

Simulation of Bacterial Growth, Antibiotics and Antimicrobial Tolerances

SimBacAT

Sebastian Droege & Raphael Schönefeld

SimBioSys'25
Fachbereich Informatik
Hochschule Bonn-Rhein-Sieg

29.01.2025

Übersicht

1. Forschungsfragen

2. Methodik

- 2.1 Bakterienwachstum
- 2.2 Antibiotikum
- 2.3 Toleranzen

3. Ergebnisse

- 3.1 Toleranzentwicklung
- 3.2 Immunreaktion
- 3.3 Verschiedene Dosierungen

4. Diskussion

5. Referenzen

Forschungsfragen

- Kann die Zeitdauer einer Antibiotikatherapie durch kleinere Intervalle der Verabreichungen oder größere Dosen verkürzt werden?
- Wie schnell ist die Toleranzentwicklung bei unterschiedlichen Dosierungen?
- agentenbasierte Simulation mithilfe der Plattform „NetLogo“
- Untersuchungen am Beispiel von E. coli K12 und Ampicillin



Quelle:
<https://pixabay.com/de/photos/koli-bakterien-escherichia-coli-123081/>



Quelle:
<https://pixabay.com/de/photos/medizin-tabletten-medikament-8287535/>

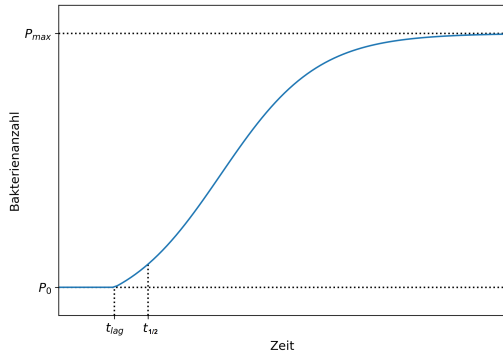
Methodik - Bakterienwachstum

Voraussetzungen

- Untersuchungen in einem optimalen Medium
- konstante Glukosekonzentration
- betrachtetes Volumen von $10^{-6} ml$

Parameter Bakterienwachstum

- maximale Bakteriendichte
 $MaxOD_{600} = 3,0$ [1][2][3]
- Generationszeit **$t_{1/2} = 20 \text{ min}$** [4][1]
- einzelne Bakterien sterben jede Minute mit Wahrscheinlichkeit
 $immune-efficiency = 2\%$

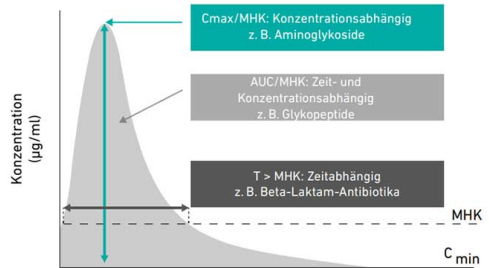


Ampicillin

bakterizide und zeitabhängige Wirkung

Parameter Ampicillin

- Minimale Hemmkonzentration
MHK = $1,7 \mu\text{g/ml}$ [5]
- Eliminationshalbwertszeit im menschlichen Körper $t_{1/2} = 60 \text{ min}$ [6]



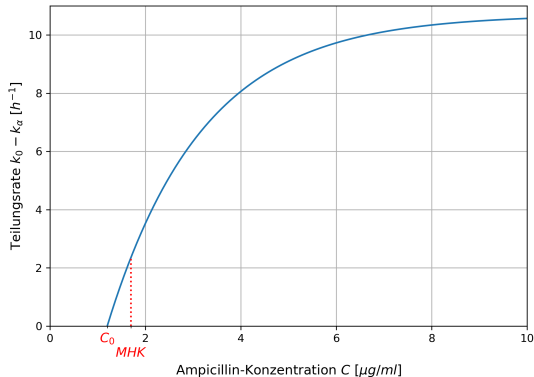
MHK: minimale Hemmkonzentration des Erregers; **C_{max}:** Spitzenkonzentration; **AUC:** Fläche unter dem Konzentrations-Zeit-Profil; **T>MHK:** Zeitanteil des Dosisintervalls, in dem die Konzentrationen über der MHK liegen.

