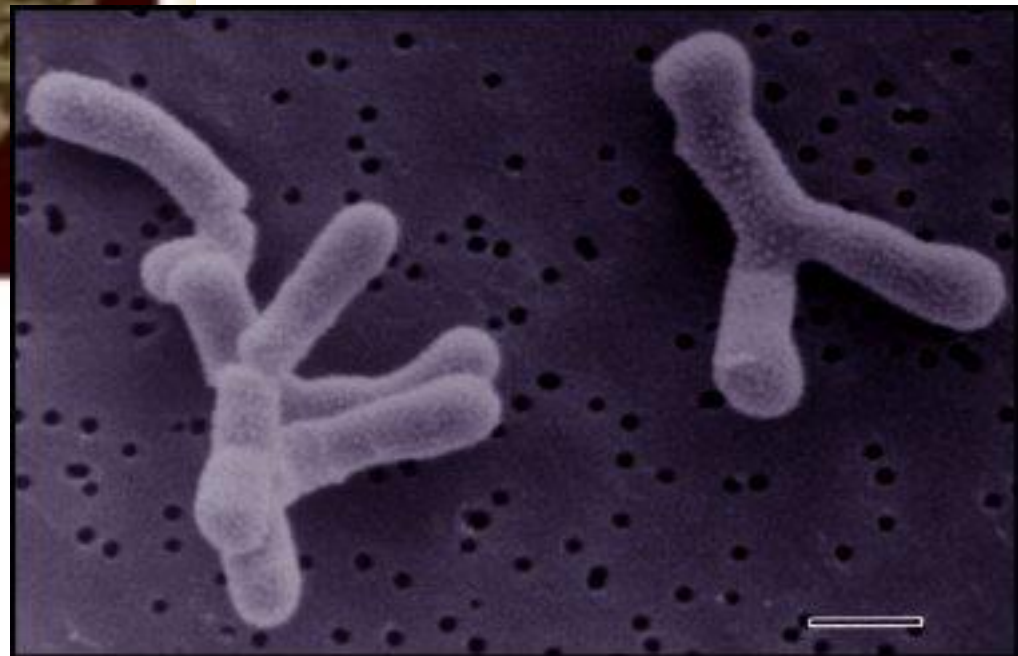




# Das Mikrobiom peripartal: Was wissen wir darüber?

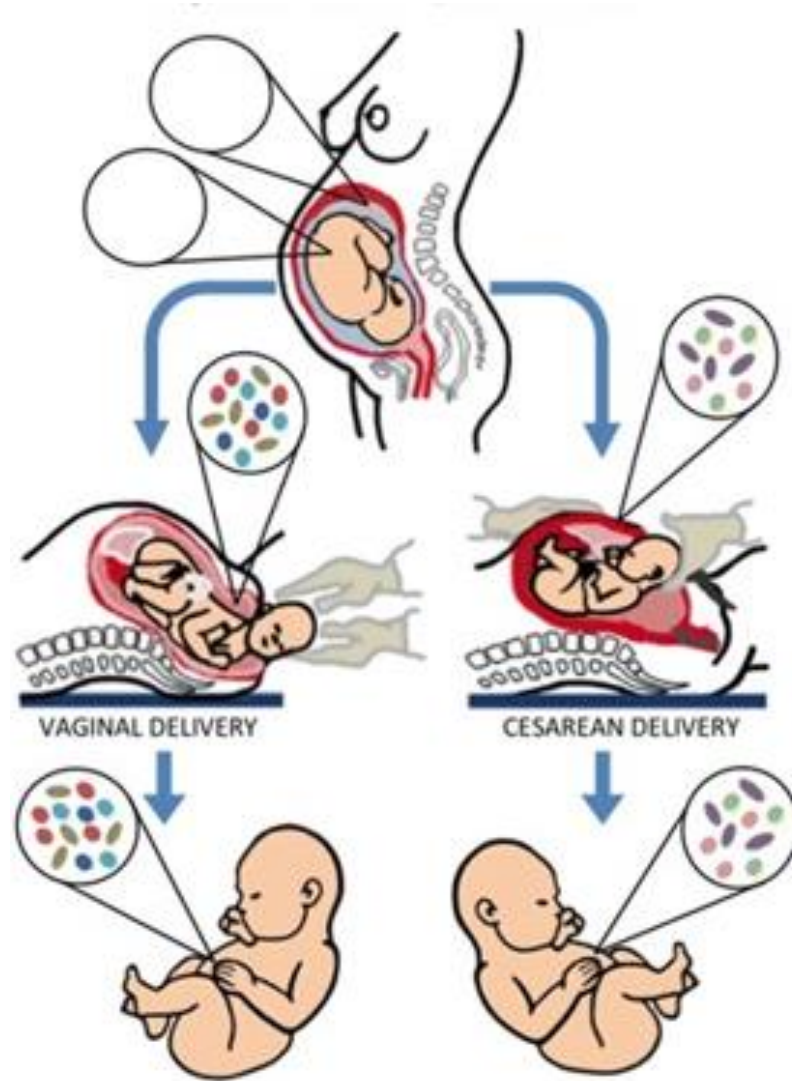
Natalia Conde

Triemli **An Ihrer Seite**





# The sterile womb paradigm







— Oklahoma Land Run • April 19, 1889 —



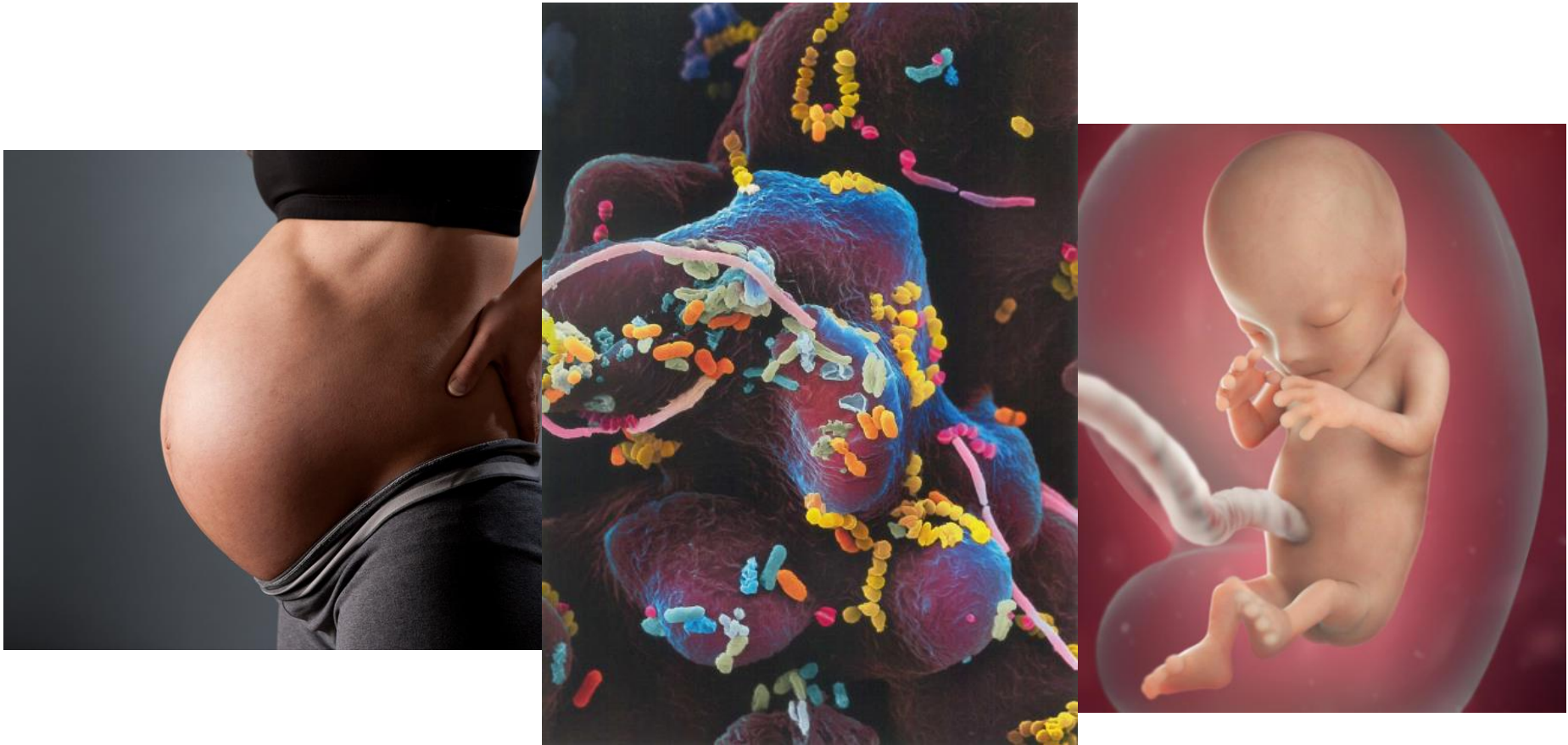
VAGINAL OR CESAREAN  
DELIVERY



In utero Kolonisation  
Hypothese

«The Sooners»

# Feto-maternale Einheit

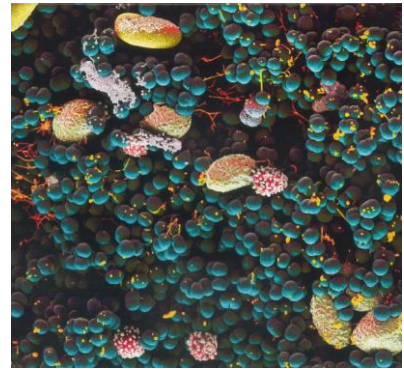


*Scott F. Gilbert, A holobiont birth narrative: The epigenetic transmission fo the human microbiome, frontiers in Genetics, 2014*





**GEBURT**





# Zweite Welle: Geburt

- Vaginale Entbindung: Mikroben vom mütterlichen Darm und Vagina
- Sectio: Mikroben der Haut und der Spital-Umgebung



Lactobacillus

Sectio-Kinder haben nach ca. einem Jahr ein ähnliches bakterielles Profil wie vaginal entbundene Kinder

Staphylokokken



# Untersuchung von mütterlichen Stuhlproben während der Schwangerschaft

- Mikrobiom im ersten Trimester: analog von Nicht-Schwangeren
  - Mikrobiom im dritten Trimester: signifikanter Unterschied: relative Häufung von Proteobakterien/Actinobakterien
- Mäuseexperiment:
- ✓ Übertragung von T1 Stuhl auf sterile Mäuse: kein Effekt
  - ✓ Übertragung von T3 Stuhl auf sterile Mäuse: metabolisches Syndrom (Adipositas und Insulinsresistenz)

# Mäusemodell von Jimenez

- Hypothese: maternales Darmmikrobiom wird in utero auf den Fet übertragen
  - ✓ Schwangere Mäuse wurden mit genetisch markiertem *Enterococcus faecium* gefüttert (oral)
  - ✓ Entbindung via Sectio
  - ✓ *E. faecium* mit dem genetischen Label wurde im Mekonium nachgewiesen
  - ✓ Kontrollgruppe kein Nachweis
- Beweis: oral aufgenommene Bakterien gelangen in den fetalen Darmtrakt

