

Simulation des Bakterienwachstums bei unterschiedlichen Dosierungen von Antibiotika am Beispiel von E. coli K12 und Ampicillin

Droege, Sebastian
Fachbereich Informatik
Hochschule Bonn-Rhein-Sieg
Bonn, Deutschland
sebastian.droege@smail.inf.h-brs.de

Schönefeld, Raphael
Fachbereich Informatik
Hochschule Bonn-Rhein-Sieg
Bonn, Deutschland
raphael.schoenefeld@smail.inf.h-brs.de

Abstract—*Escherichia coli* is one of the most commonly researched bacteria. While most research is done in laboratories, this paper explores the possibilities of using simulation to model bacterial growth of the E. coli K12 strain, a popular choice for molecular biology research. It is investigated whether the duration of treatment with the broad-spectrum antibiotic ampicillin can be reduced by increasing the dose or shortening the intervals between doses. Our findings highlight the role of following prescription guidelines. Deviations from these recommendations can cause treatment failure, particularly by increasing the risk of developing antibiotic resistances.

Keywords—E coli, resistance, antibiotics

I. EINLEITUNG

Kann die Zeitdauer einer Antibiotikatherapie durch kleinere Intervalle der Verabreichungen oder größere Dosen verkürzt werden? Dieser Frage wird im Folgenden am Beispiel des Breitbandantibiotikums Ampicillin und dem häufig in der molekularbiologischen Forschung verwendeten Laborstamm *Escherichia coli* (E. coli) K12 nachgegangen [1]. Hierzu wird anstelle von Laborexperimenten eine agentenbasierte Simulation genutzt, die das Bakterienwachstum unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren wie der Konzentration des Antibiotikums oder der Bildung von antimikrobiellen Resistenzen¹ (AMR) modelliert.

In der Praxis wird die Konzentration von Bakterien durch den OD_{600} -Wert angegeben, der die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 600 nm beschreibt [3]. In einem optimalen Medium stoppt das Bakterienwachstum ab einer bestimmten Konzentration, da weitere Zellteilungen durch begrenzende Faktoren verhindert werden. Diese Konzentration entspricht dem maximalen OD_{600} -Wert, der in der Simulation

¹„Antimikrobielle Resistenz (AMR) ist die Fähigkeit von Mikroorganismen, trotz der Gegenwart eines antimikrobiell wirkenden Stoffes, mit dem normalerweise das Wachstum des betreffenden Mikroorganismus gehemmt oder dieser Mikroorganismus abgetötet wird, zu überleben oder zu wachsen.“ [2]

berücksichtigt wird.

Ampicillin wirkt bakterizid auf E. coli. Das bedeutet, dass es die Erreger abtötet, im Gegensatz zu einer bakteriostatischen Wirkungsweise, bei der das Wachstum gehemmt wird [4]. Weiterhin ist die bakterizide Wirkung von Ampicillin zeitabhängig, d.h., sie wird von der Dauer bestimmt, während der die Wirkstoffkonzentration die minimale Hemmkonzentration² (MHK) überschreitet. Insbesondere ist die Wirkung nicht von der maximal erreichten Konzentration abhängig [6].

Resistenzen gegen Antibiotika können durch Mutationen in Bakterienzellen entstehen. Diese äußern sich typischerweise in einer Erhöhung der MHK, die daher oft als Kennwert für den Grad von Resistenzen angegeben wird. Die Entstehung von Resistenzen bei E. coli Bakterien ist gut erforscht, z.B. zeigen Li et al. eine mathematische Modellierung des steigenden MHK-Wertes [7].

Durch eine Erhöhung der Konzentration des Antibiotikums über die (gestiegene) MHK hinaus bleibt die Wirkung des Antibiotikums trotz vorhandener Resistenzen erhalten. Eine Vorhersage über den Erfolg einer Antibiotikatherapie lässt sich daher verhältnismäßig einfach bestimmen, wodurch der Erkenntnisgewinn durch eine Simulation in diesem Kontext begrenzt wird. Aus diesem Grund werden in dieser Arbeit Toleranzen gegenüber Antibiotika untersucht, ein bisher wenig erforschter Aspekt [8], der sich für die Erstellung des Simulationsmodells nach Einschätzung der Autoren besser eignet. Während Resistenzen zu einer Zunahme der MHK führen, beschreibt Toleranz die Fähigkeit von Bakterien für einen längeren Zeitraum in einer höheren Konzentration des Antibiotikums als der MHK zu überleben [8]. Dabei können Toleranzen bereits auftreten, bevor messbare Resistenzen entstehen. Dies geschieht insbesondere bei intermittierender Verabreichung von Antibiotika. Analog zu Resistenzen, die durch die Erhöhung der MHK gekennzeichnet werden, schlagen Brauner et al. einen neuen Parameter zur Charakterisierung

²Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist das „Maß für die Wirksamkeit eines Antibiotikums gegenüber einem Bakterium“, sie beschreibt „die Mindestkonzentration einer Substanz, die gerade noch ausreicht, das Bakterienwachstum zu hemmen“. [5]

von Toleranzen vor: die „Minimum Duration for Killing“ (MDK). Der MDK_{99} -Wert stellt die minimale Zeitdauer dar, die erforderlich ist, um 99% der Bakterienpopulation zu töten.

II. METHODIK

Für die Entwicklung der agentenbasierten Simulation wurde die Plattform „NetLogo“ [9] gewählt.

