

Diss. Nr. 5589 **A**

---

MOLEKULARE CHARAKTERISIERUNG EINES R-FAKTORS AUS  
KLEBSIELLA PNEUMONIAE UND SERRATIA MARCESCENS

A B H A N D L U N G

zur Erlangung

des Titels eines Doktors der Naturwissenschaften

der

E I D G E N O E S S I S C H E N T E C H N I S C H E N  
H O C H S C H U L E Z U E R I C H

vorgelegt von

B E A T S C H M I D - W I C K L I

eidg. dipl. Apotheker

geboren am 11. März 1945

von Krummenau (Kt. St. Gallen)

und Schaffhausen (Kt. Schaffhausen)

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. R. Hütter, Referent

Prof. Dr. F.H. Kayser, Korreferent



Ser.

Kat.

## ZUSAMMENFASSUNG

---

Mehrfachresistenz bei Bakterien - insbesondere bei Enterobacteriaceae - stellt ein Problem dar, das in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewinnt. Dies hängt damit zusammen, dass sich Resistenzen gegen die hochwirksamen neueren Aminoglykosid-Antibiotika langsam unter der Enterobakterien auszubreiten beginnen. Es stellte sich die Frage, ob diese Mehrfachresistenz auf einer Ausbreitung eines R-Faktors beruht und welchen Mechanismen der Inaktivierung der Aminoglykosid- und Betalactam-Antibiotika zugrunde liegen. Eliminations- und vorallem Konjugationsexperimente wiesen auf eine extrachromosomale Lokalisation der Resistenzdeterminanten hin. Diese Resultate konnten durch den Nachweis physikalisch autonomer DNS (Plasmid-DNS) bestätigt werden.

Die Molekulargewichte der R-Faktoren von beiden untersuchten Stämmen Klebsiella pneumoniae Ulo9/15/73 und Serratia marcescens 181 konnten auf Grund ihres Sedimentationsverhaltens im Saccharosegradienten bestimmt werden. Das Molekulargewicht des R-Faktors von Klebsiella pneumoniae Ulo9/15/73 (R-FK1) beträgt 53,6 Mdal.

und dasjenige von Serratia marcescens 181 (R-FK2) 49,7 Mdal. Die Molekulargewichtsbestimmung von R-FK1 korrelierte gut mit der im Elektronenmikroskop gemessenen Länge des Plasmid-Moleküls. Für diesen R-Faktor ergab sich eine Länge von 25,2  $\mu\text{m}$ , was einem Molekulargewicht von ungefähr 54 Mdal. entspricht. Obwohl es verständlich wäre, dass die immer häufiger auftretende Mehrfachresistenz gegen alle Standard-Antibiotika auf der Ausbreitung eines bestimmten R-Faktors beruht, lassen die Ergebnisse vor allem wegen des unterschiedlichen Molekulargewichtes der beiden untersuchten R-Faktoren einen solchen Schluss nicht mit Sicherheit zu.

Die Inaktivierung der Aminoglykosid-Antibiotika ist bei beiden Stämmen auf drei Enzyme zurückzuführen, nämlich auf eine Streptomycin/Spectinomycin-Adenyltransferase, eine Gentamycin-Adenyltransferase und die Neomycin/Kanamycin-Phosphotransferase I. Durch diese gefundenen Enzyme lassen sich die Resistenzen gegen die Kanamycine, Neomycine, Paromomycin, sämtliche Gentamycine, Sisomycin, Tobramycin, Streptomycin und Spectinomycin erklären. Nur Amikacin und Butirosin können durch diese Enzyme nicht inaktiviert werden.

Auf Grund der Substratspezifität und -Aktivität, sowie der Hemmwirkung von Cloxacillin auf das Enzym, konnten die durch die R-Faktoren determinierten

Betalactamasen bestimmt werden. Die Betalactamase der R-Faktoren sowohl von Klebsiella pneumoniae Ulo9/15/73 als auch von Serratia marcescens 181 konnte eindeutig der Klasse III der Betalactamasen zugeordnet werden. Diese inaktivieren sämtliche Penicilline, sämtliche Ampicilline, Carbenicillin und die Cephalosporine.