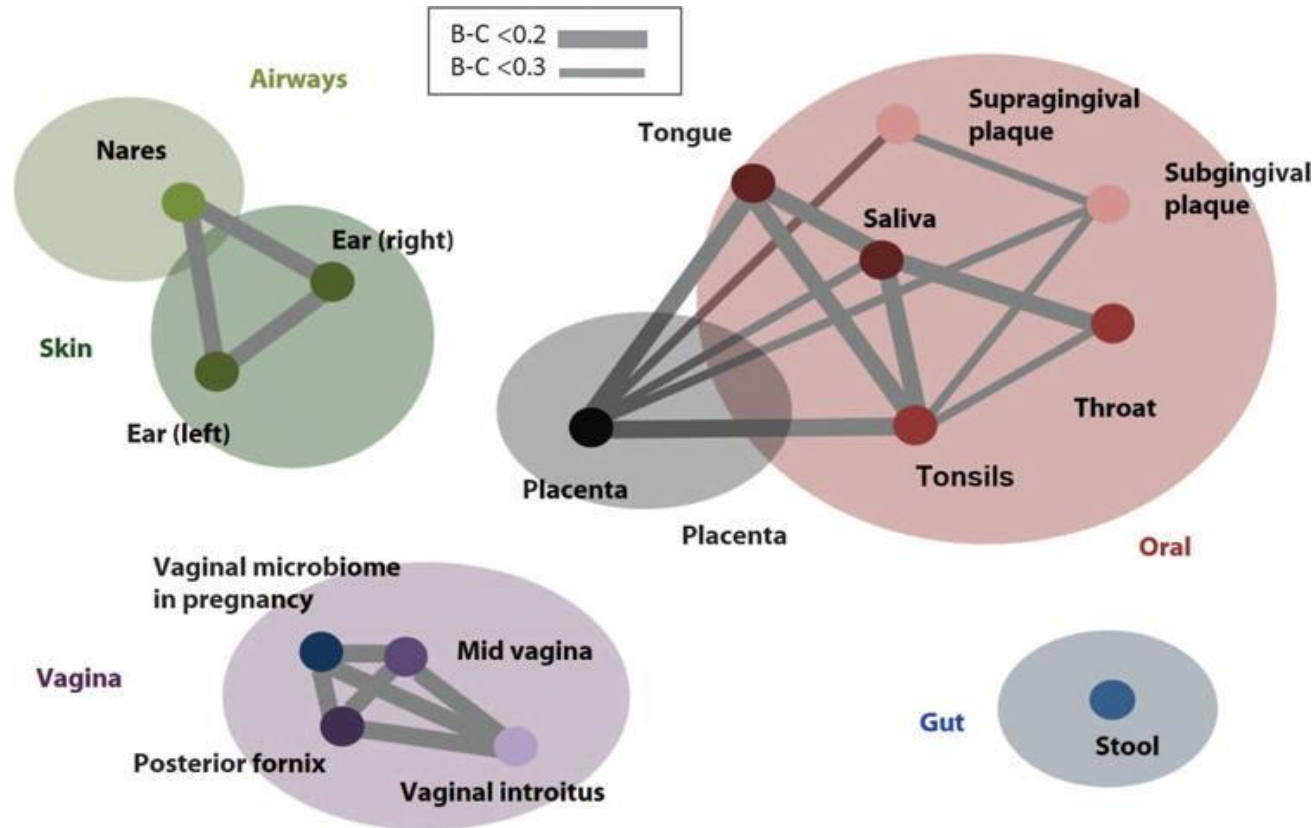
*Jimenez et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by c-section, Curr Microbiol 2005*

