

Das urbane Umfeld – ein Hotspot für antibiotikaresistente Mikroorganismen?

Michael Schloter

Zusammenfassung

Mikroorganismen sind nicht nur wichtige Katalysatoren von Ökosystemleistungen und damit indirekt mit unserem Wohlbefinden verbunden, sie interagieren auch direkt mit unserem Körper und steuern so maßgeblich unsere Gesundheit. Das »humane Mikrobiom« ist daher ein wichtiger Bestandteil medizinischer Forschung geworden, da Mikroorganismen für Funktionen in unserem Körper verantwortlich sind, die wir selbst nicht leisten können. Neben der initialen Übertragung von Mikroorganismen von der Mutter auf das Baby während der Geburt ist die Umwelt, mit der wir ständig in Kontakt sind, die Hauptquelle unseres Mikrobioms. Gerade in Städten ist aber das Mikrobiom durch den anthropogenen Einfluss stark verändert und damit haben sich auch die Muster, welche Mikroorganismen aus der Umwelt akquiriert werden, stark verändert, mit entsprechenden Auswirkungen auf unsere Gesundheit. Der Beitrag zeigt die verschiedenen Wechselwirkungen zwischen Umweltmikrobiomen und unserem Mikrobiom im städtischen Umfeld mit einem besonderen Fokus auf antibiotikaresistente Mikroorganismen und stellt Handlungsempfehlungen für die Zukunft vor.

Summary

Urban Environments – a hotspot for antibiotic-resistant microbiota?

Microorganisms are not only important catalysts of ecosystem services and are thus indirectly linked to our well-being, they also interact directly with our body and thus significantly control our health. The term 'human microbiome' has therefore become an important component of medical research, as microorganisms are responsible for functions in our body that we cannot perform ourselves. In addition to the initial transfer of microorganisms from mother to baby during birth, the environment with which we are constantly in contact is an important source for our microbiome. In cities in particular, however, the microbiome has changed considerably as a result of anthropogenic influence and accordingly the patterns of microorganism acquisition have changed significantly, with corresponding consequences for our health. This article shows the various interactions between environmental microbiomes and our microbiome in the urban environment with a special focus on antibiotic-resistant microorganisms. It also provides recommendations for future action.

Der Beitrag basiert auf einem vom Autor überarbeiteten Transkript seines Vortrags vom 9. April 2024 in der Bayerischen Akademie der Wissenschaften.

✉ Prof. Dr. Michael Schloter, TU München und Helmholtz Munich, Institut für vergleichende Mikrobiom-analytik, Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg; michael.schloter@helmholtz-munich.de

Einführung

Unsere Erwartungshaltung an urbane Lebensräume ist hoch. Trotz der stetig steigenden Verdichtung sollen Städte einen attraktiven Lebensraum bieten, negative Folgen des Klimawandels minimieren und unserer Gesundheit förderlich sein. Nicht erst seit der Coronapandemie gibt es zudem Bestrebungen, in urbanen Lebensräumen vermehrt den Anbau von Getreide und Gemüse voranzutreiben (Urban Farming), um die lokale Nahrungsmittelversorgung zu unterstützen. Im klaren Gegensatz zu dieser Erwartungshaltung steht das, was wir derzeit in urbanen Ökosystemen beobachten. Städte gelten als einer der Haupttreiber des Klimawandels und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Allergien, Infektionskrankheiten und Krebserkrankungen kommen im urbanen Umfeld weitaus häufiger vor als in ländlichen Regionen.

Dies müssen wir versuchen zu ändern. Sogenannte »nature based solutions« und eine bessere Integration von Biodiversität in das urbane Umfeld könnten dazu ein Schlüssel sein. Dies bezieht sich nicht nur auf Tiere und Pflanzen, sondern auch auf Mikroorganismen, die, obwohl klein und mit bloßem Auge nicht sichtbar, viele wichtige Ökosystemleistungen katalysieren. Dazu gehören die Regulierung der Luftqualität und des Klimas und die Steuerung der Bildung von Böden und damit auch von Erosionsereignissen. Mikroorganismen spielen auch eine wichtige Rolle bei Nährstoffumsetzungen und Wasserkreisläufen. Sie beeinflussen daher maßgeblich direkt und indirekt pflanzliche und tierische Vielfalt in fast allen Ökosystemen (Sessitsch et al. 2023).

