - ausgewählte Wirkstoffe*. Hrsg. Kramer A, Weuffen W, Krasilnikow AP, Gröschel D, Bulka E, Rehn D, Volk und Gesundheit, Berlin, 215-245.

Iffland R, Balling P, Oehmichen M, Lieder F, Norpoth T (1989): Methanol, Isopropanol, n-Propanol - endogene Bildung unter Äthanoleinfluß? *Blutalkohol* 26: 87-97.

Jones RD, Jampani H, Mulberry G, Rizer RL (2000): Moisturizing alcohol hand gels for surgical hand preparation. *AORN J* 71(3): 584-578, 589-590, 592-599.

Kampf G, Hofer M, Wendt C (1999): Efficacy of hand disinfectants against vancomycin-resistant enterococci in vitro. *J Hosp Infect* 42(2): 143-150.

Karabey S, Ay P, Derbentli S, Nakipoglu Y, Esen F (2002): Handwashing frequencies in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 50: 36-41.

Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut (2000): *Händehygiene*. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 43(3): 230-233.

Kramer A, Mersch-Sundermann V, Gerdes H, Pitten FA, Tronnier H (2002): Toxikologische Bewertung für die Händedesinfektion relevanter antimikrobieller Wirkstoffe. In: Kampf G (Hrsg): Hände-Hygiene im Gesundheitswesen. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 105-174.

Kunsch K, Kunsch S (2000): Der Mensch in Zahlen. 2.Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin.

Larson E (1985): Handwashing and skin physiologic and bacteriologic aspects. *Infect Control* 6(1): 14-23.

Larson E (1988): A causal link between handwashing and risk of infection? Examination of the evidence. *Infect Control Hosp Epidemiol* 9(1): 28-36.

Larson EL, Silberger M, Jakob K, Whittier S, Lai L, Della Latta P, Saiman L (2000): Assessment of alternative hand hygiene regimens to improve skin health among neonatal intensive care unit nurses. *Heart Lung* 29: 136-142.

Larson EL, Aiello AE, Jakob K, Whittier S, Lai L, Della Latta P, Saiman L (2001a): Assessment of two hand hygiene regimens for intensive care unit personnel. *Crit Care Med* 29(5): 944-951.

Larson EL, Aiello AE, Heilman JM, Lyle CT, Cronquist A, Stahl JB, Della-Latta P (2001b): Comparison of different regimens for surgical hand preparation. *AORN J* 73(2): 412-432.

Leeper SC, Almatari AL, Ingram JD, Ferslew KE (2000): Topical absorption of isopropyl alcohol induced cardiac and neurologic deficits in an adult female with intact skin. *Vet Hum Toxicol* 42(1): 15-17.

McFadden SW, Haddow JE (1969): Coma produced by topical application of isopropanol. *Pediatrics* 43: 622-623.

Meyer F, Ziegenmeyer J (1975): Resorptionsmöglichkeiten der Haut. *J Soc Cosmet Chem* 26: 93-104.

Mulberry G, Snyder AT, Heilman J, Pyrek J, Stahl J (2001): Evaluation of a waterless, scrubless chlorhexidin gluconate / ethanol surgical scrub for antimicrobial efficacy. *Am J Infect Control* 29(6): 377-382.

NIOSH (1982): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Bd 2, Cincinnati, Ohio.

Okano M, Nomura M, Hata S, Okada N, Sato K, Kitano Y, Tashiro M, Yoshimoto Y, Hama R, Aoki T (1989): Anaphylactic symptoms due to chlorhexidine gluconate. *Arch Dermatol* 125: 50-52.

Peek GJP, Keating JW, Ward RJ, Peters TJ (1989): Alcohol swabs and venepuncture. *Lancet North Am Ed* 17: 1388.

Peschel O, Bauer MF, Gilg T, Meyer LV (1992): Veränderung von Begleitstoffanalysen durch percutane Resorption propanolhaltiger Antiseptika. *Blutalkohol* 29: 172-184.

Petkovits T, Bohn G, Brinkmann B (1989): Rechtsmedizinische und toxikologische Aspekte bei Propanol-2-Intoxikationen. *Z Rechtsmed* 102: 69-75.

Petrides PE (1997): Ernährung. In: Löffler G, Petrides PE (Hrsg): *Biochemie und Pathobiochemie*. 5.Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 707-728.

Pohl KD, Schmidle T (1973): Serumkonzentrationen und Leistungsänderungen nach Inhalation von elf technisch häufig verwandten organischen Lösungsmitteln. *Blutalkohol* 10: 95-120.

Ritschel WA, Hussain AS (1988): The principles of permeation of substances across the skin. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 10(1): 39-56.

Rohen JW, Lütjen-Drecoll E (1996): *Funktionelle Histologie*. 3.Aufl., Schattauer, Stuttgart, NewYork.

Römhild W, Krause D, Bartels H, Wittig H (1998): Begleitstoffanalyse mittels "Headspace"-GC/MS. *Blutalkohol* 35: 10-18.

Rotter M, Koller W, Wewalka G (1980): Povidone-iodine and chlorhexidine gluconate-containing detergents for disinfection of hands. *J Hosp Infect* 1: 149-158.