Im Modell wird davon ausgegangen, dass das Bakterienwachstum in einem optimalen Medium stattfindet, bei dem die Glukosekonzentration konstant bleibt. Dementsprechend werden auch die Mutationsrate und die Generationszeit³ als konstant angenommen, welche in der Realität von der Glukosekonzentration abhängen [10]. In der Simulation wird ein Volumen von 10^{-6} ml betrachtet.

Im Fall von *E. coli* K12 bei $37^\circ C$ in einem optimalem Medium wie Luria-Bertani oder M9 beträgt die Generationszeit ca. 20 Minuten [11] [3]. Der maximale OD_{600} -Wert ($MaxOD_{600}$) ist stark vom verwendeten Medium abhängig. In der Literatur finden sich Werte von 0,3 bis 7,0 [3] [12] [13]. Für die Simulation wurde ein $MaxOD_{600}$ -Wert von 3,0 festgelegt. Dies entspricht ca. $5 \cdot 10^8$ Zellen/ml [3] und damit im betrachteten Volumen der Simulation 500 Zellen.

Zur Modellierung der natürlichen Immunreaktion des menschlichen Körpers wurde der Parameter *immune – efficiency* eingeführt. Dieser beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Bakterium pro Minute vom Immunsystem getötet wird. Für die Simulation wurde der Wert 2% gewählt.

Die Eliminationshalbwertszeit von Ampicillin im menschlichen Körper beträgt $t_{1/2} = 60$ min [4]. Dieser Wert wurde in der Simulation implementiert, indem die Konzentration des Ampicillins C [$\mu g/ml$] jede Minute folgendermaßen verringert wird:

$$C_t = C_{t-1} \cdot e^{\frac{-\ln 2}{t_{1/2}}} \quad (1)$$

In der Studie von Thonus et al. wurden die Teilungsraten⁴ verschiedener *E. coli*-Stämmen ohne Antibiotika k_0 sowie bei unterschiedlichen Ampicillin-Konzentrationen k_α verglichen [14]. Basierend auf diesen Daten wurden neben der Effektivität des Ampicillins, definiert als Differenz der Teilungsrate der Bakterien mit und ohne Ampicillin ($k_0 - k_\alpha$)⁵, auch die MHK und der C_0 -Wert ermittelt. Letzterer beschreibt die maximale Ampicillin-Konzentration, bei der noch keine Veränderung der Teilungsrate der Bakterien beobachtet wird.

Zur Bestimmung der Effektivität des Ampicillins bei einer Konzentration von $C \geq C_0$ haben Thonus et al. folgende Funktion angegeben:

$$eff_{Amp}(C) = (k_0 - k_\alpha)_{max} \cdot (1 - e^{-\alpha(C-C_0)}) \quad (2)$$

³„[Die Generationszeit ist die] Zeit, die gebraucht wird, bis sich der Bestand einer Population verdoppelt.“ [5]

⁴Die Teilungsrate ist die Anzahl der Zellteilungen pro Stunde. Ausgehend von der Generationszeit in Minuten t kann diese folgendermaßen berechnet werden: $k = 60 t^{-1}$.

⁵Im Folgenden wird $(k_0 - k_\alpha)$ mit eff_{Amp} abgekürzt.

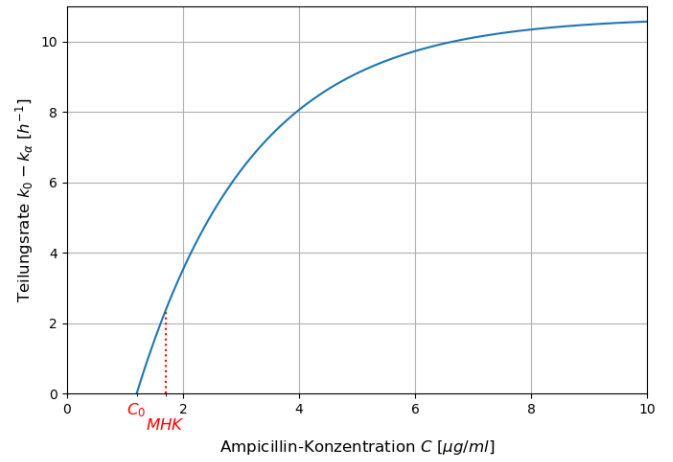


Abbildung 1: Die Effektivität des Ampicillins bei steigender Ampicillin-Konzentration. Die Teilungsrate nähert sich der oberen Schranke $(k_0 - k_\alpha)_{max} = 10,7 h^{-1}$ an. Der C_0 -Wert und die MHK sind in rot eingezeichnet.