Interaktionen des Menschen mit Mikrobiota der Umwelt

Wir leben in einer »micobial world«, d. h. in einer Welt, in der wir grundsätzlich von Mikroorganismen umgeben sind und uns entsprechend mit ihnen arrangieren müssen. Die Wichtigkeit von Mikroorganismen für Ökosystemleistungen ist bereits seit einigen Jahrzehnten beschrieben. Aber erst seit gut 15 Jahren wissen wir, dass Mikroorganismen aus der Umwelt auch unsere Gesundheit maßgeblich beeinflussen können. Damit sind nicht nur pathogene Mikroorganismen gemeint, die oftmals in der der Natur eine zweite ökologische Nische gefunden haben

und von dort aus Infektionen verursachen können, sondern primär die Bakterien, Pilze und Archaeen aus der Umwelt, die wichtige und für unsere Gesundheit essenzielle Funktionen tragen. Wie alle höheren Eukaryonten haben auch wir Menschen im Lauf der Evolution gelernt, diese Organismen aus der Umwelt zu rekrutieren und sie in unser eigenes Mikrobiom zu integrieren. Man betrachtet heute daher alle Eukaryonten als sogenannte Holobionten, die neben ihrem eigenem Genom auch auf die Funktionalität der assoziierten Mikroorganismen angewiesen sind, ohne die die jeweiligen Wirte nicht lebensfähig wären, da die entsprechenden Gene exklusiv durch Mikroorganismen bereitgestellt werden (Theis et al. 2016, Berg et al. 2020). Wir atmen zum Beispiel täglich etwa 10000 Liter (10 m^3) Luft ein. 1 m^3 Luft enthält etwa 10000 Mikroorganismen, die in unseren Atemwegen mit dem dortigen Mikrobiom interagieren und einerseits eine Quelle für neue Mikroorganismen und damit Funktionen darstellen, andererseits als Pathogene unser Atemwegsmikrobiom und damit die Funktionalität unserer Atemwege schädigen.

Insgesamt gilt, dass nur ein kleiner Teil unseres eigenen Mikrobioms bei der Geburt von der Mutter an die nächste Generation weitergegeben wird, ein großer Teil aber aus der Umwelt rekrutiert wird. Erika von Mutius war die Leiterin einer Studie, in der es erstmals gelungen ist, mikrobielle und pflanzliche Metabolite zu identifizieren, die eine asthmaprotektive Wirkung haben (Marques Dos Santos et al. 2023). Sie wusste schon relativ lange aus früheren Studien, dass es Mikroorganismen gibt, die vor allem in Kuhställen vorkommen und die dazu führen, dass Kinder weniger anfällig gegen Asthma sind, konnte aber nun die Korrelation zwischen Mikrobiom und Gesundheit erstmals auch mechanistisch festmachen. Wenn sich die mikrobielle Diversität in einer Umwelt ändert, verändert sich damit auch unser Mikrobiom und dies kann im Extremfall zu einer Dysbiose führen, also einem Mikrobiom, das nicht mehr unsere Gesundheit unterstützt, sondern die Entstehung von Krankheiten fördert. Dass sich die mikrobielle Diversität im städtischen Umfeld von der im ländlichen Umfeld unterscheidet, ist leicht nachvollziehbar. Wenn man zusätzlich bedenkt, dass Menschen oftmals mehr als 80 % ihrer Lebenszeit in Innenräumen verbringen, wo der Kontakt mit Umweltmikroorganismen aus

einem ländlichen Umfeld noch weiter reduziert ist, wird klar, wie wichtig die Entwicklung von Strategien ist, um »den Bauernhof in die Stadt zu bringen«.

Mikrobiome im urbanen und im ländlichen Raum

Kollegen aus China haben Parkböden in Vororten und im Innenstadtbereich von Shanghai untersucht und dabei festgestellt, dass sich das Mikrobiom der jeweiligen Böden in Abhängigkeit der entsprechenden Lage der Parkanlagen deutlich unterscheidet (Zhang et al. 2021). Die Hauptursachen liegen im erhöhten Gehalt von Schadstoffen wie Blei und Zink und dem Verlust an Kohlenstoff im innerstädtischen Bereich, beides Parameter, die das Mikrobiom der jeweiligen Böden massiv beeinflussen. Schon dieser Befund zeigt, dass der Mensch in der Stadt von einem anderen Mikrobiom umgeben ist als außerhalb der Stadt. Die Hypothese, dass damit auch unser Mikrobiom beeinflusst wird, haben Kollegen aus Indien verifiziert. Sie haben das Darmmikrobiom von gesunden Personen aus Neu-Delhi mit demjenigen von Personen, die im ländlichen Umfeld wohnen, verglichen und auch das entsprechende Mikrobiom von Ortsansässigen im Himalaya untersucht (Das et al. 2018). Dabei stellte sich heraus, dass das Darmmikrobiom der Ortsansässigen und der ländlichen Bevölkerung sehr ähnlich war und dass die bakterielle Diversität deutlich höher war als bei den Personen aus Neu-Delhi, die sich an der Studie beteiligt hatten.

