Neugeborene doch erst nach der Geburt mit Bakterien besiedelt

**Seit über 100 Jahren ging man davon aus, dass der menschliche Fötus in einer sterilen Umgebung (frei von lebenden Mikroorganismen) innerhalb der Gebärmutter heranwächst. In der jüngeren Zeit wurden jedoch daran Zweifel geäußert, als Mikroorganismen in Proben von Fruchtwassern, Plazentas und Föten mittels DNA Sequenzierung scheinbar nachgewiesen worden konnten Nun hat eine internationale Expertengruppe die Hypothese eines fötalen Mikrobioms vehement widersprochen und hat aufgezeigt, dass die nachgewiesene Mikroorganismen auf Kontaminationen zurückzuführen sind. Dieses Ergebnis verdeutlicht die Fallstricke bei der Mikrobiomanalyse von biomassearmen Proben.**

Mikroorganismen spielen beim Menschen eine wichtige Rolle bei der Verdauung, für eine gesunde Haut und bei der Entwicklung des Immunsystems. Die herrschende wissenschaftliche Meinung war bislang, dass Menschen erst nach der Geburt mit Bakterien besiedelt werden. Schon Theodor Escherich (1857-1911), der Entdecker und Namensgeber des Darmbakteriums *Escherichia coli* (kurz *E. Coli*), hat in seiner 1886 veröffentlichten Habilitationsschrift beschrieben, dass das Mekonium (erster Stuhl eines Neugeborenen) „*wie im foetalen Zustande frei von Keimen ist*“ und frühestens nach 4 bis 7 Stunden, jedoch spätestens nach 12 bis 18 Stunden von zahlreichen Bakterien besiedelt wird (vgl. NR 2011/1, S. 16). Dass die intrauterine Umgebung (Fruchtwasser, Plazenta und Fötus) im gesunden Zustand frei von Mikroorganismen ist (sterile Gebärmutter-Hypothese), wurde jedoch in jüngeren Studien infrage gestellt. So berichteten einige Forschergruppen davon, Bakterien im Fruchtwasser, in der Plazenta, im Darm und in anderen Organen von Föten mithilfe von modernen molekularbiologischen Methoden nachgewiesen zu haben.

Nun hat ein fachübergreifendes internationales Team aus 46 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern die Ergebnisse von 4 kürzlich veröffentlichten Studien erneut ausgewertet, in denen Föten direkt auf das Vorhandensein von Bakterien untersucht worden waren. Zur Bestimmung eines mutmaßlichen fötalen Mikrobioms (Gesamtheit aller fötalen [Mikroorganismen](https://de.wikipedia.org/wiki/Mikroorganismus)) wurde in den Studien entweder die 16S-rRNA-Technik oder metagenomischen Verfahren eingesetzt (zum Arbeitsablauf einer Mikrobiomanalyse s. Abb.). Die Überprüfung der Daten ergab, dass die Nachweise von Mikroorganismen bei Föten wohl auf Kontaminationen der entnommenen Proben zurückzuführen sind. So wurden die bei Föten gefundenen Bakteriengattungen auch in den meisten Negativkontrollen (Proben von Testkits und Reagenzien) nachgewiesen. Zudem gehörten die bei vaginal abgetriebenen Föten entdeckten Mikroorganismen entweder zur normalen Flora der Vagina oder der Haut. Im Gegensatz dazu war die Anzahl der festgestellten Bakteriengattungen bei per Kaiserschnitt entnommenen Föten deutlich geringer, wobei die in der Vagina vorkommenden Mikroorganismen gänzlich fehlten. Einen solchen Unterschied in der Bakterienbesiedlung bei vaginal und per Kaiserschnitt entbundenen Föten dürfte es jedoch bei einem allgemeinen fötalen Mikrobiom nicht geben. Ein anderes angeführtes Argument für das Vorhandensein einer fötalen Mikroflora war die im Vergleich zu den Negativkontrollen leicht erhöhte Bakterienlast in den fötalen Proben. Dies lässt sich aber damit erklären, dass die in den Gewebeproben vorhandenen Nukleinsäuren (DNA, RNA und tRNA), die in den Negativkontrollen fehlen, einen Trägereffekt bewirken, wodurch bakterielle DNA für die quantitative Polymerase-Kettenreaktion effizienter präzipitiert wird. Außerdem können die für die Amplifikation der bakteriellen 16S-RNA-Gene verwendeten Primer auch mitochondriale DNA vervielfältigen, die entwicklungsgeschichtlich bakteriellen Ursprungs ist. Auch ist unklar, wie Mikroorganismen einen Fötus *in utero* besiedeln können, wenn die Plazenta voller anatomischer und immunologischer Barrieren ist, die eine bertragung von mütterlichen Keimen verhindern. Tatsächlich gibt es nur wenige Krankheitserreger, die die Plazenta passieren können, darunter Herpes-, Zytomegalie-, Röteln- und Windpockenviren sowie die Bakterien *Streptococcus agalactiae* und *Listeria monocytogenes*, und der Einzeller *Toxoplasma gondii*. In den meisten Fällen hat eine Infektion mit diesen Pathogenen katastrophale Folgen für den Fötus. Die Fruchtblasenhülle und der Zervixschleimpfropf schützen den Fötus zudem vor externen Keimen. Außerdem ist völlig ungeklärt, wie symbiotische Bakterien selektiv den Fötus erreichen sollten, während zugleich pathogene Mikroorganismen ferngehalten werden. Das Vorhandensein eines Mikrobioms bei Ungeborenen wurde auch damit begründet, dass lebenden Mikroorganismen für die Entwicklung des fötalen Immunsystems nötig seien, denn Babys sind immunologisch nicht unreif, wenn sie auf die Welt kommen. Neuere Untersuchungen scheinen jedoch darauf hinzuweisen, dass mütterlich produzierte Antigenkomponenten (Bestandteile und Metaboliten von Mikroorganismen) die Plazenta passieren können und die Reifung des fötalen Immunsystems antreiben.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die bei Föten nachgewiesenen Mikroorganismen höchstwahrscheinlich das Ergebnis von Kontaminationen während der Probenentnahme und/oder der Extraktion, Vervielfältigung und Sequenzierung von DNA waren. Die Versuche, ein fötales Mikrobion nachzuweisen, sind auch ein Beispiel dafür, dass Analyseergebnisse von biomassearmen Proben äußerst vorsichtig zu beurteilen sind und biologische, ökologische und mechanistische Gegebenheiten bei der Interpretation mit einbezogen werden sollten.

[K. M. Kennedy et al., Nature, **613**, 639 (2023)]

*PD Dr. Dietmar Steverding, Norwich, England*



**Abb.** Arbeitsablaufdiagramm der Mikrobiomanalyse. Die Bestimmung eines Mikrobioms kann über zwei Wege erfolgen. Bei der einfacheren Methode wird die 16S ribosomale RNA (rRNA) analysiert, während beim metagenomischen Verfahren die Gesamtheit der in der Probe befindlichen DNA sequenziert wird. Zunächst muss in beiden Fällen nach der Entnahme der Proben die darin enthaltene DNA extrahiert werden. Anschließend werden die 16S rRNA Gene amplifiziert bzw. die DNA fragmentiert und dann das Amplikon bzw. die DNA-Fragmente sequenziert. Die erhaltenen Sequenzen werden in taxonomischen Einheiten gruppiert bzw. mit Referenzgenomen verglichen. [Abb. D. Steverding]