Für die Simulation wurde der Stamm TO5 gewählt, da dessen Teilungsrate $k_0 = 2,6 h^{-1}$ der zuvor gewählten Teilungsrate $k = 60 \cdot 20^{-1} = 3$ am nächsten kommt. Unter Verwendung der Daten aus der Studie ergibt sich somit die folgende Funktion (vgl. Abb. 1⁶):

$$eff_{Amp}(C) = 10,7 \cdot (1 - e^{-0,5(C-1,2)}) \quad (3)$$

In der Simulation wird diese Funktion als Zerfallsrate der Bakterienpopulation in Abhängigkeit der Ampicillin-Konzentration C verwendet. Die Zerfallskonstante λ [min^{-1}] der Bakterienpopulation unter Ampicillin beträgt:

$$\lambda(C) = \frac{\ln 2}{60/eff_{Amp}(C)} \quad (4)$$

Für die Simulation wurde eine Wahrscheinlichkeit p_{death} definiert, die angibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein einzelnes Bakterium pro Minute bei einer gegebenen Ampicillin-Konzentration stirbt. Diese Wahrscheinlichkeit wird wie folgt⁷ bestimmt:

$$\begin{aligned} p_{death}(C) &= 1 - e^{-\lambda(C)} \\ &= 1 - \exp\left(-\frac{\ln 2}{60/(10,7 \cdot (1 - e^{-0,5(C-1,2)}))}\right) \end{aligned} \quad (5)$$

Brauner et al. beobachteten bei einem *E. coli* K12-Stamm unter Behandlung mit Ampicillin eine 10-fache Erhöhung des MDK_{99} -Wertes [8]. Allerdings wurde für diese Untersuchung keine spezifische Dauer der Inkubation angegeben, weshalb für die Simulation eine Schätzung der Entstehung der Mutationen implementiert wurde. Im Modell wird jeder Zelle ein

⁶Alle Grafiken wurden mit „Matplotlib“ [15] erstellt.

⁷Die Formel für exponentielle Abnahme lautet $N(t) = N_0 \cdot e^{-\lambda t}$.

Toleranzwert im Bereich $tol \in [-1, 1]$ zugewiesen, wobei alle Zellen initial mit $tol = 0$ starten. Negative Toleranzwerte beeinflussen die Wirksamkeit von Ampicillin nicht, sondern dienen ausschließlich der Untersuchung des Selektionsdrucks (siehe Abschnitt III-A).

Für positive Toleranzwerte wird die Reduktion der Wirksamkeit von Ampicillin durch die folgende Funktion modelliert:

$$reduction_{eff_{Amp}}(tol) = 1 - tol \cdot \frac{9}{10} \quad (7)$$

Das bedeutet, dass bei einer maximalen Toleranz von $tol = 1$, entsprechend den Ergebnissen von Brauner et al., die Wirksamkeit von Ampicillin um den Faktor $reduction_{eff_{Amp}}(1) = 10^{-1}$ reduziert wird. Die Wahrscheinlichkeit des Todes eines Bakteriums p_{death} , wie in Gleichung 6 definiert, erweitert sich somit zu:

$$p_{death}(C, tol) = 1 - \exp\left(-\frac{\ln 2}{60 / (reduction_{eff_{Amp}}(tol) \cdot eff_{Amp})}\right) \quad \text{für } tol \in [0, 1] \quad (8)$$

Für die Modellierung der Mutationen wird angenommen, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 10% eine Mutation pro Zellteilung auftritt. Eine solche Mutation verändert den Toleranzwert der Zelle um 0, 1.

III. ERGEBNISSE

A. Toleranzentwicklung

In der ersten Simulationsreihe wurde die Toleranzentwicklung der Bakterien ohne Antibiotika (s. Abb. 2) mit der Toleranzbildung unter Zugabe von Ampicillin (s. Abb. 3) verglichen. Für beide Szenarien wurden jeweils 10 Simulationsdurchläufe durchgeführt, und der Durchschnitt der Toleranzwerte berechnet.

Ohne Verabreichung von Antibiotika fluktuieren die Toleranzen um $tol \approx 0 \pm 0,1$. Der Durchschnitt liegt konstant bei $tol \approx 0$. Eine Tendenz ist nicht erkennbar (s. Abb. 2).

Im Vergleich dazu wurde alle 120 Minuten eine Dosis von $0,4 \cdot 10^{-6} \mu g$ verabreicht⁸ (s. Abb. 3b). Dadurch wurde eine schwankende Ampicillin-Konzentration zwischen $0,5 \mu g/ml$ und $0,9 \mu g/ml$ erreicht, wobei die Konzentration phasenweise über dem C_0 -Wert lag. Die Toleranzen steigen in diesem Szenario exponentiell bis zur Maximaltoleranz an (s. Abb. 3a).

B. Immunreaktion

In der zweiten Simulationsreihe wurde die Relevanz der Immunreaktion untersucht. Die Effizienz der Immunreaktion wird im Folgenden durch den Parameter $immune - efficiency$ angegeben (s. Abschnitt II).

Nach einer Simulationszeit von 300 Minuten, in der die Bakterienpopulation die maximale Dichte erreicht hatte, wurde

⁸Das entspricht einer Erhöhung der Konzentration des Ampicillins um $0,4 \mu g/ml$.