Entsprechend werden bei der Restaurierung von Flächen im urbanen Raum Strategien genutzt, die aus der Restaurierung stark anthropogen beeinflusster Flächen schon lange bekannt sind, um die mikrobielle Diversität zu erhöhen. Es wird versucht, eine möglichst hoch diverse Vegetation zu schaffen und damit auch eine deutlich erhöhte mikrobielle Diversität zu generieren, die nicht nur die Ökosystemleistung der Böden beeinflusst, sondern auch das Mikrobiom, das uns Menschen umgibt und mit dem wir interagieren (Microbiome-Rewilding-Hypothese, Mills et al. 2017). Bei der Umsetzung dieser Strategien kommt es relativ schnell zu positiven »Feedback-Loops«, in denen sich die Kompartimente Pflanze und Boden gegenseitig beeinflussen (Robinson et al. 2022). Hat der Boden eine hohe Diversität,

so ist auch die pflanzliche Diversität hoch, was dann auch oberirdisch zum Beispiel zu mehr Bestäubern und damit auch zu einer höheren Diversität höherer Lebewesen führt. Dies wirkt sich wiederum positiv auf den Boden aus, indem die Kohlenstoffvorräte steigen und damit auch mikrobielle Aktivitäten zunehmen, was ein besseres Pflanzenwachstum ermöglicht. So entstehen relativ schnell resiliente und multifunktionale Ökosysteme.

Humanpathogene Mikroorganismen im Boden

Neben dieser positiven Seite des Mikrobioms stellt der Boden jedoch auch ein Reservoir für pathogene Organismen dar. Mit dem Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr konnten wir für *Bacillus anthracis*, den Erreger des Milzbrands (Anthrax), nachweisen, dass der Erreger auch ohne den Menschen als seinen eigentlichen Wirt im Boden überleben kann. Eine im Boden vorkommende Amöbe, *Acanthamoeba castellanii*, dient dabei als alternativer Wirt für *B. anthracis* (Braun et al. 2015). Wenn wir die Diversität im Boden erhöhen, müssen wir daher darauf achten, keine pathogenen Organismen anzureichern, um uns nicht der Gefahr möglicher Infektionen auszusetzen.

Unter den Haupttodesursachen weltweit befinden sich etliche Krankheiten, die auf mikrobielle Infektionen zurückgehen, wie Tetanus und Cholera. Für 2050 wird prognostiziert, dass aufgrund steigender Antibiotikaresistenzen mehr Menschen an nicht mehr behandelbaren Infektionskrankheiten sterben werden als an Krebs (Review on Antimicrobial Resistance 2016). Daher ist die Frage sehr wichtig, ob Böden in der Stadt möglicherweise einen Hotspot für antibiotikaresistente oder pathogene Mikroorganismen darstellen.

Ursachen für Antibiotikaresistenz

Ein Vergleich des Darmmikrobioms von Menschen, die vor 2000 bis 3000 Jahren gelebt haben, mit demjenigen heute lebender Menschen zeigt unabhängig von deren Ernährungsweise eine deutliche Zunahme antibiotikaresistenter Mikroorganismen (Da Rocha et al., in rev.). Besonders beunruhigend ist dabei, dass viele der antibiotikaresistenten Mikroorganismen zu Gruppen

gehören, die auch potenziell humanpathogene Mikroorganismen beinhalten. Zurückzuführen ist dieses Problem auf den hohen Einsatz von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin in den letzten Jahrzehnten.

Mikroorganismen können über verschiedene Mechanismen auf relativ einfache Weise DNA austauschen. Dazu gehören der direkte Austausch über Pili von einer Donor- auf eine Rezeptorzelle (Konjugation), die Aufnahme und Integration von DNA-Fragmenten aus abgestorbenen Bakterienzellen aus der Umwelt in lebende Zellen (Transformation) und der Austausch von DNA zwischen Bakterienzellen durch Viren (Transduktion). Daher können Mikroorganismen sehr schnell auf Umweltänderungen reagieren und sich zum Beispiel an das Vorhandensein von Antibiotika in der Umwelt anpassen und entsprechende Resistenzen entwickeln. Je mehr Antibiotika eingesetzt werden, desto größer wird der Selektionsdruck und desto mehr Mikroorganismen werden am Ende die Resistenzgene tragen. Hinzu kommt, dass die meisten Zellen Resistenzgene gegen eine Reihe unterschiedlicher Antibiotika aufnehmen, wenn sie mit einer Resistenz konfrontiert werden (Co-Resistenz), was zu multipel resistenten Mikroorganismen führt. Gerade in Krankenhäusern ist dies inzwischen ein großes Problem.