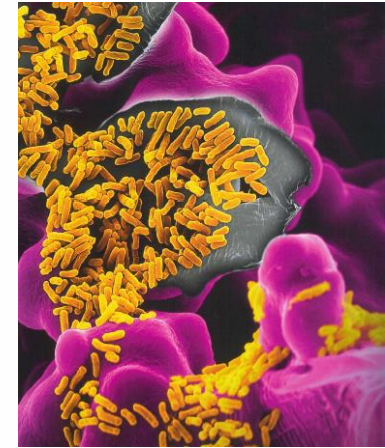
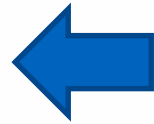
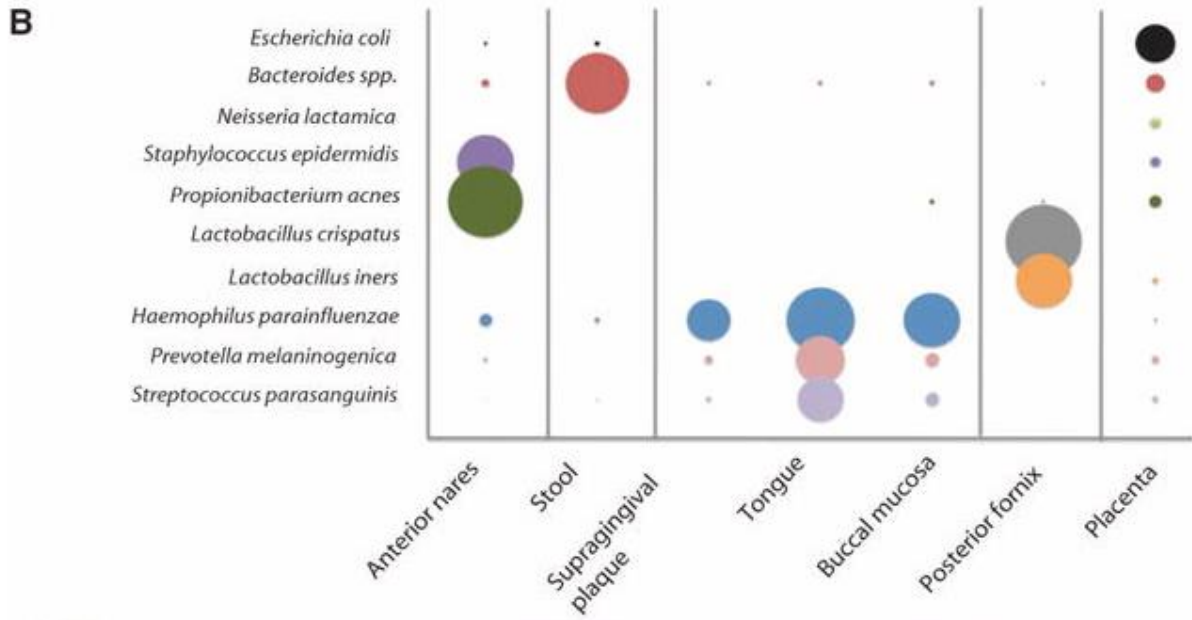
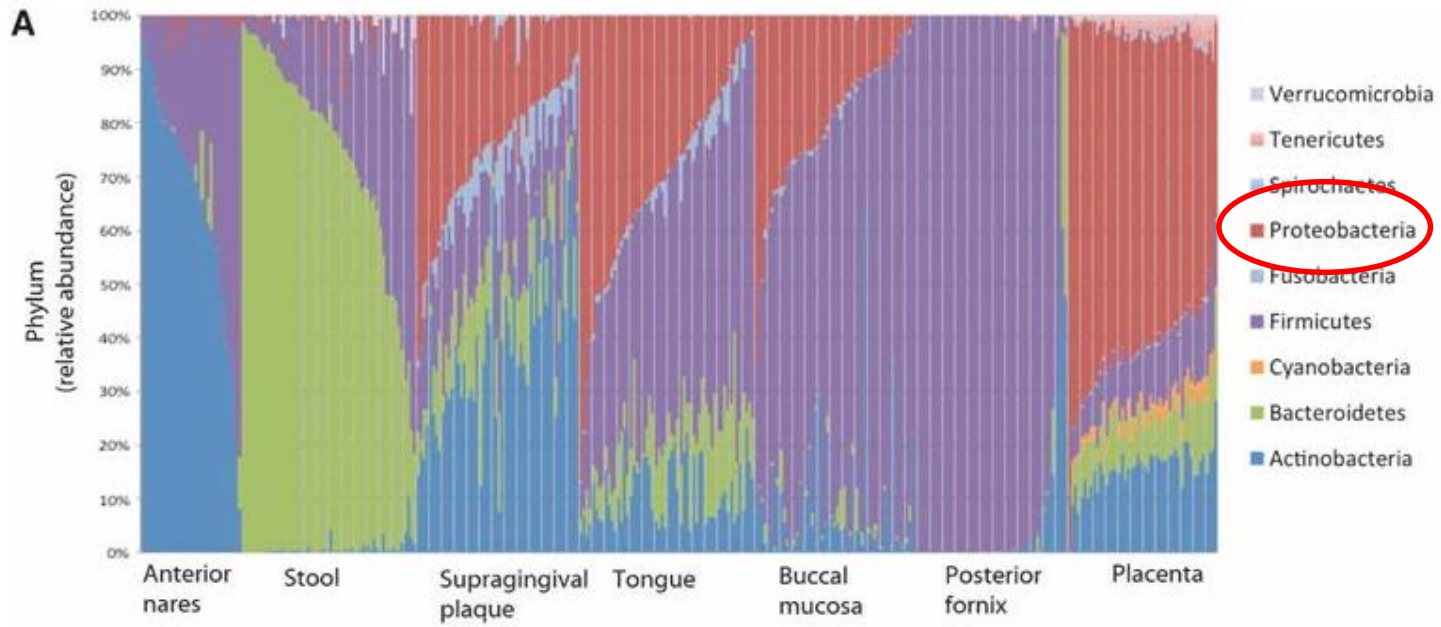
*Jimenez et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? Res Microbiol 2008*



