



Biofilme – bedenkliche biologische Barrieren? Martin Sigot



Denkt man an Mikroorganismen, könnte man an ein einzelnes Bakterium denken: Es hat eine rundliche (Kokken) oder längliche (Stäbchen) Form, eventuell besitzt es einen Anhang für die Fortbewegung (Flagelle). Doch ähnlich wie Menschen leben auch Mikroorganismen selten allein: Sie sind oft in biologischen Barrieren versteckt - den Biofilmen - was jedoch für uns Menschen unvorteilhaft sein kann.

Basics: Biofilm

Nach aktuellen Schätzungen leben bis zu 80 % aller Prokaryoten (Bakterien und Archaeen) weltweit in Biofilmen! Ein Biofilm ist ein Zusammenschluss verschiedener Mikroorganismen. Dieser beinhaltet in den meisten Fällen zahlenmäßig mehr Prokaryoten als Eukaryoten. Das genaue Verhältnis kann sich entsprechend der Bedingungen außerhalb und innerhalb des Biofilms verändern. Sie grenzen sich selbst in mehrere Phasen durch eine dickflüssigere Matrix von ihrer Umwelt ab (Brake & Hasiotis, 2010; Guo et al., 2021; Penesyan et al., 2021).

Die mehrphasige Biofilmbildung ist durch quorum sensing reguliert. In der ersten Phase erfolgt die Anheftung einer Zelle an einer Oberfläche unter Mithilfe einer Flagelle. In der zweiten Phase lagern sich immer mehr unterschiedliche Mikroorganismen an die Oberfläche und den bereits vorhandenen Zellen an, es bildet sich eine Mikrokolonie. Ab dieser Phase spielt das quorum sensing eine wichtige Rolle: Bakterien produzieren kontinuierlich Signalmoleküle, die sie untereinander wahrnehmen können. Dadurch wissen sie, ob viele oder wenige Bakterien vorhanden sind. Sobald genug Bakterien vorhanden sind, nehmen sie dies über die Signalmoleküle wahr, und es werden bestimmte Stoffe in der Gemeinschaft produziert, die für die Bildung des Biofilms in großen Mengen erforderlich sind (beispielsweise extrazelluläre polymere Substanzen (EPS)). Diese Stoffe sind Grundbestandteile der dickflüssigen Matrix, mit der sich die Mikroorganismen von ihrer Umgebung abgrenzen können und dadurch zu einer Gemeinschaft werden. Der Biofilm wächst kontinuierlich und führt schließlich zur Abspaltung kleinerer Einheiten oder einzelner Mikroorganismen (Dispersion) (Passos da Silva et al., 2017). Zu sehen sind die Formierung und die wichtigsten quorum sensing regulierte Substanzen in Abbildung 1:

