

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur zweiten Auflage XIII

Vorwort zur ersten Auflage XV

Abkürzungen XVII

- 1 Einführung in die Mikrobiologie** 1
 - 1.1 Historisches 2
 - 1.2 Bedeutung 3
 - 1.3 Mikroorganismengruppen 4
 - 1.4 Die Bakterienzelle 11
 - 1.4.1 Bakterienmorphologie 12
 - 1.4.2 Bakterienphysiologie 13
 - 1.5 Taxonomie der Mikroorganismen 18
 - 1.5.1 Klassifikation 18
 - 1.5.2 Nomenklatur 23
 - 1.6 Medizinische Mikrobiologie 23
 - 1.6.1 Infektionsrouten 23
 - Literatur 27

- 2 Rahmenbedingungen für den Betrieb mikrobiologischer Laboratorien** 31
 - 2.1 Gesetze und technische Regelwerke 31
 - 2.2 Medizinische Betreuung der Mitarbeiter 36
 - 2.3 Betriebsbeschreibung für mikrobiologische Laboratorien 39
 - 2.4 Einrichtung mikrobiologischer Laboratorien 41
 - 2.4.1 Benötigte Geräte/Ausrüstung 41
 - 2.5 Nährmedien 43
 - 2.5.1 Flüssige Nährmedien (Bouillons) 43
 - 2.5.2 Feste Nährböden 44
 - 2.5.3 Selektive Nährmedien 47
 - 2.5.4 Nährmedien mit chromogenen Substraten 47
 - 2.6 Rezepturen 52

- 2.6.1 Eigene Herstellung 78
- 2.6.2 Einkauf 78
- Literatur 79

3 Kalibrierung und Qualifizierung der Geräte 81

- 3.1 Waage 84
- 3.2 pH-Meter 85
- 3.3 Kolbenhubpipetten 85
- 3.4 Stoppuhr 85
- 3.5 Geräte zur Erreichung bestimmter Temperaturen 86
 - 3.5.1 Thermometer 86
 - 3.5.2 Brutschrank 87
 - 3.5.3 KÜhlschrank/KÜhltruhe 89
 - 3.5.4 Heißluftsterilisator 89
 - 3.5.5 Autoklav 90
- 3.6 Clean Bench 91
- 3.7 Air Sampler 92
- 3.8 Partikelzähler 93
- 3.9 Messgerät zur Bestimmung der Wasseraktivität 96
- 3.10 Fotometer/Reader 97
- 3.11 Tube Reader für Endotoxinbestimmungen 97
- 3.12 Fluoreszenzreader für Endotoxinbestimmungen 99
- Literatur 99

4 Stammhaltung 101

- 4.1 Bezug 101
- 4.2 Versand 105
- 4.3 Lagerung 106
- 4.4 Kultivierung 106
- Literatur 108

5 Betriebshygiene 109

- 5.1 Hygiene 109
 - 5.1.1 Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) 110
 - 5.1.2 Was ist das Ziel der Betriebshygiene? 111
 - 5.1.3 Personalhygiene 111
 - 5.1.4 Aufnahme eines Hygienekatasters 111
- 5.2 Mikrobiologische Grundlagen zur Hygiene 112
 - 5.2.1 Kontaminationsquellen während der Herstellung 113
 - 5.2.2 Einflussfaktoren der mikrobiellen Reinheit 115
- 5.3 Hygienemaßnahmen 115
- 5.4 Sterilisation, Desinfektion und aseptische Herstellung 127
 - 5.4.1 Sterilisation 127
 - 5.4.2 Desinfektion 128
 - 5.4.3 Asepsis 134

- 5.4.4 Entwesung 135
- 5.4.5 Pasteurisierung 135
- 5.4.6 Konservierung 135
- 5.5 Hygieneplan für mikrobiologische Laboratorien 135
- 5.6 Schädlingsbekämpfung (*Pest Control*) 138
- 5.7 Hygienebeauftragte 141
- 5.8 Durchführung von Hygieneschulungen 141
- Literatur 145