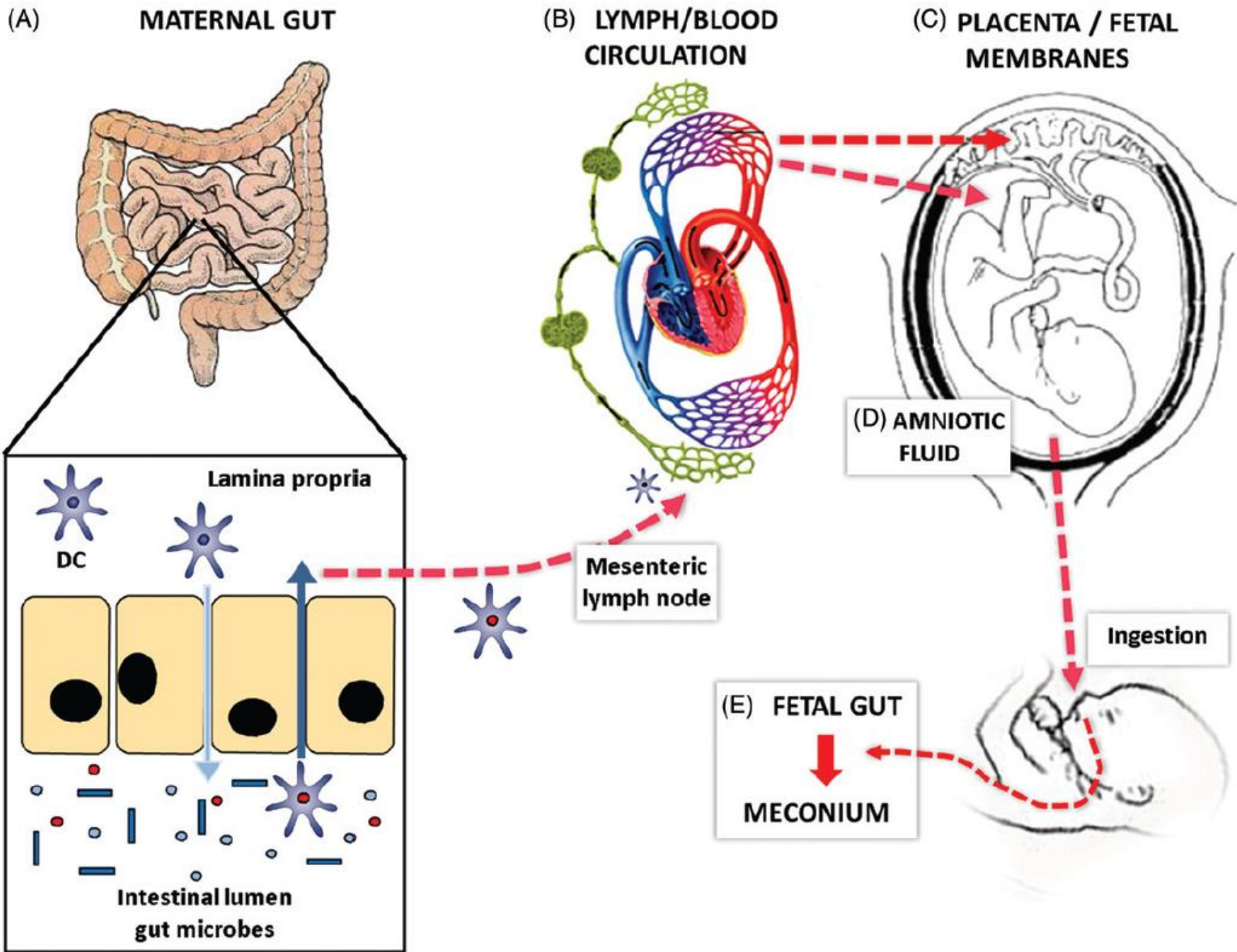


# Grosse Ähnlichkeit zwischen Plazenta und Mund-Rachenraum









# Mekonium Mikrobiom: woher stammt es?

- Hypothese: Kolonisierung beginnt in utero
  - 15 Mutter-Kind-Paare: Untersuchung von Plazenta, FW und Mekonium
  - Ähnlichkeiten zwischen Mekonium-Mikrobiom und mit Fruchtwasser/Plazenta-Mikrobiom
- Fet ist in utero dem Mikrobiom von Plazenta und FW ausgesetzt

*Collado et al., Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid, Scientific Reports, 2015*

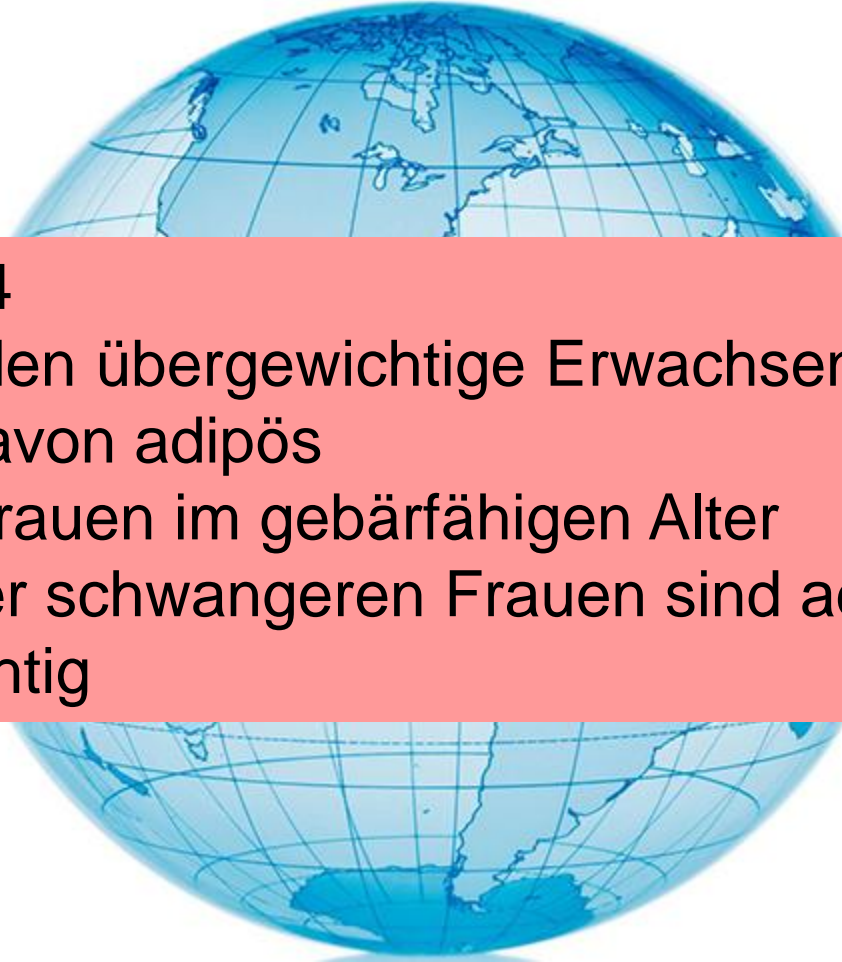
# Möglichkeiten zur Prävention

- Zusammenhang Stuhl-Mikrobiom und Gewicht
  - Assoziation zwischen mütterlicher Gewichtszunahme und Mikrobiom
- Modifikation des Mikrobioms vor und während der Schwangerschaft wäre ein möglicher Ansatz für die Prävention in Bezug auf Adipositas

*Collado et al. Distinct composition of gut microbiome during pregnancy in overweight and normal-weight women, Am J Clin Nutr, 2008*