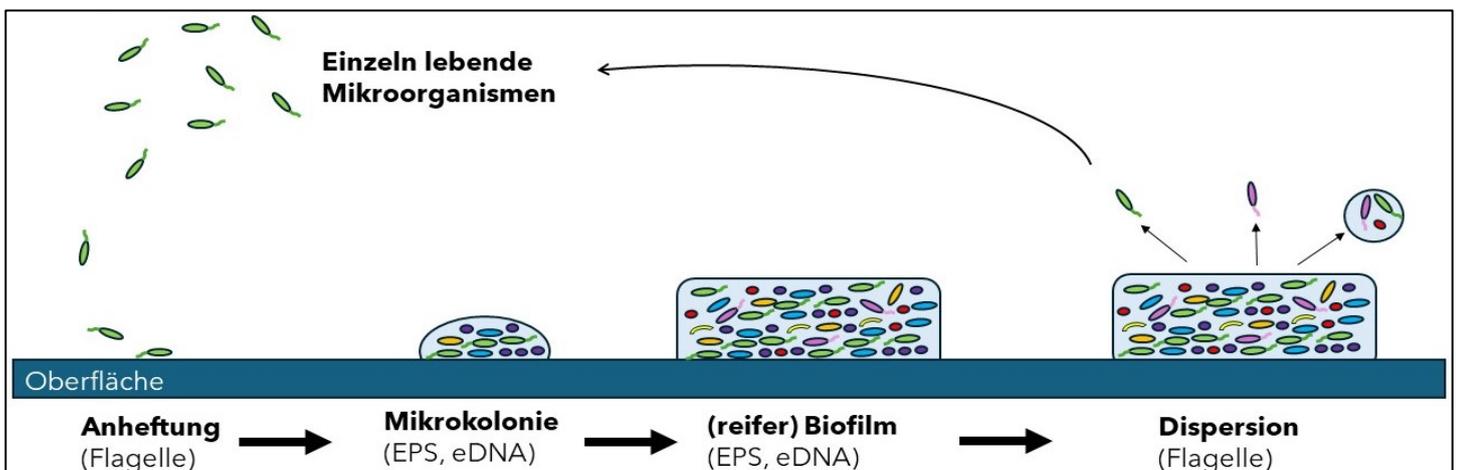


Abbildung 1: Die wichtigsten Stadien eines Biofilms mit dazugehörigen, quorum sensing regulierten Substanzen: Flagelle, EPS = extrazelluläre polymere Substanzen, eDNA = extrazelluläre DNA. (eigene Abbildung)

Die genaue Form von Biofilmen und Mikrokolonien - von Bläschen über Pilze bis hin zu klassischen Filmen oder den riesigen mikrobiellen Matten - hängt von den biologischen Wechselwirkungen und den abiotischen Umweltbedingungen ab und ist Gegenstand aktueller Forschung (Flemming et al., 2023). Warum macht es aber überhaupt Sinn einen Biofilm auszubilden?

Benefit von Biofilmen

Der Vorteil, in Biofilmen zu leben wird schnell ersichtlich, wenn man die Matrix von Biofilmen genauer betrachtet: Sie besteht (neben Wasser) aus extrazellulären polymeren Substanzen (Polysaccharide, Proteine, extrazelluläres genetisches Material (= eDNA), Lipide,...), wodurch die Bakterien nahe beieinander verankert bleiben. Dadurch können die Zellen effizienter durch quorum sensing miteinander kommunizieren, gemeinsam reagieren und genetisches Material und Stoffwechselprodukte austauschen. Tote Zellen in der Matrix können effizient wiederverwertet und deren genetisches Material in Form von eDNA „archiviert“ werden. Material außerhalb der Matrix kann bedarfsweise in diese transportiert und zwischengespeichert werden. Die Matrix ist dickflüssiger als das Medium um den Biofilm herum, wodurch die Diffusion von unerwünschten Stoffen wie Schwermetallen und Bioziden stark behindert ist. So können durch Konzentrationsgradienten Mikrolebensräume im Biofilm gebildet werden. Dies bewirkt den für uns größten Nachteil: Die Mikroorganismen in Biofilmen sind widerstandsfähiger gegen Schwermetalle, Biozide (wie Antibiotika und Desinfektionsmittel), Bekämpfung durch das Immunsystem, Austrocknung, UV-Strahlung und größere Räuber (Flemming & Wingender, 2010). Widerstandsfähigere Mikroorganismen in Biofilmen können durch den Menschen schwerer getötet werden!

Beeinträchtigung Biofilm!

Schwer regulierbare Mikroorganismen (insbesondere Bakterien) stellen für die Medizin in vielen Bereichen ein großes Problem dar, bis zu 60% aller bakteriellen Infektionen werden von Biofilmen ausgelöst (Assefa & Amare, 2022):

In den USA allein sterben jährlich ~ 100.000 Menschen nur durch Infektionen, die durch Krankenhausaufenthalte bedingt sind (Gesundheitssystem-assoziierte Infektionen oder HAI). Diese Infektionen können insbesondere in schweren Fällen von Biofilmen (auf medizinischen Geräten, Abflusssystemen und trockenen Oberflächen wie Betten) ausgelöst werden. HAIs sind schwer zu behandeln und führen in den schwersten Fällen bei bis zu 25% der Betroffenen zum Tod. Eine Vielzahl unterschiedlicher Mikroorganismen in Biofilmen begünstigen Infektionen wie z.B. *Pseudomonas aeruginosa*. Besonders relevant für die schwersten Verläufe sind aber Antibiotika (Methicillin) resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) in den Biofilmen (Assefa & Amare, 2022; He et al., 2023; Maillard & Centeleghe, 2023).

Auch bei Implantaten (Zahn, Brust, ...) können Biofilme zu einer chronischen Entzündung führen. Dadurch wird ein ständiger Einsatz von Antibiotika notwendig, was aber die Entwicklung von Resistenzen fördert. Die meisten Implantate werden aufgrund von Entzündungen um das Implantat herum abgestoßen (Periimplantitis) (Lv et al., 2023).