Aber auch über das Abwasser, das Transportwesen (Flugzeuge, Züge, Busse), durch das enge Zusammenleben der Menschen in Städten, durch Haustiere und durch Tierhaltung in Stadtnähe gelangen Mikrobiome mit antibiotikaresistenten Organismen in die Stadt und werden dort ausgetauscht. Auch Naherholungsflächen in Stadtnähe, wo sich Mikroorganismen von Wildtieren in Gewässern oder im Kot anreichern, stellen wichtige Eintragspfade dar (Vassallo et al. 2022). Anhand von Fischen in Aquakultur konnte im Detail gezeigt werden, wie schnell sich nach Gabe des antibiotischen Wirkstoffs Florfenicol das Mikrobiom verändert und die Zahl an Antibiotikaresistenzen im Mikrobiom ansteigt (Sáenz et al. 2019).

Nicht überraschend konnten Li et al. (2017) in einer Metaanalyse zeigen, dass die Resistenzgene für Antibiotika wesentlich häufiger im Genom von Bakterien vorkommen, die mit Menschen in Verbindung stehen, als im Genom von Bakterien, die nur einem geringen anthropogenen Einfluss ausgesetzt sind.

Co-Selektion von Antibiotikaresistenzen durch Schwermetalle

Gerade im urbanen Umfeld kommt zu der Co-Resistenz auch das Problem der Co-Selektion von Antibiotikaresistenzen durch andere Schadstoffe hinzu. Eine gängige Strategie von Mikroorganismen ist es, wenn sie mit Antibiotika konfrontiert sind, diese über entsprechende Transporter wieder aktiv, d.h. unter Energieverbrauch, aus der Bakterienzelle auszuschleiden. Oftmals sind diese Transporter relativ unspezifisch, sodass auch andere Schadstoffe wie Schwermetalle oder Biozide aus Bakterien ausgeschleiden werden können. Entsprechend werden Antibiotikaresistenzen auch beim Vorhandensein anderer Schadstoffe übertragen (Co-Selektion von Resistenzgenen, Abb. 1). Hierzu gehören z. B. Zink, Kupfer und Blei, die im urbanen Umfeld als Kontaminanten eine wichtige Rolle spielen (Frei et al. 2023). Kollegen aus Zaire konnten zeigen, dass ein Großteil der Mikroorganismen in stark schwermetallbelasteten Böden auch gegen eine Reihe von Antibiotika resistent ist, darunter Vertretern der Penicilline (z. B. Ampicillin), Aminoglykoside (z. B. Streptomycin) und Chinolone (z. B. Ciprofloxacin) (Oko et al. 2016). Das zeigt, dass nicht nur Antibiotika, sondern auch typische Schadstoffe aus dem urbanen Umfeld Antibiotikaresistenzen auslösen können. Eine Metaanalyse, in der Antibiotikaresistenzen in städtischen Mikrobiomen untersucht wurden, bestätigt dies. Je nach den Expositionen (z. B. Krankenhäuser, Transportwesen, Parkanlagen) fanden sich Resistenzen gegen unterschiedliche Antibiotika (Vassallo et al. 2022).

Antibiotikaresistenzen im industriellen und städtischen Umfeld: Was können wir tun?

Das Thema Resistenzentwicklung im urbanen Umfeld ist daher von großer Bedeutung, wenn es um die künftige Gestaltung von Ökosystemen geht. Dazu gehört u. a. die Etablierung geeigneter Monitoring- und Frühwarnsysteme. Wir untersuchen gerade, inwieweit sich Abwasser dazu eignet, frühzeitig die Ausbreitung neuer antibiotikaresistenter Mikroorganismen vorherzusagen. Die Herangehensweise ist dabei ähnlich der Diagnostik von Viren, wo man seit der Coronapandemie Abwasserproben nutzt, um mögliche