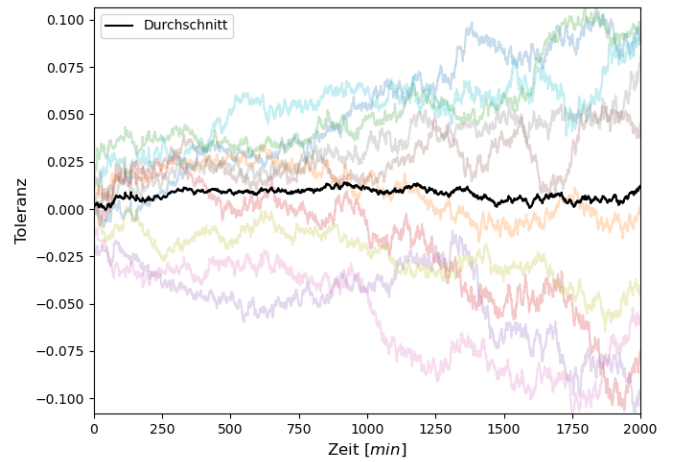
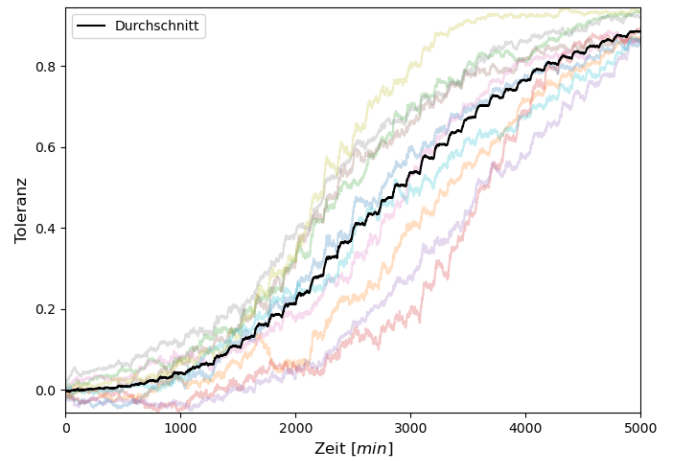
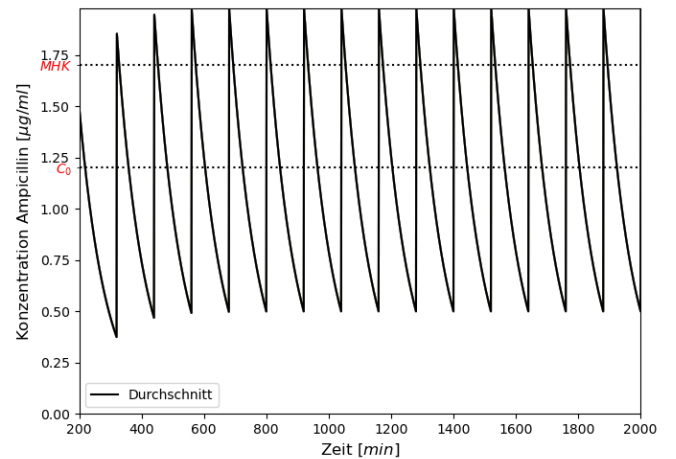


Abbildung 2: Bildung von Toleranzen ohne Verabreichung von Antibiotika. Die einzelnen Durchläufe sind bunt gefärbt.



(a) Toleranzbildung mit Ampicillin. Die einzelnen Durchläufe sind bunt gefärbt.



(b) Dosierung Ampicillin

Abbildung 3: Bildung von Toleranzen unter Verabreichung von Antibiotika. Ab der 200. Minute wurde alle 120 Minuten eine Dosis von $1,5 \cdot 10^{-6} \mu g$ verabreicht.

alle 20 Minuten eine Dosis von $0,4 \cdot 10^{-6} \mu g$ Ampicillin verabreicht. Dadurch entsteht eine Ampicillin-Konzentration zwischen $1,5 \mu g/ml$ und $1,9 \mu g/ml$, die deutlich über dem C_0 -Wert liegt und um die MHK schwankt (s. Abb. 4b).

Es wurden je 10 Durchläufe bei einer *immune-efficiency* von 1%, 1,5% und 2% durchgeführt und die Mittelwerte der Bakterienpopulation berechnet (s. Abb. 4a).

Die Bakterienpopulation zeigt bis zur Verabreichung des Ampicillins ein exponentielles Wachstum bis zur maximalen Dichte. Nach Beginn der Verabreichung des Ampicillins (nach 300 Minuten) sinkt die Populationsgröße innerhalb von 700 Minuten auf ein Viertel des maximalen Wertes. Bei einer *immune-efficiency* von 1% erholt sich die Population und erreicht wieder annähernd das Maximum. Bei einer *immune-efficiency* von 2% werden alle Bakterien getötet. Im Durchschnitt sind hierbei nach 1000 Minuten keine Bakterien mehr vorhanden. Bei einer *immune-efficiency* von 1,5% wurden in 7 der 10 Durchläufe nach 2000 Minuten alle Bakterien getötet. In den übrigen 3 Durchläufen erholte sich die Population und erreichte, nach 2000 Minuten, annähernd das Maximum.

C. Verschiedene Dosierungen

In der dritten und vierten Simulationsreihe wurde die Auswirkung höherer Ampicillin-Dosen und größerer Zeitabstände zwischen den Verabreichungen untersucht.

1) *Dosis*: In der dritten Simulationsreihe wurden verschiedene Ampicillin-Dosen im Bereich von $0,2 \cdot 10^{-6} \mu g$ bis $0,4 \cdot 10^{-6} \mu g$ in einem Intervall von 20 Minuten verabreicht. Für jede Dosis wurden je 10 Durchläufe simuliert und die Mittelwerte der Ergebnisse berechnet.