Aber nicht nur in der Medizin können Biofilme stören bzw. gefährlich werden. Sie führen beispielsweise zu beschleunigter Korrosion von Rohren und Gebäuden, Verstopfungen von Filtern und Rohren,... (*Biofilm*, 1999). Neue Ansätze zur Bekämpfung sind also nötig, da die „klassischen“ Ansätze mit Bioziden aufgrund deren geringerer Wirkung nur bedingt wirksam sind.

Bekämpfung von Biofilmen?

Ein neuer Ansatz zur Bekämpfung von Biofilmen ist die Verwendung von Nanomaterialien. Dabei handelt es sich um Materialien im Größenordnungsbereich von 1-1000 nm. Ihre Eigenschaften unterscheiden sich grundlegend von Materialien in anderen Maßstäben (z.B. Partikelgröße, Verhältnis von Oberfläche zu Volumen, Oberflächenladung, ...) (Butler et al., 2023).

Ein präventiver Ansatz zur Bekämpfung von Biofilmen ist die Verwendung von Nanooberflächen. Sie können beispielsweise aus Gold- oder Silber bestehen (diese Edelmetalle wirken abtötend) und eine spezielle „Rauheit“ aufweisen (was die Anheftung erschwert). Nanooberflächen werden hauptsächlich für Implantate eingesetzt, um die Ansiedlung oder das Wachstum von Bakterien zu verhindern (Butler et al., 2023).

Biofilme: Bilanz

Ein Ansatz zur Bekämpfung von Biofilmen nach ihrer Entstehung ist die Verwendung von magnetischen Nanopartikeln, die durch das Anlegen eines Magnetfeldes die Matrix durch mechanische Bewegung zerstören. Andere Nanopartikel könnten durch Lichtpulse (z.B. Laser) aktiviert, wodurch sie Wärme abgeben und die Biofilme zerstören (Lv et al., 2023).

Ein Biofilm ist die am häufigsten vorkommende Lebensform von Mikroorganismen, da sie in der Gemeinschaft besser geschützt sind und für sie besser passende Mikrolebensräume schaffen können. Sie sind hoch komplex und stellen uns deswegen in vielen Bereichen (wie der Medizin oder Industrie, ...) vor Herausforderungen. Es wird jedoch intensiv im Bereich der Nanotechnologie geforscht, um dieses Problem zu lösen. Es sollte aber nicht vergessen werden, dass die meisten Biofilme für den Menschen nicht störend sind und es auch „gute Biofilme“ gibt.

Glossar

Bezeichnung	Erklärung
Antibiotika	Wirkstoffe die gegen Bakterien (abtötend, wachstumshemmend), aber NICHT gegen Viren, Pilze, ... wirken.
Abiotische Umweltbedingungen	Physikalisch-chemische Eigenschaften der Umwelt wie pH-Wert, Temperatur, Salzgehalt,
Biofilm	Zusammenschluss verschiedener mikroskopisch kleiner Lebewesen, die sich durch ein selbstproduziertes, dickflüssigeres Medium von ihrer Umwelt abgrenzen.
Biozid	Substanzen, die Lebewesen abtöten (<i>Biozid</i> , 2000).
Diffusion	Irreversibler, passiver Transport von Teilchen in ein Medium zum Ausgleich eines Konzentrationsunterschiedes.
Eukaryot	Lebewesen mit Zellkern (z.B. Algen, Amöben, Pilze, ...).
Extrazelluläre polymere Substanzen / EPS	Von Mikroorganismen produzierte und aus deren Zellen abgegebene Substanzen (z.B. Polysaccharide, Proteine, Lipide, extrazelluläres genetisches Material, ...), wodurch eine Anheftung an deren Oberfläche und untereinander ermöglicht wird.
Korrosion	Ein physikalisch-chemischer Prozess, bei dem ein Werkstoff mit seiner Umgebung reagiert und dadurch seine Eigenschaften ändert bspw. rosten. Sind Lebewesen (oder deren Stoffwechselprodukte) dafür verantwortlich, spricht man von Biokorrosion (Reichert Chemietechnik, 2020).
Matrix	Der Raum zwischen den Lebewesen in einem Biofilm.
Nanomaterialien	Materialien, bei denen sich mindestens eine Dimension im Nanometer- Bereich befindet.
Prokaryot	Lebewesen ohne Zellkern (Bakterien, Archaeen).
Quorum sensing	Bakterien produzieren artspezifische Signalmoleküle (Autoinduktoren), und sie haben oberflächliche Rezeptoren für Signalmoleküle über die Artgrenze hinweg. Durch Diffusion werden die Signalmoleküle verstreut. Erst wenn genug Zellen nahe beieinander sind und dadurch die Konzentration hoch genug ist, werden gewisse Stoffwechselwege eingeschaltet (z.B. Bildung eines Biofilms, Produktion von Toxinen, Biolumineszenz, ...). Dadurch können die gewünschten Stoffe schnell in ausreichender Menge produziert und angereichert werden. In kleinen Mengen würden die Stoffe durch Diffusion verstreut werden. (<i>Quorum sensing</i> , 1999)