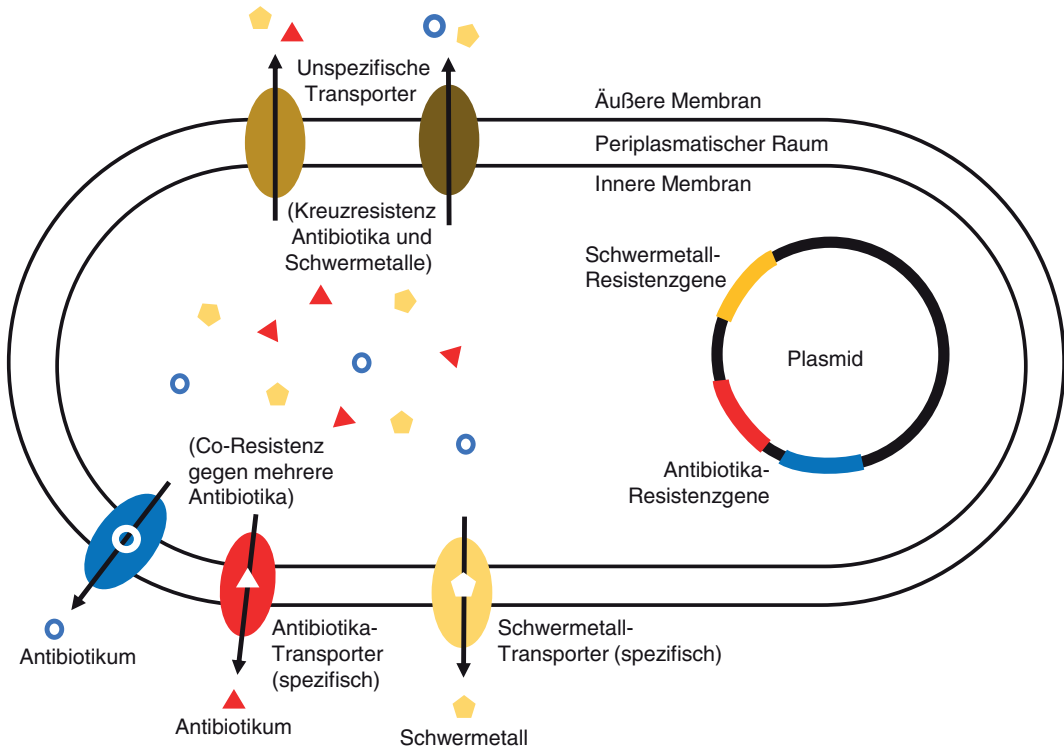


Abb. 1. Vereinfachte Darstellung der Co-Resistenz von Bakterien gegen Antibiotika (unten) und der Co-Selektion von Resistenzgenen (oben).

künftige Pandemien frühzeitig zu erkennen. Auch für die Erfassung neuer Kombinationen von Antibiotikaresistenzgenen wäre Abwasser möglicherweise ein gutes Frühwarnsystem.

Derzeit werden Antibiotika in Kläranlagen nur unvollständig abgebaut und gelangen so in die Natur. Daher sollte auch der gezielte Abbau von Antibiotika z.B. in Kläranlagen vorangetrieben werden, um den Selektionsdruck in der Umwelt zu reduzieren. Wo kein Selektionsdruck vorhanden ist, bilden sich auch keine neuen antibiotikaresistenten Mikroorganismen. Die meisten Antibiotika basieren auf natürlichen Wirkstoffen, die nur schwer und langsam abgebaut werden. Dies verschafft ökologisch den Produzenten der Substanzen (meistens Pilze) einen Vorteil, um sich in der Natur durchzusetzen, ist im medizinischen Kontext aber problematisch. Neben der Strategie, Antibiotika aus der Bakterienzelle wieder auszuschleusen, haben einige Mikroorganismen weitere Strategien entwickelt, um gegen Antibiotika resistent zu werden. Dazu

gehört deren gezielter Abbau, was für die entsprechenden Mikroorganismen zusätzlich den Vorteil bietet, Antibiotika als Energiequelle für ihren Stoffwechsel nutzen zu können. Wir untersuchen derzeit am Beispiel von Tetracyclinen, inwieweit mikrobielle Enzyme, die den Abbau der entsprechenden Antibiotika katalysieren, sogenannte Destructasen, gezielt eingesetzt werden können, um zum Beispiel in Kläranlagen den Abbau von Tetracyclinen zu induzieren.

Schließlich können wir versuchen, Schadstoffe, v.a. Schwermetalle, im Boden zu binden und damit den Selektionsdruck für die Mikroorganismen zu reduzieren. Dazu gibt es bereits eine Reihe von Ansätzen, wie den Einsatz von Biokohle (biochar), die über verschiedene Mechanismen (elektrostatische Wechselwirkungen, Ionenaustausch, Redoxreaktionen, Fällung und Komplexbildung) Schwermetalle wie Blei, Zink, Cadmium, Kupfer, Arsen oder Chrom bindet und zur Verbesserung der physikalisch-chemischen Bodeneigenschaften und der Öko-

systeme beiträgt. Ein negativer Effekt ist dabei jedoch, dass neben den Schadstoffen auch andere Substanzen wie z. B. Nährstoffe sorbiert werden. Im Rahmen des Graduiertenkollegs Urbane Grüne Infrastruktur an der TU München versuchen wir daher, stattdessen altes Ziegelmateriale zu verwenden, das beispielsweise beim Abriss von Gebäuden anfällt. Das Material hat eine sehr große Sorptionskapazität und kann, dem Boden beigemischt, auch Schwermetalle binden.