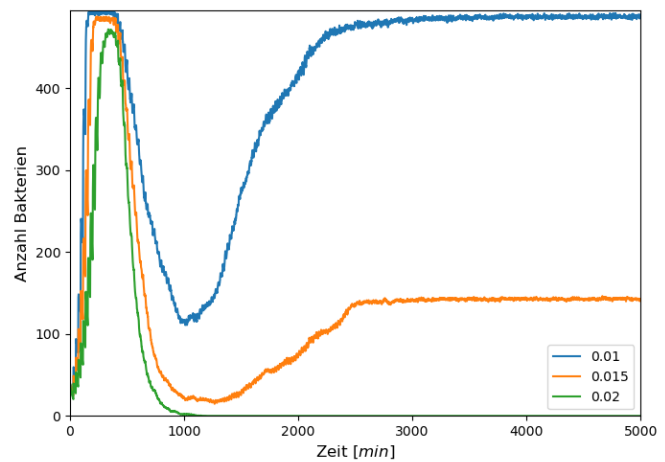
Bei Dosen $\leq 0,25 \cdot 10^{-6} \mu g$ erreichte die Ampicillin-Konzentration den C_0 -Wert nicht. In diesen Durchläufen bildeten sich keine Resistenzen und das Bakterienwachstum blieb unverändert (s. Abb. 5).

Bei Dosen, die zu einer Ampicillin-Konzentration zwischen C_0 und der MHK führten, wurde eine Toleranzentwicklung beobachtet. Die Bakterienpopulationen erholten sich nach anfänglichen Rückgängen und überlebten.

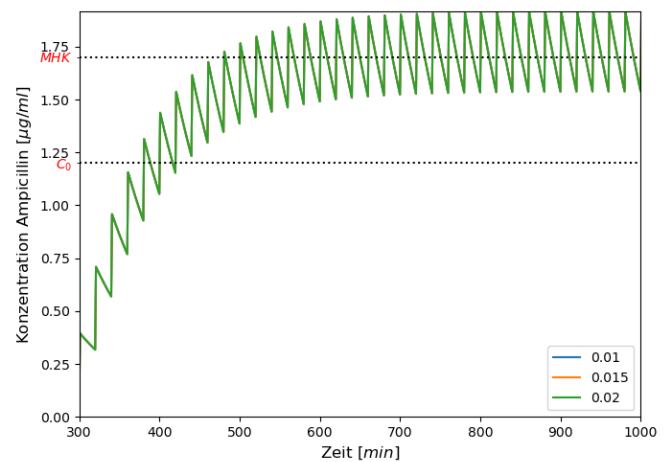
In den Durchläufen bei denen die Ampicillin-Konzentration oberhalb der MHK lag, bildeten sich Resistenzen zwar am schnellsten, allerdings nur bis zu einem durchschnittlichen Wert von ca. 0,1. Die Bakterienpopulation starb aus, ohne eine weitere Steigerung der Toleranz zu erreichen. Aus der Simulation ergibt sich folglich für ein Intervall von 20 Minuten eine tödliche Dosis von $0,4 \cdot 10^{-6} \mu g$ (s. Abb. 5a).

2) *Intervall*: In der vierten Simulationsreihe wurden zwei verschiedene Intervalle der Verabreichung des Antibiotikums bei einer Dosis von $2 \cdot 10^{-6} \mu g$ verglichen. Für beide Intervalle wurden jeweils 10 Simulationsdurchläufe durchgeführt.

Bei einem Verabreichungsintervall von 120 Minuten schwankte die Ampicillin-Konzentration zwischen $0,7 \mu g/ml$ und $2,6 \mu g/ml$ um die MHK (s. Abb. 6c). In allen Durchläufen stieg die Toleranz nach Beginn der Verabreichung des Ampicillins (ab 300 Minuten) an (s. Abb. 6b) und die Bakterienpopulation nahm zunächst stark ab (s. Abb. 6a). In 3



(a) Bakterienwachstum. Von jeweils 10 Durchläufen wurde der Durchschnitt berechnet.

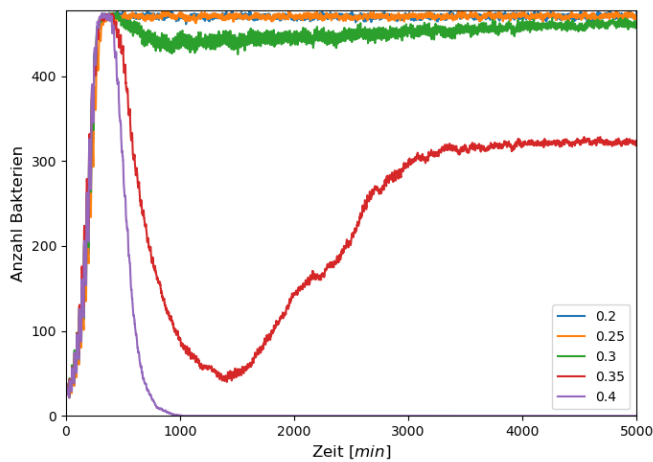


(b) Dosierung Ampicillin

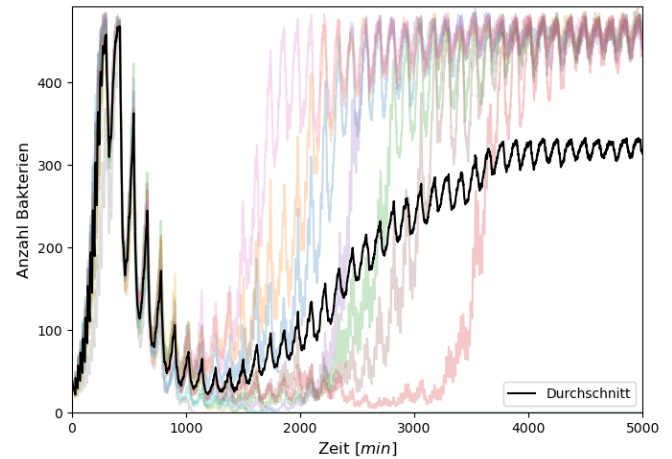
Abbildung 4: Bakterienwachstum bei unterschiedlichen Effizienzen der Immunreaktion. Ab der 300. Minute wurde alle 20 Minuten eine Dosis von $0,4 \cdot 10^{-6} \mu g$ verabreicht.