- 6 Umgebungsmonitoring 147**
- 6.1 Methoden 147
- 6.1.1 Prüfung der Raumluft 148
- 6.1.2 Prüfung von Oberflächen 149
- 6.1.3 Prüfung der Mitarbeiter 150
- 6.2 Mikrobiologisches Monitoring im Sterilitätstest-Isolator 152
- 6.2.1 Beispiel für einen Isolator 153
- 6.3 Physikalisches Monitoring in der Sterilproduktion 156
- 6.4 Physikalischer Betrieb 159
- 6.5 Auswertung der Mikroorganismen 161
- 6.6 Register der Mikroorganismen 162
- 6.6.1 Gram(+)-Bakterien 162
- 6.6.2 Gram(-)-Bakterien 166
- 6.6.3 Partiiell säurefeste Stäbchen 171
- 6.6.4 Hefen 171
- 6.6.5 Pilze 172
- Literatur 173

- 7 Qualitätskontrolle 175**
- 7.1 Arzneibuchmethoden (*Compendial Methods*) 175
- 7.1.1 Bestimmung von TAMC/TYMC und von spezifizierten Mikroorganismen 177
- 7.1.2 Prüfung auf Sterilität 180
- 7.1.3 Nachweis von fiebererzeugenden Substanzen 182
- 7.1.4 Prüfung auf ausreichende Konservierung 205
- 7.1.5 Bestimmung von Antibiotikaaktivitäten 210
- 7.1.6 Bestimmung von Mykoplasmen 211
- 7.1.7 Prüfung auf Mykobakterien 214
- 7.1.8 Auswertung von Bioindikatoren 215
- 7.2 Nichtarzneibuchmethoden (*Non-compendial Methods*) 218
- 7.2.1 Bestimmung von Vitaminkonzentrationen 218
- 7.2.2 Bestimmung von 1,3- β -D-Glucanen 224
- 7.2.3 Prüfung von Packmitteln 226
- 7.2.4 Nachweis probiotischer Bakterien 229
- 7.2.5 Mikroskopische Zellgrößenmessung 231

7.2.6	Bioburden-Bestimmung von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln	232
7.2.7	Inokulationsversuche	233
7.3	Tests unter Verwendung von Tiermodellen	235
7.3.1	Kaninchen: Prüfung auf Pyrogene – Ph. Eur. 2.6.8	236
7.3.2	Ratte: Allen-Doisy-Test	237
7.3.3	Maus (<i>Mus musculus</i>): Prüfung auf anomale Toxizität – Ph. Eur. 2.6.9	238
7.3.4	Meerschweinchen (<i>Cavia aperea</i>): Prüfung auf Histamin – Ph. Eur. 2.6.10	238
7.4	Zellkulturmethoden	239
7.4.1	Betriebsbeschreibung eines Zellkulturlabors	240
7.4.2	Passagierung von Zellen	242
7.4.3	Bestimmung der Gesamtzellzahl und der Lebendzellzahl in der Zählkammer	243
7.5	Validierung der Arzneibuchmethoden	244
7.5.1	Prüfung auf Sterilität	244
7.5.2	Prüfung auf TAMC/TYMC und spezifizierte Mikroorganismen	247
7.5.3	Prüfung auf Endotoxine	256
7.5.4	Bestimmung von Antibiotikakonzentrationen	268
	Literatur	274
8	Prozessvalidierungen	277
8.1	Nährmedienabfüllung (<i>Media Fill</i>)	278
8.1.1	<i>Media Fill Fail</i>	283
8.1.2	Neue Entwicklungen bei den <i>Media-fill</i> -Bouillons	284
8.2	Entpyrogenisierung	285
8.2.1	Entpyrogenisierungstunnel	287
8.3	Validierung der Sterilisation mit trockener Hitze	288
8.4	Validierung der Sterilisation mittels feuchter Hitze (Autoklav)	290
8.5	Validierung der Sterilfiltration	291
8.5.1	Validierung des Filtertyps	292
8.5.2	Validierung des Filtrationssystems	292
8.5.3	Integritätsprüfung von Membranfiltern	293
8.6	Container-Closure-Integrity-Test	294
8.7	Reinigungsvalidierung	298
8.7.1	Mikrobiologische Methoden in der Reinigungsvalidierung	300
	Literatur	301
9	Mikrobiologische Untersuchung von Wasser	303
9.1	Probennahme	305
9.2	Probentransport	306
9.3	Verwendung der verschiedenen Wasserqualitäten	311
9.4	Gereinigtes Wasser (<i>Aqua purificata</i> , AP)	311
9.5	Hochgereinigtes Wasser (HPW)	312