Rotter ML, Koller W, Neumann R (1991): The influence of cosmetic additives on the acceptability of alcohol-based hand disinfectants. *J Hosp Infect* 18(suppl B): 57-63.

Rotter ML (1996a): Hand Washing and Hand Disinfection. In: Mayhall CG (Hrsg): *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1052-1068.

- Rotter ML (1996b): Verfahren zur Händedhygiene in deutschsprachigen Ländern. Zentralbl Hyg Umweltmed 199: 334-349.
- Rotter ML, Simpson RA, Koller W (1998): Surgical hand disinfection with alcohols at various concentrations: Parallel experiments using the new proposed european standard method. Infect Control Hosp Epidemiol 19(10): 778-781.
- Rotter ML (1999): Hand Washing, Hand Disinfection and Skin Disinfection. In: Wenzel RP (Hrsg): Prevention and Control of Nosocomial Infections. 3.Aufl. Williams & Wilkins, Baltimore, 691-709.
- Rotter ML, Koller W (2001): Desinfektion. In: Kramer A, Heeg P, Botzenhart K (Hrsg): Krankenhaus- und Praxishygiene. Urban & Fischer, München, Jena, 219-242.
- Rowe VK, Wolf MA (1963): Ketones. In: Fassett DW, Irish DD (Hrsg): Industrial Hygiene and Toxicology - Vol.II Toxicology. 2.Aufl., John Wiley & Sons, New York, London, 1719-1770.
- Rudolf M, Kampf G (2002): Wirkstoffe. In: Kampf G (Hrsg): Hände-Hygiene im Gesundheitswesen. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 71-104.
- Sauermann G, Proske O, Keyhani R, Leneveu MC, Pietsch H, Rohde B (1995): Hautverträglichkeit von Sterillium und Hibiscrub in einer klinischen Vergleichsstudie. Hyg Med 20(4): 184-189.
- Scheuplein RJ (1965): Mechanism of percutaneous adsorption I. Routes of penetration and the influence of solubility. J Invest Dermatol 45(5): 334-346.
- Scheuplein RJ (1967): Mechanism of percutaneous absorption II. Transient diffusion and the relative importance of various routes of skin penetration. J Invest Dermatol 48(1): 79-88.
- Scheuplein RJ, Blank IH (1973): Mechanism of percutaneous absorption IV. Penetration of nonelectrolytes (alcohols) from aqueous solutions and from pure liquids. J Invest Dermatol 60(5): 286-296.
- Senz EH, Goldfarb DL (1958): Coma in a child following use of isopropyl alcohol in sponging. J Pediatr 53: 322-323.
- Slauter RW, Coleman DP, Gaudette NF, McKee RH, Masten LW, Gardiner TH, Strother DE, Tyler TR, Jeffcoat AR (1994): Disposition and pharmacokinetics of isopropanol in F-344 rats and B6C3F1 mice. Fundam Appl Toxicol 23: 407-420.

Thews G (1993): Lungenatmung. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg): Physiologie des Menschen. 25.Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 574-610.

Tiess D (1986): Endogenes Isopropanol (Propan-2-ol). Gegenwärtiger Erkenntnisstand und forensisch-toxikologische Bedeutung (Kurzmitteilung). Kriminalistik 63(64): 160-162.

Treon JF (1963): The Alcohols. In: Fassett DW, Irish DD (Hrsg): Industrial Hygiene and Toxicology - Vol.II Toxicology. 2.Aufl., John Wiley & Sons, New York, London, 1409-1497.

Wehner HD, Schieffer MC (1989): Eliminationseigenschaften des Begleitstoffes n-Propanol. Blutalkohol 26: 28-41.

Winnefeld M, Richard MA, Drancourt M, Grob JJ (2000): Skin tolerance and effectiveness of two hand decontamination procedures in everyday hospital use. Br J Dermatol 143: 546-550.

Wittmann S, Gilg T, Dietz HG, Grantzow R, Peschel O, Meyer Lvon (1992): Isopropanol- und Acetonspiegel im Serum nach präoperativer Flächendesinfektion mit isopropanolhaltigen Antiseptika. Blutalkohol 29: 326-335.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Dissertation selbständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, daß ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und daß eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Nora Bieber

Lebenslauf

Name: Bieber, Nora

Geburtsdatum: 23.05.1977

Geburtsort: Berlin

Wohnort: Johann-Stelling-Str.34 , 17489 Greifswald

Familienstand: ledig

Schulbildung: 1983 - 1991 POS Berlin
1991 – 1994 Gymnasium Berlin
1994 – 1995 Gymnasium Sassnitz
1995 Abitur

Studium: 1996/97 Humboldt-Universität Berlin: Skandinavistik
1997/98 E.M.A.Universität Greifswald: Skandinavistik /
Sportwissenschaft
seit 1998 E.M.A.Universität Greifswald: Humanmedizin
März 2004 2.Staatsexamen

Nora Bieber

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. A. Kramer für die ausgezeichnete Betreuung sowie Herrn H. Below und den anderen Mitarbeitern des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin, die mir in allen Fragen hilfreich zur Seite standen.

Ebenso möchte ich meiner Familie einen ganz besonderen Dank für ihre liebe und geduldige Unterstützung aussprechen.