Quellen

- Assefa, M., & Amare, A. (2022). Biofilm-Associated Multi-Drug Resistance in Hospital-Acquired Infections: A Review. *Infection and Drug Resistance*, *15*, 5061–5068. <https://doi.org/10.2147/IDR.S379502>
- Biofilm*. (1999). <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/biofilm/8610>
- Biozid*. (2000). <https://www.spektrum.de/lexikon/geowissenschaften/biozid/1877>
- Brake, S. S., & Hasiotis, S. T. (2010). Eukaryote-Dominated Biofilms and Their Significance in Acidic Environments. *Geomicrobiology Journal*, *27*(6–7), 534–558. <https://doi.org/10.1080/01490451003702966>
- Butler, J., Handy, R. D., Upton, M., & Besinis, A. (2023). Review of Antimicrobial Nanocoatings in Medicine and Dentistry: Mechanisms of Action, Biocompatibility Performance, Safety, and Benefits Compared to Antibiotics. *ACS Nano*, *17*(8), 7064–7092. <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c12488>
- Flemming, H.-C., van Hullebusch, E. D., Neu, T. R., Nielsen, P. H., Seviour, T., Stoodley, P., Wingender, J., & Wuertz, S. (2023). The biofilm matrix: Multitasking in a shared space. *Nature Reviews Microbiology*, *21*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00791-0>
- Flemming, H.-C., & Wingender, J. (2010). The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology*, *8*(9), Article 9. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2415>
- Guo, K., Wu, N., Li, W., Baattrup-Pedersen, A., & Riis, T. (2021). Microbial biofilm community dynamics in five lowland streams. *Science of The Total Environment*, *798*, 149169. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149169>
- He, L., Lv, H., Wang, Y., Jiang, F., Liu, Q., Zhang, F., Wang, H., Shen, H., Otto, M., & Li, M. (2023). Antibiotic treatment can exacerbate biofilm-associated infection by promoting quorum cheater development. *Npj Biofilms and Microbiomes*, *9*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41522-023-00394-4>
- Lv, X., Wang, L., Mei, A., Xu, Y., Ruan, X., Wang, W., Shao, J., Yang, D., & Dong, X. (2023). Recent Nanotechnologies to Overcome the Bacterial Biofilm Matrix Barriers. *Small*, *19*(6), 2206220. <https://doi.org/10.1002/sml.202206220>
- Maillard, J.-Y., & Centeleghe, I. (2023). How biofilm changes our understanding of cleaning and disinfection. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, *12*, 95. <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01290-4>
- Passos da Silva, D., Schofield, M. C., Parsek, M. R., & Tseng, B. S. (2017). An Update on the Sociomicrobiology of Quorum Sensing in Gram-Negative Biofilm Development. *Pathogens*, *6*(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/pathogens6040051>
- Penesyan, A., Paulsen, I. T., Kjelleberg, S., & Gillings, M. R. (2021). Three faces of biofilms: A microbial lifestyle, a nascent multicellular organism, and an incubator for diversity. *Npj Biofilms and Microbiomes*, *7*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00251-2>
- Quorum sensing*. (1999). <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/quorum-sensing/55384>
- Reichelt Chemietechnik. (2020, November 30). Was ist Korrosion und wie entsteht sie? *Reichelt Chemietechnik Magazin*. <https://www.rct-online.de/magazin/was-ist-korrosion/>