

Moederskindjes

De erfenis van moeders blijkt groots en minuscuul tegelijk. Microben tijdens conceptie, zwangerschap, bevalling en borstvoeding blijken allesbepalend voor het microbiom van de mens in wording.

■ MICROBIOLOGIE
Door Maartje Kouwen

De baarmoeder is al lang geen steriele werkplaats voor baby's meer. De eerste ontmoeting van een mens met zijn microben vindt niet plaats tijdens de geboorte, zoals lang werd gedacht, maar ruim voordat hij handen en voeten krijgt. Al tijdens de conceptie en zwangerschap krijgt de baby in wording de eerste dosis bacteriën. De bevalling doet daar nog een flinke schep microben van de moeder bovenop, en ook de borstvoeding voedt letterlijk de microbiële gemeenschap.

'Lange tijd werd aangenomen dat alle belangrijke gebeurtenissen behorend bij menselijke reproductie zouden plaatsvinden in een aseptische omgeving', vertelt gynaecologie-onderzoeker Hans Verstraelen van de Universiteit van Gent op het congres Women & their Microbes, dat in juni plaatsvond in Amsterdam. Van die aanname komt de wetenschap inmiddels terug. Onderzoek laat zien dat mannelijke en vrouwelijke voorplantingsweefsels rijkelijk zijn voorzien van specifieke bacteriën, vertelt Verstraelen. 'We kunnen wel de nieuwe term *reproductive microbiome* invoeren om te verwijzen naar deze bacteriële metacommunity, waartoe in elk geval het microbiom van het sperma, de vagina, de baarmoeder en de follikel behoren.' Welke rol deze bacteriën precies spelen bij een bevruchting is nog onzeker; wel zijn er aanwijzingen dat specifieke bacteriën betrokken zijn bij bijvoorbeeld de integratie van de spermacel in de eicel. 'De focus van onderzoek ligt niet op de fysiologie, maar op vruchtbaarheidsproblemen', verklaart Verstraelen het gebrek aan kennis. Daaruit blijkt wel dat de microbiota in onvruchtbare vrouwen afwijkt (*Human Reproduction*, 2013). Ook geeft dit type onderzoek wetenschappers een beeld van de bacteriën die doorgaans aanwezig zijn. Verstraelen toonde in januari in *PeerJ* aan dat het microbiom van de baarmoeder in niet-zwangere vrouwen opvallend veel overeenkomsten vertoont: bij 90 procent komt *Bacteroides xylanisolvens*, *B. thetaiotaomicron*, *B. fragilis* en *Pelomonas* voor. Sleutelgebeurtenissen in het vormen van het microbiom van een baby zijn vervolgens de zwangerschap, het type bevalling – vaginaal of keizersnede – en de borstvoeding, vertelt Erika Isolauri, hoogleraar kindergeneeskunde aan de Finse Turku Universiteit op het congres. Toch is dat idee nog niet algemeen geaccepteerd, vertelt Isolauri: 'Uit ons onderzoek bleek dat de darmen van baby's gekoloniseerd raakten door probiotica die we de moeders gaven. We kregen het aanvankelijk niet gepubliceerd.' Later publiceert ze wel dat microbiële contact *in utero* lang-

durige effecten heeft op het kolonisatieproces in de darmen van de baby (*Gastroenterology & Hepatology*, 2012) en oppert ze dat 'prenatale microbiologische interacties met specifieke probiotica een krachtig middel kunnen zijn om het risico op ziektes bij kinderen te verkleinen.' Ze vermoedt dat het prenatale kolonisatieproces op gang komt door microben in de placenta en het vruchtwater (*Scientific Reports*, maart 2016). Tijdens de zwangerschap verandert het microbiom van aanstaande moeders zelf ook. Gedurende de zwangerschap gaan de darmbacteriën steeds meer lijken op die van obesitaspatiënten; de energieopslag in vetweefsel neemt als gevolg daarvan toe, de insulinegevoeligheid neemt af (*Cell*, 2012). Deze 'obese' bacteriën neemt de pasgeborene overigens niet over; de darmsamenstelling van de baby lijkt juist sterk op de bacteriën die de moeder in het beginstadium van de zwangerschap bij zich droeg.