Literatur

- Berg, G., D. Rybakova, D. Fischer, T. Cernava, M. C. Vergès, ... & M. Schlöter. 2020. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. – *Microbiome*, 8: 103. DOI: [10.1186/s40168-020-00875-0](https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0)
- Braun, P., G. Grass, A. Aceti, L. Serrecchia, A. Affuso, L. Marino, S. Grimaldi, S. Pagano, M. Hanczaruk, E. Georgi, B. Northoff, A. Schöler, M. Schlöter, M. Antwerpen & A. Fasanello. 2015. Microevolution of anthrax from a young ancestor (M.A.Y.A.) suggests a soil-borne life cycle of *Bacillus anthracis*. – *PLoS ONE*, 10(8): e0135346. DOI: [10.1371/journal.pone.0135346](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135346)
- Das, B., T. S. Ghosh, S. Kedia, R. Rampal, S. Saxena, S. Bag, R. Mitra, M. Dayal, O. Mehta, A. Surendranath, S. P. L. Travis, P. Tripathi, G. B. Nair & V. Ahuja. 2018. Analysis of the gut microbiome of rural and urban healthy Indians living in sea level and high altitude areas. – *Scientific Reports*, 8: 10104. DOI: [10.1038/s41598-018-28550-3](https://doi.org/10.1038/s41598-018-28550-3)
- Frei, A., A. D. Verderosa, A. G. Elliott, J. Zuegg & M. A. T. Blaskovich. 2023. Metals to combat antimicrobial resistance. – *Nature Reviews, Chemistry*, 7: 202–224. DOI: [10.1038/s41570-023-00463-4](https://doi.org/10.1038/s41570-023-00463-4)
- Li, L. G., Y. Xia & T. Zhang. 2017. Co-occurrence of antibiotic and metal resistance genes revealed in complete genome collection. – *The ISME Journal*, 11: 651–662. DOI: [10.1038/ismej.2016.155](https://doi.org/10.1038/ismej.2016.155)
- Marques Dos Santos, M., V. Pivniouk, B. Rankl, A. Walker, G. Pagani, ... E. von Mutius & D. Vercelli. 2023. Asthma-protective agents in dust from traditional farm environments. – *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 152: 610–621. DOI: [10.1016/j.jaci.2023.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.05.013)
- Mills, J. G., P. Weinstein, N. J. C. Gellie, L. S. Weyrich, A. J. Lowe & M. F. Breed. 2017. Urban habitat restoration provides a human health benefit through microbiome rewilding: the Microbiome Rewilding Hypothesis. – *Restoration Ecology*, 25: 866–872. DOI: [10.1111/rec.12610](https://doi.org/10.1111/rec.12610)
- Oko, J. O., M. Umar, D. E. Akafyi & M. Abdullahi. 2016. Antibacterial susceptibility of heavy metals tolerant bacteria isolated from NILEST tannery effluent. – *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences*, 8: 1–10. DOI: [10.9734/JAMPS/2016/26580](https://doi.org/10.9734/JAMPS/2016/26580)
- Review on Antimicrobial Resistance. 2016. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. – The Review on Antimicrobial Resistance, Chaired by Jim O'Neill, 80 S. <https://amr-review.org/> [abgerufen 21.04.2024]
- Robinson, J. M., H. Watkins, I. Man, C. Liddicoat, R. Cameron, B. Parker, M. Cruz & L. Meagher. 2022. Microbiome-Inspired Green Infrastructure: a bioscience roadmap for urban ecosystem health. – *Architectural Research Quarterly*, 25: 292–303. DOI: [10.1017/S1359135522000148](https://doi.org/10.1017/S1359135522000148)
- Sáenz, J. S., T. V. Marques, R. S. C. Barone, J. E. P. Cyrino, S. Kublik, J. Nesme, M. Schlöter, S. Rath & G. Vestergaard. 2019. Oral administration of antibiotics increased the potential mobility of bacterial resistance genes in the gut of the fish *Piaractus mesopotamicus*. – *Microbiome*, 7: 24. DOI: [10.1186/s40168-019-0632-7](https://doi.org/10.1186/s40168-019-0632-7)
- Sessitsch, A., S. Wakelin, M. Schlöter, E. Maguin, T. Cernava, ... & T. Kostic. 2023. Microbiome interconnectedness throughout environments with major consequences for healthy people and a healthy planet. – *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 87: e0021222. DOI: [10.1128/mmb.00212-22](https://doi.org/10.1128/mmb.00212-22)
- Theis, K. R., N. M. Dheilly, J. L. Klassen, R. M. Brucker, J. F. Baines, T. C. Bosch, J. F. Cryan, S. F. Gilbert, C. J. Goodnight, E. A. Lloyd, J. Sapp, P. Vandenkoornhuyse, I. Zilber-Rosenberg, E. Rosenberg & S. R. Bordenstein. 2016. Getting the hologenome concept right: an eco-evolutionary framework for hosts and their microbiomes. – *mSystems*, 11: e00028-16. DOI: [10.1128/mSystems.00028-16](https://doi.org/10.1128/mSystems.00028-16)
- Vassallo, A., S. Kett, D. Purchase & M. Marvasi. 2022. The bacterial urban resistome: recent advances. – *Antibiotics*, 11: 512. DOI: [10.3390/antibiotics11040512](https://doi.org/10.3390/antibiotics11040512)
- Zhang, W., J. Han, H. Wu, Q. Zhong, W. Liu, S. He & L. Zhang. 2021. Diversity patterns and drivers of soil microbial communities in urban and suburban park soils of Shanghai, China. – *PeerJ*, 9: e11231. DOI: [10.7717/peerj.11231](https://doi.org/10.7717/peerj.11231)