von 10 Fällen starb die Bakterienpopulation vollständig aus, während in den übrigen 7 Fällen eine Erholung der Population beobachtet wurde, die annähernd wieder die maximale Populationsgröße erreichte.

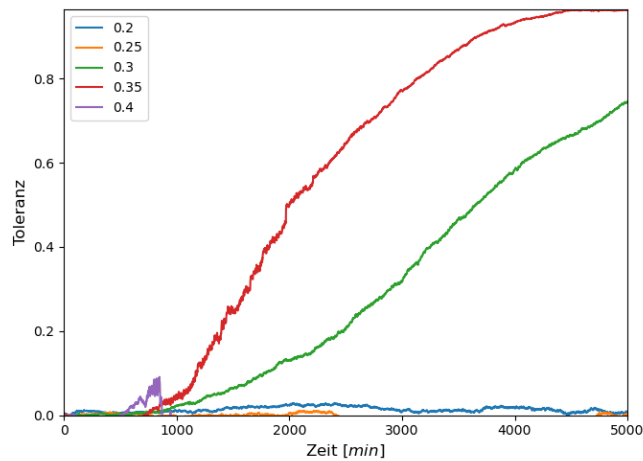
Bei einem Verabreichungsintervall von 180 Minuten schwankte die Ampicillin-Konzentration zwischen $0,25 \mu g/ml$ und $2,25 \mu g/ml$ und lag überwiegend unterhalb der MHK (s. Abb. 7c). Die Populationsgröße zeigte nach der Antibiotikaverabreichung Schwankungen im Bereich von 250 bis 500 Bakterien (s. Abb. 7a). Nach einer Simulationsdauer von 2000 Minuten hatte sich im Durchschnitt eine Toleranz von $tol \approx 0,2$ gebildet (s. Abb. 7b). In allen 10 Durchläufen überlebte die Bakterienpopulation.



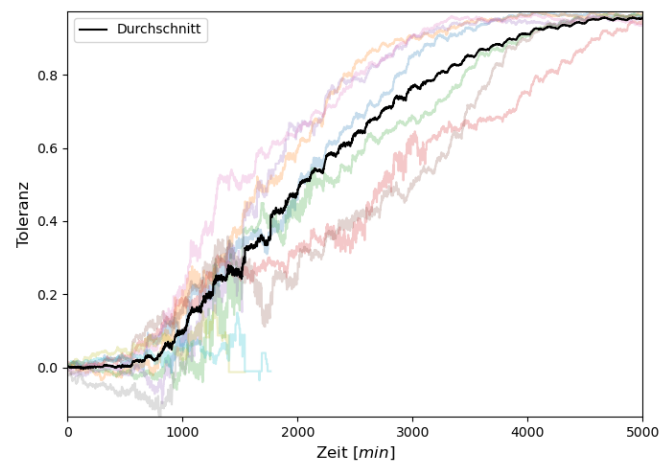
(a) Bakterienwachstum bei verschiedenen Ampicillin-Dosierungen. Von jeweils 10 Durchläufen wurde der Durchschnitt berechnet.



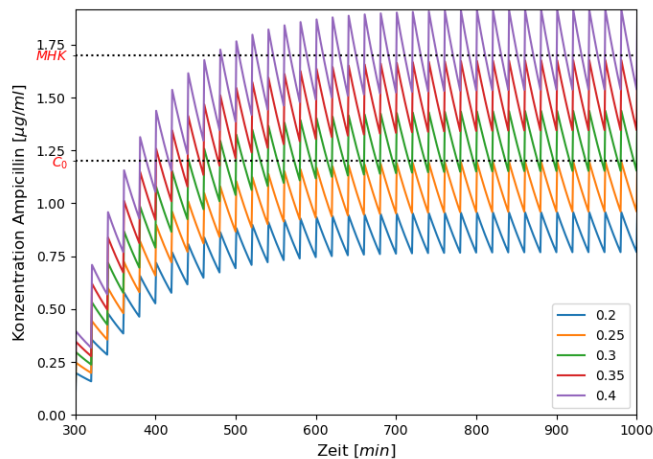
(a) Bakterienwachstum. Die einzelnen Durchläufe sind bunt markiert.



(b) Toleranzbildung bei verschiedenen Ampicillin-Dosierungen. Von jeweils 10 Durchläufen wurde der Durchschnitt berechnet.