- 9.6 Wasser für Injektionszwecke (Wfi) 313
- 9.6.1 Rouging/Blacking 313
- 9.7 Wasser zum Verdünnen konzentrierter Hämodialyselösungen 314
- 9.8 Wasser zur Herstellung von Extrakten 314
- 9.9 Trinkwasser 316
- 9.10 Legionellen 318
- Literatur 321

- 10 Mikrobiologische Schnellmethoden (*Rapid Microbiological Methods*) 323**
- 10.1 Bestimmung über den ATP-Gehalt 324
- 10.2 Bestimmung über den Einbau von Fluoreszenzmarkern 327
- 10.2.1 Scan RDI™ (AES-Chemunex-bioMerieux) 327
- 10.2.2 Milliflex® Quantum (Merck) 328
- 10.3 Durchflusszytometrie 329
- Literatur 331

- 11 Automation im mikrobiologischen Labor 333**
- 11.1 Färbeautomaten 333
- 11.2 Geräte zur Zählung der Kolonien (KBE) 334
- 11.3 Nährmedienabfüllautomat 334
- 11.4 Automation des Endotoxintests 335
- Literatur 335

- 12 Qualitätssicherung 337**
- 12.1 Aufbau eines SOP-Systems 337
- 12.2 Schulungen 339
- 12.3 Audits und Inspektionen 340
- 12.3.1 Verhalten bei Audits 341
- 12.3.2 Selbstinspektionen 342
- 12.3.3 Behörden-Audits 343
- 12.3.4 Kunden-Audits 344
- 12.3.5 Lieferanten-Audits 344
- 12.3.6 Weitere Audits 344
- 12.4 Vorgehensweise bei OOS- und OOE-Ergebnissen 346
- 12.4.1 Prüfung auf Endotoxine 349
- 12.4.2 Prüfung auf TAMC und TYMC 350
- 12.4.3 Prüfung auf Sterilität 351
- 12.4.4 Prüfung auf Pyrogene 352
- Literatur 353

- 13 Identifizierung von Mikroorganismen 355**
- 13.1 Wachstumskurve 355
- 13.2 Generationszeit 356
- 13.3 Herstellung von Reinkulturen 356

13.4	Sensorische und makroskopische Merkmale	357
13.5	Mikroskopische Untersuchung	357
13.5.1	Mikroskope	357
13.5.2	Mikroskopische Präparate	360
13.6	Färbungen	361
13.6.1	Farblösungen	362
13.7	Prinzip der „bunten Reihe“	364
13.8	Immunologische Verfahren	366
13.9	PCR	367
13.10	Gaschromatografie (FAME)	368
13.11	FT-IR-Spektroskopie	368
13.12	MALDI-TOF	369
	Literatur	370
14	Reinigung, Sterilisation, Dekontamination und Entsorgung	371
14.1	Reinigung	371
14.2	Sterilisation	372
14.2.1	Trockene Hitze (Heißluftsterilisator)	372
14.2.2	Feuchte Hitze (Autoklav)	372
14.2.3	Strahlung	372
14.2.4	Gase	373
14.2.5	Kinetik der Keimtötung	373
14.2.6	Bowie-Dick-Test	374
14.2.7	Risikoanalyse für Autoklaven	374
14.3	Laborreinigung und -desinfektion	377
14.3.1	Qualifizierung einer Laborspülmaschine	379
14.3.2	Validierung	379
14.4	Entsorgung infektiösen Abfalls	380
14.5	Desinfektionsmaßnahmen bei Havarien	380
	Literatur	381
15	Prüfungen im Lohnauftrag (Outsourcing)	383
	Literatur	384
	Mikrobiologische Netzwerke	385
	Literatur	387
	Adressen	389
	Fachliteratur	397
	Glossar	409
	Stichwortverzeichnis	411