Diskussion

A. Vollmar: Sie haben am Beispiel von Shanghai gezeigt, dass sich die Darmmikrobiome der Stadt- und Landbevölkerung stark unterscheiden. Gibt es Erkenntnisse, ob Menschen mit dem »ländlichen Mikrobiom« resistenter gegenüber Darminfektionen oder anderen Infektionskrankheiten sind?

M. Schlöter: Von Asthma und Allergie kennen wir den Zusammenhang zwischen dem Umweltmikrobiom und der Erkrankung aus den Studien von Frau von Mutius. Von anderen Krankheiten sind mir keine so eindeutigen Studien bekannt.

A. Vollmar: Wie schnell stellt sich ein Mikrobiom im Menschen um? Würde es denn nützen, eine Weile auf dem Land zu leben, wenn sich das städtische Mikrobiom schädlich auswirkt?

M. Schlöter: Wir werden in Kürze mit einem Projekt starten, in dem wir der Frage nachgehen werden, wie sich das Mikrobiom von Kindern, die auf dem Land aufgewachsen sind, verändert, wenn sie in die Stadt ziehen. Bleiben sie möglicherweise weiterhin geschützt, zum Beispiel vor Allergien, im Vergleich zu Kindern, die in der Stadt geboren sind oder dort ihre ersten Lebensjahre verbracht haben? Man weiß bei Allergien, dass die ersten drei bis fünf Lebensjahre für die Prägung des Immunsystems entscheidend sind. Daher vermutet man, dass, wenn das Immunsystem einmal geprägt ist, die unmittelbare Exposition nicht mehr so entscheidend ist. Das würde bedeuten, dass ein Landaufenthalt eines Städtlers im Erwachsenenalter nicht mehr den bedeutenden Effekt auf das Immunsystem hat, den man sich vielleicht davon erhofft.

A. Peters: Als Ergänzung: Bei Mikrobiomtherapien hat man festgestellt, dass sie nur solange wirksam sind, wie die neuen Organismen zugegeben bzw. eingenommen werden. Unser Immunsystem lernt schon in der frühen Kindheitsentwicklung, was fremd und was eigen ist, auch in Bezug auf unser eigenes Mikrobiom. Daher werden Mikroorganismen, die unser Immunsystem nicht kennt, eher bekämpft, unabhängig davon, ob sie für uns gut oder schlecht sind.

Das ist aber ein sehr komplexes Wechselspiel, das wir erst ansatzweise verstehen.

J. Bauer: Sie haben gezeigt, wie Resistenzgene übertragen werden. Aber woher kommen sie eigentlich? Sie haben das Thema unter dem Blickwinkel der antibiotikaresistenten Mikroorganismen sehr umfassend dargestellt, aber meines Erachtens müssen wir uns auch fragen, welche Antibiotika und welche Mengen davon eigentlich in der Umwelt oder zum Beispiel in einer Kläranlage vorhanden sind. Und sind diese Rückstände antibiotisch noch aktiv? Tetracycline zum Beispiel unterliegen in der Umwelt einer Epimerisierung und verlieren dabei weitestgehend ihre antibiotische Aktivität. Zu dem Nachweis der Resistenzgene sollte daher auch die chemische Analytik hinzukommen.

M. Schlöter: Zu Ihrer Frage nach der Entstehung der Resistenzen: Antibiotika sind Naturprodukte, die ursprünglich von Pilzen in komplexen Ökosystemen produziert worden sind, um sich ökologische Nischen zu schaffen und zu verhindern, dass sich dort Bakterien ansiedeln können. Bakterien haben daher relativ früh in der Evolution gelernt, mit Antibiotika umzugehen und entsprechende Resistenzmechanismen zu entwickeln. Diese Resistenzen kommen natürlicherweise vor. Die entscheidende Frage ist, wie schnell sie sich ausbreiten. Durch den enormen Einsatz von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin hat sich die Ausbreitungskinetik stark beschleunigt und der hohe Selektionsdruck hat zu einer Entwicklung neuer mikrobieller Resistenzmechanismen geführt. Die Resistenzgene liegen nicht nur intrinsisch auf dem Genom, sondern werden zum Beispiel über Plasmide übertragen. Wir haben den Kipp-Punkt, den Tipping-point, eigentlich schon überschritten und sind bereits in einer exponentiellen Phase, was die Ausbreitungskinetik angeht. Das heißt aber auch, dass die Zahl der antibiotikaresistenten Mikroorganismen wieder abnimmt, wenn wir den Antibiotikaeinsatz reduzieren, wie es in der Veterinärmedizin und zumindest in Deutschland auch in der Humanmedizin aktuell der Fall ist.