Quelle: adaptiert aus Roberts and Lipman, Crit Care Med. 2009; 37(3):840-51

Quelle: <https://www.ladr.de/fachgebiete/medizinische-fachgebiete/toxikologie/therapeutisches-drug-monitoring/tdm-wirksamkeit-und-sicherheit-antibiotischer-therapien-verbessern>

Parameter Ampicillin

- minimale Wirkungskonzentration $C_0 = 1,2 \mu\text{g/ml}$ [5]
- Effektivität $\text{eff}_{\text{Amp}}(C) = 10,7 \cdot (1 - e^{-0,5(C-1,2)}) \text{ h}^{-1}$ [5]



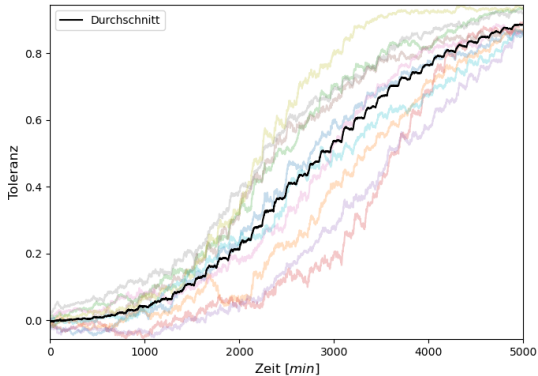
Unterschied Resistenzen und Toleranzen

- Resistenzen führen zu Erhöhung der **MHK**
- Toleranzen führen zu Erhöhung der **MDK₉₉** [7]

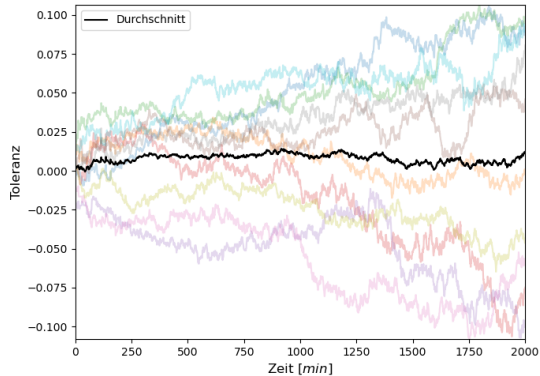
Simulationsmodell

- Implementierung von Toleranzen (**nicht** Resistenzen)
- Bakterien haben Toleranz **tol** $\in [-1, 1]$
- Effektivität des Ampicillins **eff_{Amp}** wird bis zu $\frac{1}{10}$ reduziert
- Bakterien vererben Toleranzwert
- bei Zellteilung tritt zu 10% eine Mutation auf
- eine Mutation verändert Toleranzwert **tol** um 0,1