# Adipositas: Globales Problem



WHO 2014

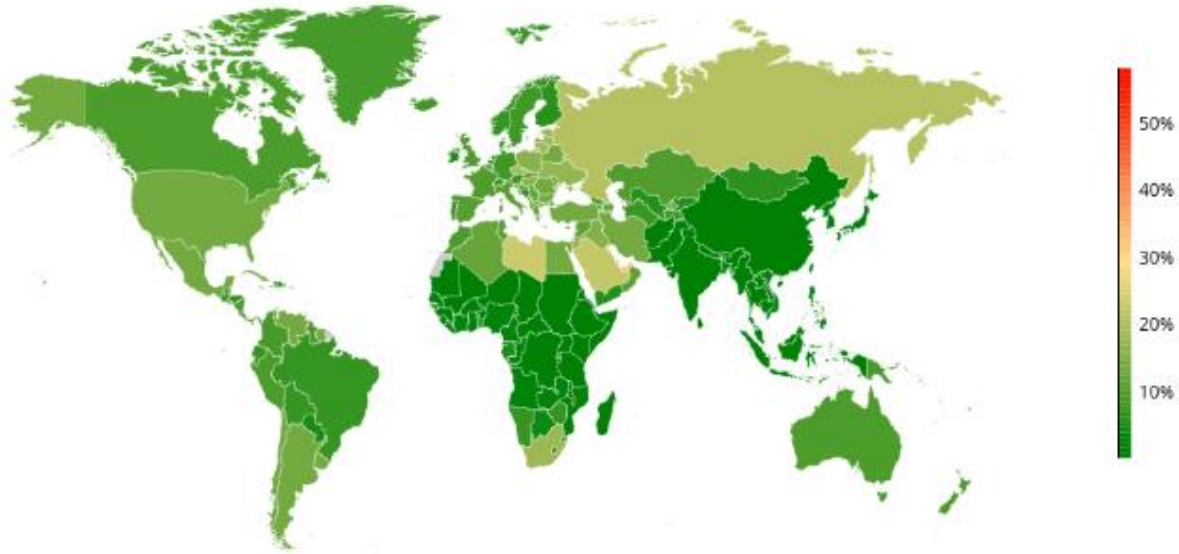
1.9 Milliarden übergewichtige Erwachsene