Geboortegewicht

Die sterke overeenkomst vormt een probleem wanneer de moeder daadwerkelijk obees is, voorafgaand aan de zwangerschap. Kinderen van obese moeders hebben een duidelijk afwijkend darmmicrobiom, rijk aan *Bacteroides* en arm aan *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* en *Hydrogenophilus* (*Scientific Reports*, april 2016). Het metabolisme en de energieregulatie van deze kinderen verloopt naar verwachting daardoor ook afwijkend. Ook antibioticagebruik

Verreweg het grootste effect op het microbiom van baby's heeft de manier waarop ze ter wereld komen

door de aanstaande moeder is daarop van invloed. Kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap antibiotica gebruikten hebben een lager geboortegewicht (*Pediatric Obesity*, in press) en hebben een 84 procent hoger risico op obesitas in de kindertijd dan kinderen van moeders die geen antibiotica gebruikten (*International Journal of Obesity*, 2015). Verreweg het grootste effect op het microbiom van baby's heeft de manier waarop ze ter wereld komen, vertelt epidemioloog Noel Mueller van John Hopkins Bloomberg School of Public Health op het Women & their Microbes-congres. Niet verrassend: baby's die op natuurlijke wijze ter wereld komen, verwerven bacteriën

die overeenkomen met het vaginale microbiom, zoals *Lactobacillus*, *Prevotella* en *Sneathia*; keizersnede-kinderen daarentegen krijgen juist overwegend bacteriën die ook op de huid voorkomen, met name *Staphylococcus*, *Corynebacterium* en *Propionibacterium* (PNAS, 2010). Opvallend is dat het afwijkende microbiom van keizersnede-kinderen gepaard gaat met een grotere kans op allerlei ziektes. Deens onderzoek gedurende 35 jaar onder 2 miljoen mensen laat zien dat keizersnede-kinderen een verhoogd risico hebben op onder meer astma, kinderarthritis, immuunstoornissen, inflammatoire darmziekten en leukemie (*Pediatrics*, 2015).

Dat is zorgwekkend, betuigt Mueller op het congres, 'want het aantal keizersnedes steeg de afgelopen twintig jaar met 80 procent.' In Mexico bedraagt het aantal geboortes via een keizersnede inmiddels 50 procent, in Nederland is dat 15 procent. Bij deze keizersnede-kinderen is ook de kans op obesitas groter dan bij kinderen die op natuurlijke wijze worden geboren (*PeerJ*, 2015; *International Journal of Obesity*, 2015; *Obesity Reviews*, 2015), onafhankelijk van of de moeder ook obees is. En daarbij: het aantal mensen met obesitas stijgt, en juist obesitaspatiënten bevallen vaker via een keizersnede.

Ook dat is een zorgelijke ontwikkeling, stelt Mueller. 'Hoewel het tegenintuïtief lijkt, verlaagt een vaginale bevalling bij obese vrouwen juist de kans dat hun kinderen later obesitas krijgen. Ja, de baby krijgt dan weliswaar obese microbiota mee, maar een keizersnede is een nog sterkere verhoging van het risico op obesitas. De manier van bevallen heeft het grootste effect.'

Sceptisch

Een natuurlijke bevalling – of iets wat daar in microbiel opzicht op lijkt – is volgens de wetenschap zelfs zó belangrijk voor het microbiom, dat onderzoekers inmiddels discussiëren over zogeheten *vaginal seeding*. 'Een uur voor de keizersnede worden vaginale monsters geno-





men, waarmee pasgeborenen via de huid en oraal worden geïnoculeerd', legt Mueller de methode uit. 'Lukt dat? Ja, na een maand hadden geïnoculeerde baby's bijna hetzelfde microbiom als baby's die op de natuurlijke manier waren geboren', vertelt Mueller. Of zo'n *microbial transfer* ook daadwerkelijk helpt ziektes te voorkomen, kan de studie echter nog niet bewijzen (*Nature Medicine*, 2015). Artsen staan vooralsnog sceptisch tegenover *vaginal seeding*. Dat is logisch, vindt Mueller, maar dat betekent volgens hem niet dat artsen de methode geen kans moeten geven.

