

Christian Lampson  
Dr. med. dent.

## **Linezolid-Resistenz bei *Enterococcus faecium*: Resistenzinduktion, molekulare Analyse und Einfluss auf den Metabolismus**

Geboren am 18.09.1980 in Karlsruhe  
Staatsexamen voraussichtlich im Juli 2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hygiene  
Doktorvater: Prof. Dr. med. H. K. Geiss

In der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es unter dauerhaftem antibiotischem Druck möglich ist, in vitro eine Resistenz von *Enterococcus faecium*-Isolaten gegenüber Linezolid zu induzieren. Dabei konnte in drei unabhängigen Versuchsreihen bei einem Linezolid-sensiblen und zwei resistenten *E. faecium*-Stämmen die Minimale Hemmkonzentration (MHK) auf einen Wert von über 256 mg/l erhöht werden.

Mithilfe eines Restriktionsverdau mit *Nhe* I konnte eine Punktmutation an Basenposition 2576 des für die 23S rRNA kodierenden Gens von Guanin zu Thymin nachgewiesen werden. Diese Mutation steht eindeutig im Zusammenhang mit dem Auftreten Linezolid-resistenter Bakterienstämme.

Eine genaue DNA-Sequenzierung mittels der Pyrosequencing-Technologie konnte diese Mutation bestätigen und darüber hinaus ermitteln, wie viele der sechs Allele der *E. faecium*-Stämme diese Punktmutation trugen.

Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass die Mutation von nur einem Allel bei den hier untersuchten Stämmen noch nicht zu einer phänotypischen Resistenz gegenüber Linezolid führte und erst bei Klonen mit mindestens zwei mutierten Allelen eine MHK von über 8 mg/l registriert werden konnte.

Um die Stabilität dieser Punktmutation und damit die Stabilität der Linezolid-Resistenz zu untersuchen, wurden in einer weiteren Versuchsphase zwei resistente Klone mehrfach auf Antibiotika-freiem Nährmedium passagiert. Ein Absinken der MHK und eine Umkehr der Mutation konnten nach Abschluss der Versuchsreihe bei keinem der beiden Stämme festgestellt werden.

Untersuchungen, welche die Wachstumskinetik resistenter Klone mit der Wachstumskinetik sensibler Klone verglichen, konnten eine deutlich verminderte Wachstumsrate der resistenten Klone gegenüber den Linezolid-empfindlichen Klonen nachweisen.