600 Mio davon adipös

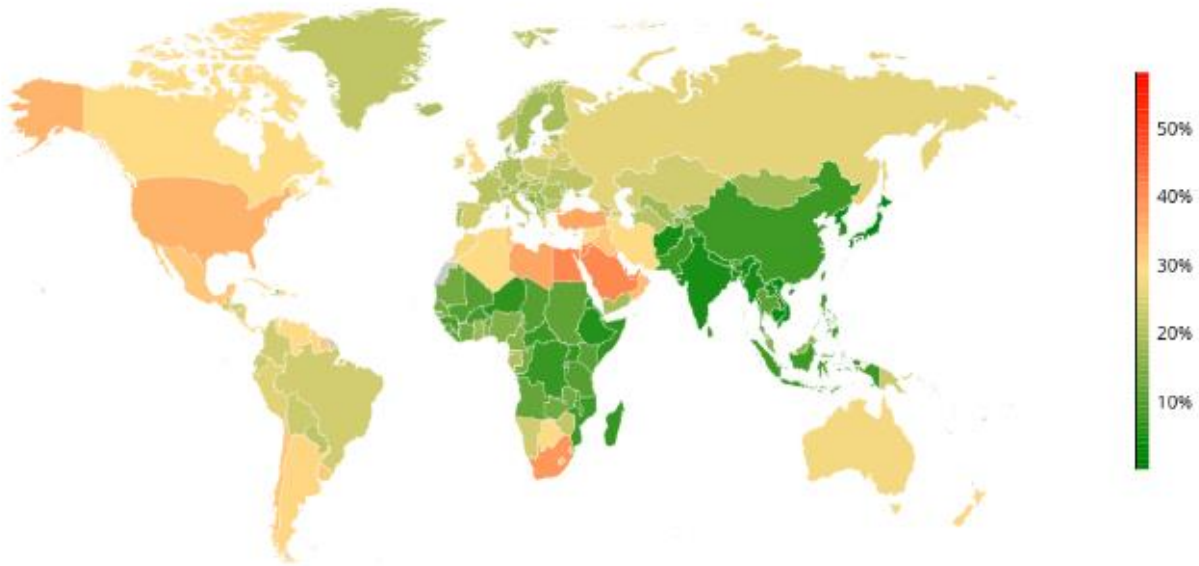
50% der Frauen im gebärfähigen Alter

20-25% der schwangeren Frauen sind adipös oder übergewichtig

Women 1975



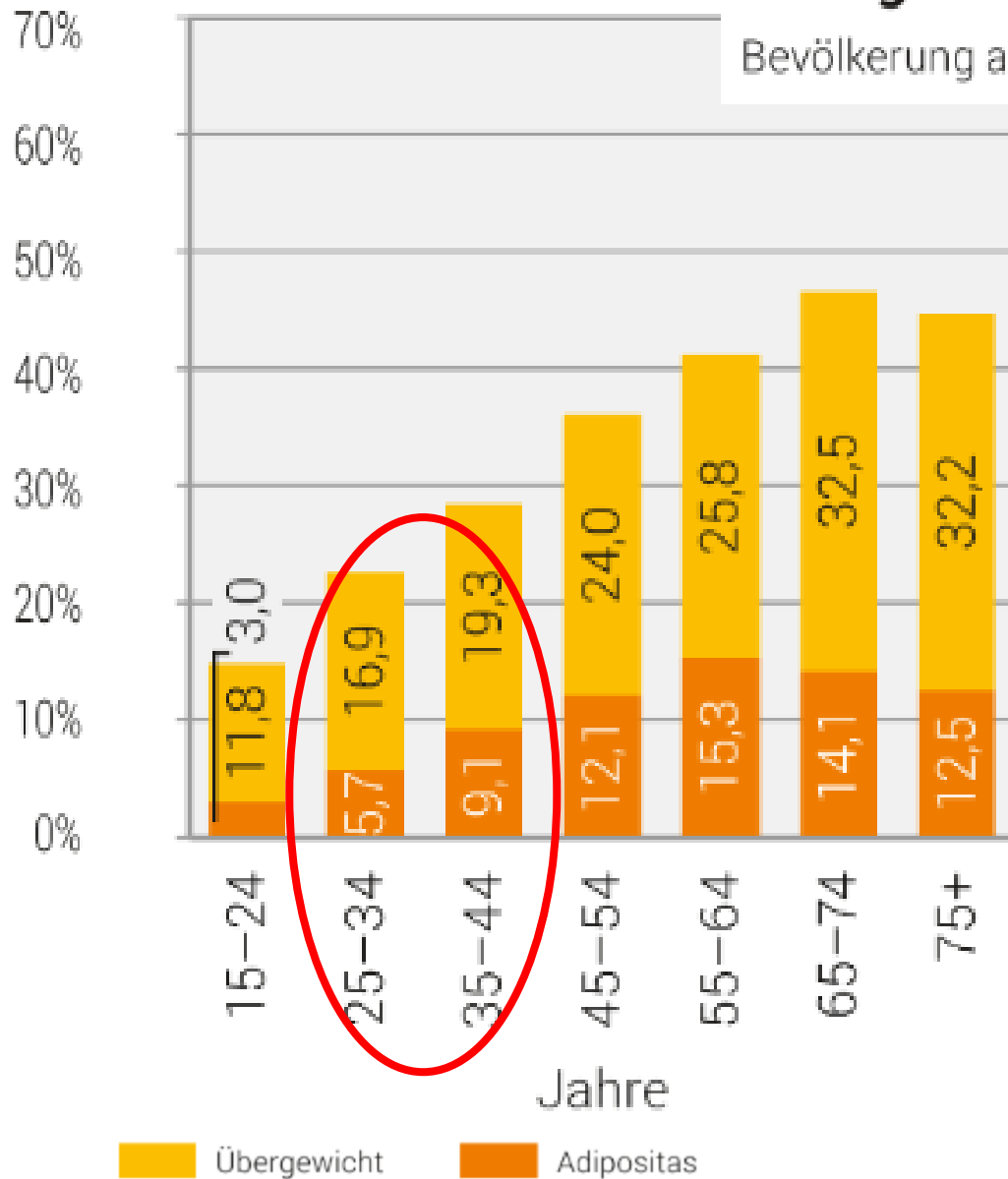
Women 2014



## Frauen

# Übergewicht und Adipositas, 2017

Bevölkerung ab 15 Jahren in Privathaushalten



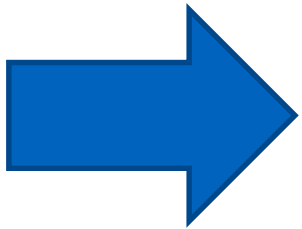
# Darmmikrobiom und Adipositas

- Adipositas hat negativen Effekt auf intrauterine Programmierung  
→ Entwicklung von metabolischen Syndromen  
Nachwuchs
- Adipositas → neuer Faktor  
→ höheres Risiko für GDM, art. Hypertonie, PE, höhere Sectiorate, LGA, FG, kongenitale Defekte, IUFT-Risiko, Abortrate

gut microbiome = neuer Faktor  
→ neuer Player  
Mikrobiom = 2. Genom

# Mikrobiom

- Andere Zusammensetzung und Diversität des Darmmikrobioms bei Adipösen

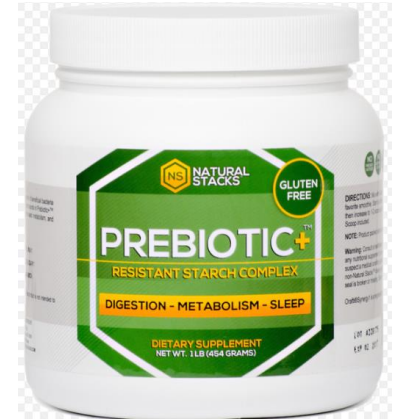


Möglicher Therapieansatz



# Interventionen

## Probiotika und Präbiotika



- Probiotika = lebende Mikroorganismen
- Präbiotika = Nährstoffzusatz, der Bakterien im Wirt selektiv stimuliert

# Finnische Studie



- 256 normalgewichtige Frauen

Kontrollgruppe

Diätgruppe

Niedrigste nüBZ-Werte  
Bessere Glucosetoleranz, auch  
bis 12 Mte postpartum

Diätgruppe  
+ Probiotika

GDM 34%

GDM 13%  
Weniger Adipositas 6 Mte pp

*Laitinen, Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy, Br.J.Nutr. 2009*  
*Luoto, Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth, Br J Nutr 2010*

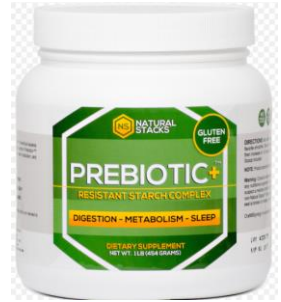
# Tierstudien



**Table 1 Evidence that maternal prebiotic exposures during pregnancy are associated with programming offspring health**

| Maternal prebiotic exposures  | Animal model            | Effects on offspring   | Reference |
|---|-------------------------|--|-----------|
| Galacto-oligosaccharide/inulin mixture  | Balb/c mice             | Prevents food allergies  | [127]     |
| Specific mixture of short-chain galacto- and long-chain fructo-oligosaccharides | Balb/c and C57BL/6 mice | Reduces symptoms of allergic asthma  | [128]     |
| Fructo-oligosaccharide  | NC/Nga mice             | Diminishes the severity of atopic dermatitis-like skin lesions               | [129]     |
| Oligofructose   | Sprague-Dawley rat      | Reduces obesity risk   | [16]      |
| Oligofructose and inulin  | Wistar rat              | Decreases fat mass   | [125]     |
| Inulin and oligofructose  | Wistar rat              | Regulates expression of circulating metabolism associated hormones and genes | [124]     |
| Oligofructose-enriched inulin   | Sprague-Dawley rat      | Improves bone microarchitecture  | [130]     |
| Caprine milk oligosaccharides   | C57BL/6 mice            | Improves the development   | [131]     |
| Galacto-oligosaccharides-inulin   | Balb/cj mice            | Enhances intestinal and muscle mass growth                                   | [132]     |
| Short-chain fructo-oligosaccharide  | Sow                     | Strengths gut defenses and immune response                                   | [133]     |