J. Bauer: Aber die meisten Antibiotika, werden nicht von Pilzen, sondern von Bakterien gebildet, wie zum Beispiel von Streptomyceten.

M. Schlöter: Ja, aber auch hier kam es letztlich zu einer Konfrontation in natürlichen Ökosystemen. Organismen, die antimikrobiell aktive Substanzen produzieren, hat es schon relativ früh in der Evolution gegeben. Wir sprechen ja nur über Substanzen wie Streptomycin, Penicillin und ähnliche, die bakteriostatisch oder bakteriozid sind. Es gibt aber zum Beispiel auch Siderophore und andere Substanzen, mit denen Organismen um Ressourcen kämpfen. Daraus hat sich im Laufe der Evolution etwas entwickelt, das jetzt für uns viel greifbarer wird als früher, als der Antibiotikaeinsatz noch nicht so groß war.

Noch kurz zu Ihrer zweiten Frage: Wir mussten zunächst die Geldgeber überzeugen, dass es Sinn macht, die Proben aus dem Viren-Monitoring, das im Wesentlichen durch die Coronapandemie entstanden ist, zu nutzen, um auch Antibiotikaresistenzgene im Abwasser nachzuweisen. Im nächsten Schritt wollen wir nun die chemische Analytik nachziehen, um auch die Antibiotikarückstände nachzuweisen. Zumindest für die Wirksubstanzen der klassischen Antibiotika weiß man, dass es bestimmte Peaks gibt, die im Winter liegen oder im Frühling, wenn die Leute ihren Frühjahrsputz machen und alte Medikamente über den Abfluss entsorgen. Sie haben natürlich recht, es gibt Metabolite, die nicht mehr oder möglicherweise auf eine andere Art wirksam sind als die ursprünglichen Substanzen und die man dann ebenfalls erfassen muss.

C. Beierkuhnlein: Zu dem Mikrobiom in Pflanzen und in Menschen gehört auch das Virom. Da erscheint mir noch vieles nebulös zu sein, auch weil wir uns sehr schwertun, hier von Arten zu sprechen. Seine Diversität ist sehr viel schwieri-

ger zu fassen und auch wenn es jetzt Methoden dafür gibt, schaut man eigentlich nur bei den pathogenen Viren genauer hin. Um das Funktionieren von Ökosystemen besser zu verstehen, ist aber neben den Pilzen und Bakterien auch das Virom zu ergründen. Da habe ich den Eindruck, wir stehen noch ganz am Anfang.

M. Schlöter: Da kann ich nur zustimmen. Wir müssen die Viren kennen, die dieses System steuern, vor allem die Phagen, das heißt Viren, die auf Bakterien als Wirtszellen spezialisiert sind. Über 99 Prozent des Viroms besteht nicht aus tier- und humanpathogenen Viren, sondern aus Phagen, über deren Dynamik und Abundanz wir so gut wie nichts wissen. Wir kennen seit fast 100 Jahren die Hypothese »Kill the Winner«. Sie besagt, dass, wenn eine Bakterienpopulation in ihrer Abundanz ansteigt, auch die entsprechenden Phagen ansteigen werden, was dazu führt, dass dieser Organismus wieder reduziert wird und sich auf sein früheres Niveau angleicht. Das kennen wir als Theorie und nur für Einzelorganismen, aber nicht für ganze Bakteriengesellschaften. Wir sind dabei, das Virom jetzt besser zu greifen, da mit der Hochdurchsatzsequenzierung die analytischen Möglichkeiten zur Verfügung stehen, um die Viren bioinformatisch soweit zu rekonstruieren, dass wir zumindest wissen, wie sie möglicherweise aussehen und interagieren. Mit den klassischen mikrobiologischen Verfahren wie Plaque-Assays kommen wir bei der enormen Komplexität des Viroms, die um den Faktor 100 bis 10 000 höher ist als das, was wir für die Bakteriendiversität kennen, nicht weiter. Hier spielt auch der horizontale Gentransfer eine wichtige Rolle. Neben dem Konzept »Kill the Winner« gibt es das Konzept, dass die Mikroorganismen Gene übertragen, die für die Anpassung an bestimmte Ökosystembedingungen – seien es Antibiotika oder etwas anderes – wichtig sind.