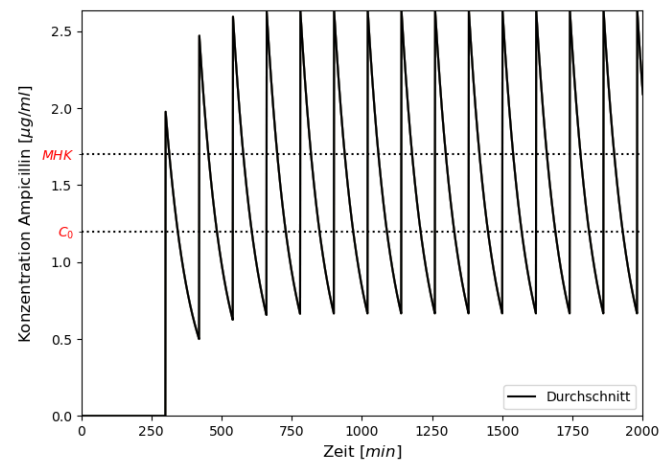


(b) Toleranz. Die einzelnen Durchläufe sind bunt markiert.



(c) Dosierung Ampicillin

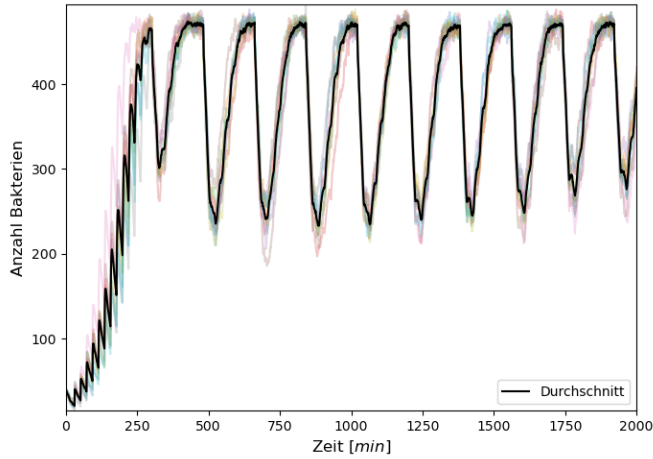
Abbildung 5: Bakterienwachstum und Toleranzbildung bei verschiedenen Dosen. Ab der 300. Minute wurde alle 20 Minuten eine variable Dosis Ampicillin verabreicht.



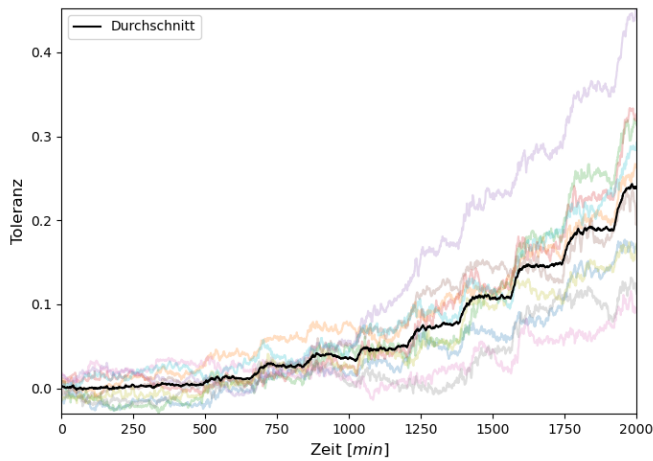
(c) Dosierung Ampicillin

Abbildung 6: Bakterienwachstum und Toleranzbildung bei erhöhter Ampicillin-Dosis und größeren Intervallen der Verabreichung. Nach der 300. Minute wurde alle 120 Minuten eine Dosis von $2 \cdot 10^{-6} \mu g$ verabreicht.

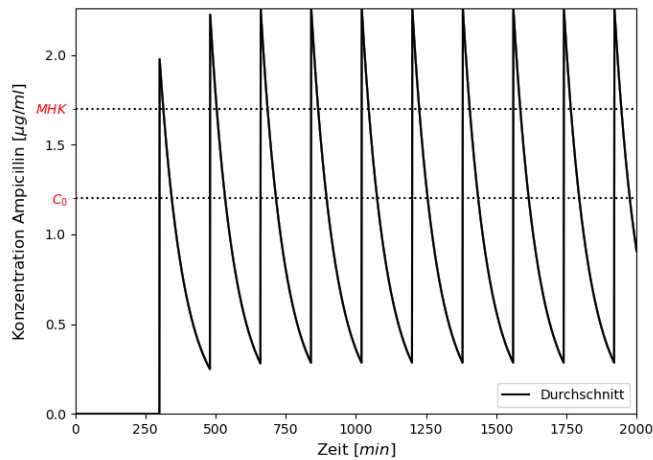
IV. DISKUSSION



(a) Bakterienwachstum



(b) Toleranz



(c) Dosierung Ampicillin

Abbildung 7: Bakterienwachstum und Toleranzbildung bei erhöhter Ampicillin-Dosis und deutlich größeren Intervallen der Verabreichung. Nach der 300. Minute wurde alle 180 Minuten eine Dosis von $2 \cdot 10^{-6} \mu g$ verabreicht.

In der ersten Simulationsreihe (siehe Abschnitt III-A) zeigte sich, dass sich ohne die Verabreichung von Ampicillin keine Toleranzen gegenüber dem Wirkstoff entwickeln. Sobald die Ampicillin-Konzentration den C_0 -Wert überschreitet, entfaltet das Antibiotikum seine Wirkung und übt einen Selektionsdruck auf die Bakterienpopulation aus. Infolgedessen überleben tolerante Bakterien mit höherer Wahrscheinlichkeit und haben somit bessere Chancen, die Generationszeit zu überstehen und sich zu teilen. Dieses Phänomen wird vom Modell adäquat abgebildet, auch wenn die Stärke der Toleranzentwicklung vermutlich nicht vollständig der Realität entspricht (s. Abschnitt II).