# Einnahme von Präbiotika während Schwangerschaft



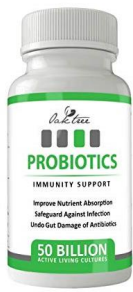
- günstige Auswirkung auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms (Auswirkung auf Sättigungshormone und Gene, die im Glucose- und Fettstoffwechsel involviert sind)
- fetal: günstiger Langzeiteffekt
- maternal günstiger Effekt: Bifidobakterien ↑, weniger Gewichtszunahme

*Maurer, Maternal consumption of high-prebiotic fibre or protein diets during pregnancy and lactation Br.J.Nutr, 2011*

*Hallam, Maternal high-protein or high-prebiotic-fiber diets affect maternal milk composition and gut microbiota, Obesity 2014*

*Paul, Diet-induced changes in maternal gut microbiota and metabolomic profiles influence programming of offspring obesity risk in rats, Sci.Rep 2016*





# Schlussfolgerung



- ✓ Darmmikrobiom ist möglicherweise der Programmier-Schlüsselfaktor für maternale Adipositas
- ✓ Mechanismus unklar
- ✓ neue Strategie zur Reduktion der metabolischen Störungen bei Mutter und Kind



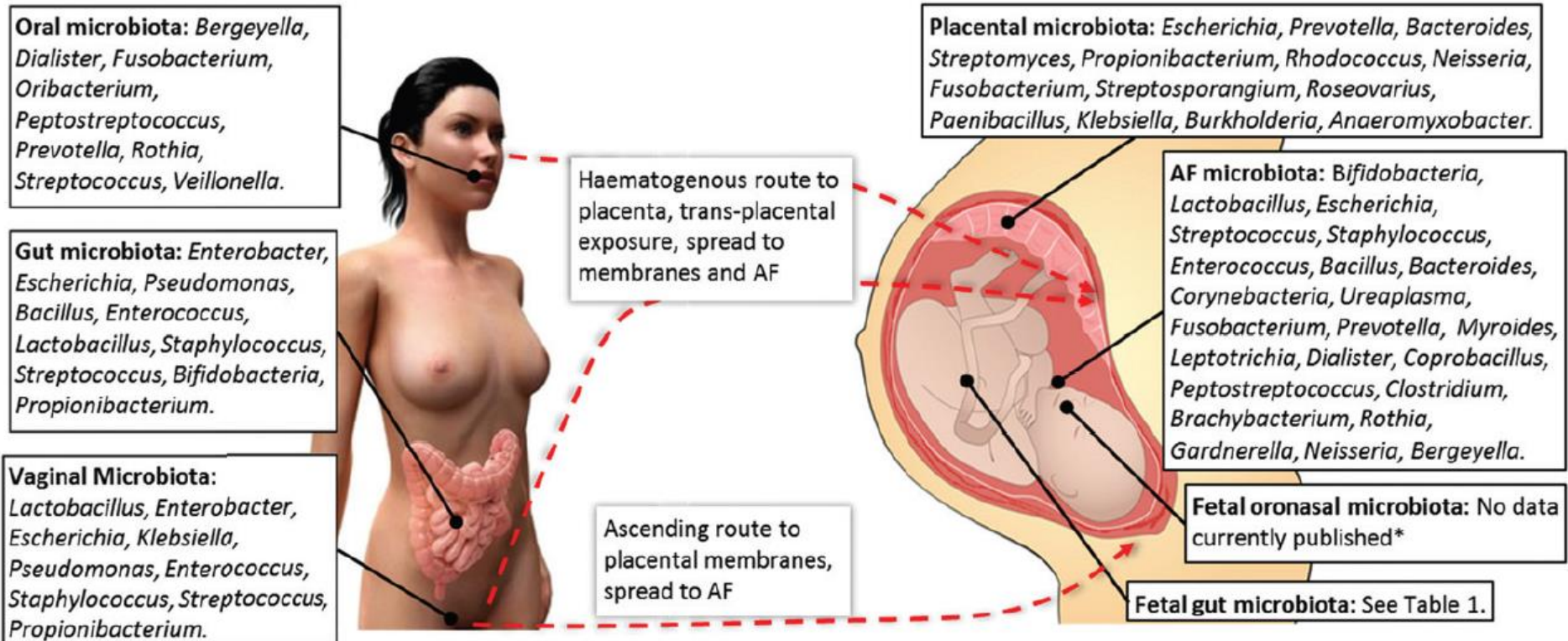
VAGINAL OR CESAREAN  
DELIVERY



## In utero Kolonisation Hypothese



# Woher stammen die Bakterien?











**EINSPRUCH**

- Evidenz für die in utero Kolonisierung sehr schwach
- Methodische Mängel bei den Studien
  - Lediglich Nachweis von bakterieller DNA  
Keine Bakterien-Kulturen
  - keine Kontrollgruppen, Kontamination nicht ausgeschlossen
- Plazentaschranke lässt keine kommensalen Bakterien passieren
- Gefahr, dass Geburtsmodus in den Hintergrund rückt

Maria Perez et al.: A critical assessment of the «sterile womb» and «in utero colonization» hypotheses 2017



**LINSBRUGH**



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!