Ergebnisse - Toleranzentwicklung

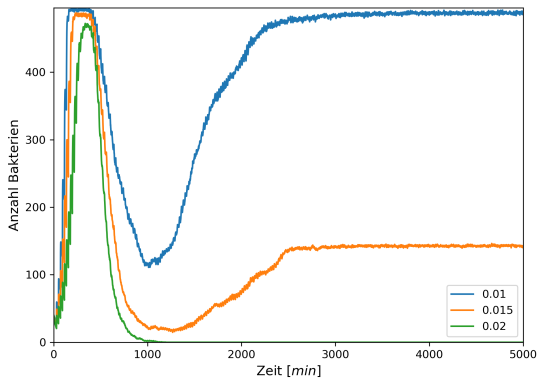


(a) mit Antibiotikum

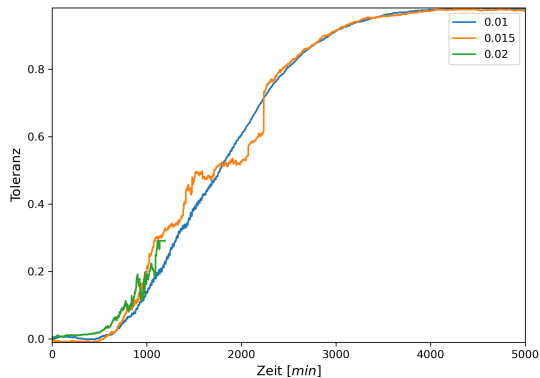


(b) ohne Antibiotikum

Ergebnisse - Immunreaktion

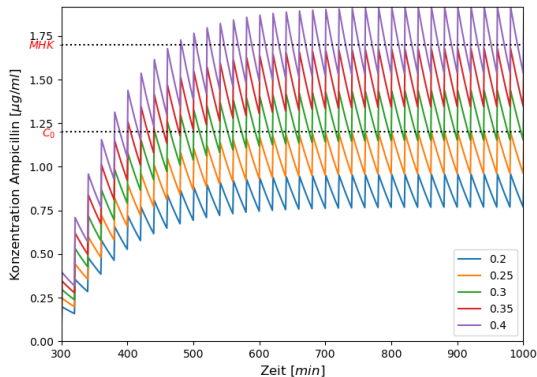


(a) Bakterienwachstum

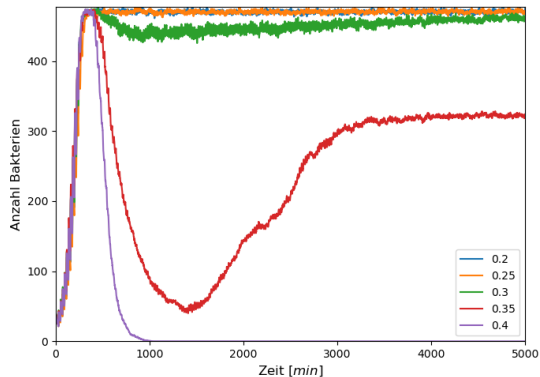


(b) Toleranzentwicklung

Ergebnisse - Verschiedene Dosierungen - Dosis

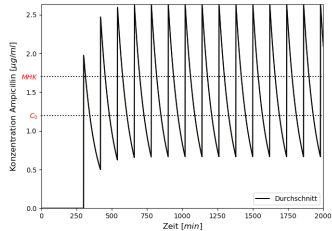
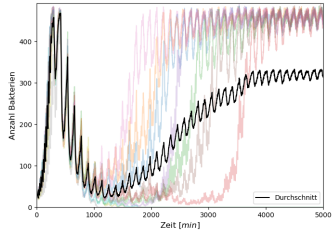


(a) Konzentration Ampicillin

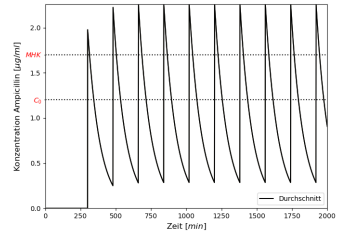
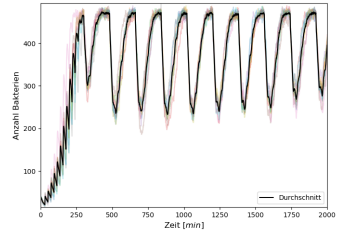


(b) Bakterienwachstum

Ergebnisse - Verschiedene Dosierungen - Intervall



(a) niedriges Intervall



(b) hohes Intervall

Diskussion

Toleranzentwicklung

- keine Toleranzentwicklung ohne Ampicillin
- Selektionsdruck ab C_0 -Konzentration

Immunreaktion

- Kombination von Immunreaktion und Antibiotikum entscheidend [8]
- Immunsystem eliminiert verbliebene hochtolerante Bakterien

Verschiedene Dosierungen

- korrekte Dosierung essentiell (Konzentration des Ampicillins \geq MHK über gesamten Zeitraum)
- größere Dosen verkürzen Therapiedauer nicht

Referenzen

- [1] G. Sezonov, D. Joseleau-Petit, and R. D'Ari, "Escherichia coli physiology in Luria-Bertani broth," *Journal of Bacteriology*, vol. 189, pp. 8746–8749, Dec. 2007.
- [2] O. Paliy and T. S. Gunasekera, "Growth of E. coli BL21 in minimal media with different gluconeogenic carbon sources and salt contents," *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 73, pp. 1169–1172, Jan. 2007.
- [3] C. S. Thakur, M. E. Brown, J. N. Sama, M. E. Jackson, and T. K. Dayie, "Growth of wildtype and mutant E. coli strains in minimal media for optimal production of nucleic acids for preparing labeled nucleotides," *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 88, no. 3, pp. 771–779, 2010.
- [4] G. Reshes, S. Vanounou, I. Fishov, and M. Feingold, "Timing the start of division in E. coli: A single-cell study," *Physical Biology*, vol. 5, p. 046001, Nov. 2008.
- [5] I. P. Thonus, P. Fontijne, and M. F. Michel, "Ampicillin susceptibility and ampicillin-induced killing rate of Escherichia coli.," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 22, pp. 386–390, Sept. 1982.
- [6] M. DocCheck, "Ampicillin." <https://flexikon.doccheck.com/de/Ampicillin>, Zuletzt aufgerufen: 15.01.2025.
- [7] A. Brauner, N. Shores, O. Fridman, and N. Q. Balaban, "An Experimental Framework for Quantifying Bacterial Tolerance," *Biophysical Journal*, vol. 112, pp. 2664–2671, June 2017.
- [8] P. Ankomah and B. R. Levin, "Exploring the collaboration between antibiotics and the immune response in the treatment of acute, self-limiting infections," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 111, pp. 8331–8338, June 2014.