Het stof in operatiekamers blijkt in hoge mate te bestaan uit menselijke huidbacteriën

Al waarschuwt hij ook niet zomaar te gaan experimenteren; het is niet zonder risico. Desgevraagd zou ongeveer een derde van de aanwezige vrouwen bij het Women & their Microbes-congres de optie overwegen bij een keizersnede. Op de vraag wie van de mannen zou willen dat hun moeder *vaginal seeding* zou hebben toegepast, blijft het echter angstvallig stil. 'Niemand? Dan komen de eerste bacteriën van je kleding', waarschuwt de gastheer van de congres met een knipoog, 'en die komen doorgaans uit Bangladesh.'

Stof

Het is echter allerm minst zeker wat de exacte bron is van de bacteriën die als eerste keizersnede-baby's koloniseren. Het stof in operatiekamers blijkt in hoge mate te bestaan uit menselijke huidbacteriën, met name in ventilatie-roosters en muren, maar ook op operatielampen (*Microbiome*, 2015). Die kenmerken zich door *Staphylococcus* en *Corynebacterium*, dezelfde bacteriën die baby's na een keizersnede domineren. Mogelijk zijn het deze operatiekamerbacteriën die verantwoordelijk zijn voor de *seeding* van het neonatale microbiom. De invloed van de moeder op het microbiom

houdt bovendien niet op na de bevalling. Moedermelk bevat 100.000 kolonievormende units per milliliter, en daarvan drinkt bijvoorbeeld een vijftien weken oude baby gemiddeld 788 milliliter (*Women's Health*, 2012). Tel maar uit. Dit microbiom bestaat voornamelijk uit Proteobacteria en Firmicutes, en is onafhankelijk van de wijze van bevallen en of de moeder bevalt van een zoon of dochter – het energiegehalte verschilt dan overigens wel. Met deze bacteriën in de aanslag zijn borstgevoede baby's beter beschermd dan flesgevoede baby's tegen onder meer allergieën, astma en obesitas (*Microbiome*, 2016). Naast bacteriën bevat moedermelk ook vele suikermoleculen die een baby zelf niet blijkt te kunnen verteren; ze vormen puur een voedingsbodem voor gunstige darmbacteriën (*Trends in Biochemical Sciences*, april) en dragen zodoende ook bij aan de vorming van het neonatale microbiom.

Ook op deze bacteriële inhoud van moedermelk kunnen externe factoren van invloed zijn. De voeding van geen twee vrouwen is precies hetzelfde, maar de bacteriële diversiteit in moedermelk van vrouwen die chemotherapie ondergaan blijkt duidelijk lager dan gemiddeld. *Bifidobacterium*, *Eubacterium* en *Staphylococcus* nemen bovendien af, ten gunste van *Acinetobacter* en *Xanthomonadaceae*. En dat beïnvloedt mogelijk het risico op ziektes later in het leven (*Microbiome*, 2014). Nu zijn er relatief weinig jonge moeders die chemotherapie krijgen, maar het effect van antibiotica is vergelijkbaar, stellen de onderzoekers, en dat komt wél vaak voor. 'Er moet meer aandacht komen voor het effect van medicijnen die aan moeders gegeven worden', schrijven ze, 'en de langetermijneffecten daarvan op de gezondheid van zuigelingen.'

De rol van moeders in het vormen van het microbiom van hun nageslacht blijkt een ondergeschoven kindje. Keer op keer blijken maternale bacteriën een veel grotere invloed te hebben dan gedacht, tijdens conceptie, zwangerschap, bevalling en daarna. 'Het is verbaazingwekkend dat deze factoren niet worden meegenomen in onderzoek', vindt de Finse kindergeneeskunde-hoogleraar Isolauri. 'De microbiota in de darm en obesitas worden veelvuldig onderzocht, maar wat zeggen die resultaten? Hoe zijn deze proefpersonen geboren? Kregen ze borstvoeding, of antibiotica? We hebben opmerkelijk genoeg doorgaans geen idee, terwijl juist deze basis allesbepalend is.'