Durch die zweite Simulationsreihe konnte gezeigt werden, dass das Zusammenspiel von Immunreaktion und Antibiotikum essenziell ist. Eine Ampicillin-Dosis, die nur kurzzeitig über der MHK liegt, reduziert die Bakterienpopulation, eliminiert sie aber nicht vollständig. Die verbleibenden Bakterien weisen jedoch eine so hohe Toleranz auf, dass das Antibiotikum keine hemmende Wirkung mehr erzielt. In diesem Szenario spielt das Immunsystem eine entscheidende Rolle: Während es bei großen Bakterienpopulationen keine signifikante Wirkung zeigt, ist es in der Lage, die wenigen verbleibenden hoch-toleranten Bakterien zu eliminieren. Der Erfolg einer Antibiotikatherapie hängt daher auch von der Unterstützung des Immunsystems ab, selbst wenn dessen Einfluss zunächst marginal erscheint (vgl. [16]).

Die Ergebnisse der dritten und vierten Simulationsreihe verdeutlichen, dass die korrekte Dosierung, besonders zu Beginn der Antibiotikatherapie, wichtig ist. Insbesondere muss die Dosierung so gestaltet werden, dass die Ampicillin-Konzentration über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg kontinuierlich oberhalb der MHK liegt. Unter diesen Bedingungen bewirkt Ampicillin ein schnelles Absterben der Bakterienpopulation, bevor sich relevante Toleranzen entwickeln können.

Die Verabreichung größerer Ampicillin-Dosen verkürzt bei Einhaltung der zuvor genannten Richtlinie die Zeitdauer der Antibiotikatherapie nicht, da die Effizienz von Ampicillin beschränkt ist und nicht von der maximalen Konzentration abhängt (s. Abschnitt II).

Am besten eignet sich daher eine kontinuierliche Verabreichung, z.B. durch Injektion. Alternativ könnte auch eine Verlängerung der Intervalle der Verabreichung bei gleichzeitiger Erhöhung der Dosis erwogen werden, solange die Konzentration dann über der MHK bleibt. Dieser Ansatz hat jedoch Nachteile: Der exponentielle Abbau des Antibiotikums führt dazu, dass die insgesamt benötigte Wirkstoffmenge steigt. Zudem stellen die maximal empfohlenen Tagesdosen in der Realität eine weitere Grenze dar.

Wie in Abschnitt II beschrieben, simuliert unser Modell das Phänomen der Toleranzentwicklung, ohne jedoch Resistenzbildungen zu berücksichtigen. Für weitere Untersuchungen könnte das Simulationsprogramm um diesen Aspekt erweitert werden.

LITERATUR

- [1] ZKBS, “Stellungnahme der ZKBS zu gentechnischen Arbeiten mit enterohämorrhagischen E.-coli-Stämmen (EHEC),” *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, vol. 47, no. 6, pp. 584–586, Jun. 2004.
- [2] EK, “EU-Maßnahmen zur Bekämpfung antimikrobieller Resistenzen - Europäische Kommission,” https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_de, Sep. 2024.
- [3] G. Sezonov, D. Joseleau-Petit, and R. D’Ari, “Escherichia coli physiology in Luria-Bertani broth,” *Journal of Bacteriology*, vol. 189, no. 23, pp. 8746–8749, Dec. 2007.
- [4] M. DocCheck, “Ampicillin,” <https://flexikon.doccheck.com/de/Ampicillin>, Zuletzt aufgerufen: 15.01.2025.
- [5] A. M. Gressner and T. Arndt, Eds., *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013.
- [6] M. R. Jacobs, “Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters,” *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 7, no. 11, pp. 589–596, Nov. 2001.
- [7] M. Li, Q. Liu, Y. Teng, L. Ou, Y. Xi, S. Chen, and G. Duan, “The resistance mechanism of Escherichia coli induced by ampicillin in laboratory,” *Infection and Drug Resistance*, vol. 12, pp. 2853–2863, 2019.
- [8] A. Brauner, N. Shores, O. Fridman, and N. Q. Balaban, “An Experimental Framework for Quantifying Bacterial Tolerance,” *Biophysical Journal*, vol. 112, no. 12, pp. 2664–2671, Jun. 2017.
- [9] U. Wilensky, “NetLogo,” Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University, Evanston, IL., 1999.
- [10] A. S. Kharat, E. Coursange, M. Noirclerc-Savoye, J. Lacoste, and M. Blot, “IS1 transposition is enhanced by translation errors and by bacterial growth at extreme glucose levels,” *Acta Biochimica Polonica*, vol. 53, no. 4, pp. 729–738, 2006.
- [11] 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, no. 4, p. 046001, Nov. 2008.
- [12] 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, no. 5, pp. 1169–1172, Jan. 2007.
- [13] 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.
- [14] 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, no. 3, pp. 386–390, Sep. 1982.
- [15] J. D. Hunter, “Matplotlib: A 2D Graphics Environment,” *Computing in Science & Engineering*, vol. 9, no. 3, pp. 90–95, 2007.
- [16] 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, no. 23, pp. 8331–8338, Jun. 2014.