

Ursachen der Frühgeburtlichkeit: Interaktion von Infektionen und Genetik

Daniela Holst, Richard Berger

Trotz großer Anstrengungen ist die Frühgeburtenrate in Deutschland in den letzten 20 Jahren unverändert geblieben. Man vermutet, dass etwa zwei Drittel aller Frühgeburten durch aufsteigende Infektionen bedingt sind. Unklar ist jedoch, warum nur ein kleiner Anteil der Schwangeren mit bakterieller Vaginose eine Frühgeburt erleidet. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass möglicherweise ein Polymorphismus in der Promotorregion von $TNF\ \alpha$ diese Beobachtung erklären könnte.

Weder die bakterielle Vaginose allein noch das Vorhandensein dieses Polymorphismus per se war in diesen Studien ein Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit, wohl aber die Interaktion beider Faktoren. Diese völlig neuen Erkenntnisse zu Genom-Umwelt-Interaktionen könnten einen Quantensprung in der Diagnostik und Therapie bei Patientinnen mit drohender Frühgeburt ermöglichen. Neben den bekannten Risikofaktoren wie erhöhtes maternales Alter, vorangegangene Frühgeburtlichkeit, niedriger sozioökonomischer Status etc. würde die DNA-Analyse auf Zytokin-Polymorphismen die Selektion der wirklichen Risikopatientinnen erheblich verbessern.

Bisherige Testverfahren sind noch nicht zuverlässig genug

In der heutigen Zeit sind Determinanten der Frühgeburtlichkeit in zunehmendem Maß anzutreffen. Steigendes Gebäralter und die Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin sind nur einige der Faktoren, die die vorzeitige Entbindung mit allen Risiken für das unmittelbare und spätere (Über-)Leben des Kindes bedingen. Betrachtet man die aktuellen Geburtenstatistiken in Deutschland, so sind

etwa 1,2% aller Kinder Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500 g. Trotz aller zur Verfügung stehenden modernsten neonatologischen Technologien überleben 18,9% dieser Frühgeborenen nur mit schweren Behinderungen, 23,5% mit leichteren Handicaps und lediglich gut die Hälfte dieser Kinder (57,6%) unauffällig (4). Über 1.000 Kinder erleiden jährlich in Deutschland einen schweren frühkindlichen Hirnschaden.

Bei bisherigen Versuchen, asymptotische und symptomatische Risikogruppen der Frühgeburtlichkeit einzugrenzen, bediente man sich unterschiedlicher diagnostischer Tests. Unter anderem konnte in Studien zur Messung des Gehalts an fetalem Fibronektin im Zervix- und Vaginalsekret der Schwangeren eine Frühgeburtlichkeit vor der 28. SSW mit einer Sensitivität von 63% und einer Spezifität von 96–98% vorhergesagt werden. Dennoch betrug der positive prädiktive Wert einer Frühgeburt bis zur 28. SSW lediglich 13%, bis zur 37. SSW immerhin 36%, was durch Unterschiede in der insgesamt niedrigen Prävalenz der Frühgeburtlichkeit in der jeweiligen Schwangerschaftswoche begründet ist (7). Ähnliche Zusammenhänge wurden für die Verkürzung der Zervixlänge beschrieben.

Wie aus zahlreichen Untersuchungen hervorgeht, scheint bei zwei Drittel aller Frühgeburten die Besiedlung der Vagina mit pathogenen Keimen und nachfolgender intrauteriner Entzündungsreaktion die entscheidende Rolle zu spielen. In Routinekontrollen findet man bei etwa 15–20% der Schwangeren in Abstrichen von Vagina und Zervix eine so genannte bakterielle Vaginose ohne Anzeichen einer inflammatorischen Reaktion.

Antibiotische Behandlung nicht in allen Studien erfolgreich

Große Anstrengungen wurden in den letzten Jahren unternommen, durch antibiotische Behandlung der bakteriellen Vaginose die Frühgeburtenrate zu senken. So wurde in einer Wiener Therapie-Kontroll-Studie der Einfluss einer lokalen Antibiotikagabe auf die Frühgeburtenrate geprüft (13). Über 4.000 Frauen wurden vor der 20. SSW auf das Vorliegen einer bakteriellen Vaginose gescreent, die Therapiegruppe erhielt 2% Clindamycin lokal über 6 Tage. Bei etwa 21% der Frauen ließ sich eine abnormale Flora nachweisen, bei 7% eine bakterielle Vaginose. Eine Kandidose wiesen 13–14% der Schwangeren auf. Durch die Clindamycintherapie konnte die Frühgeburtenrate signifikant von 5,3 auf 3,0% gesenkt werden (s. Abb. 1). Somit wurden in dieser Untersuchung 51 Frühgeburten vermieden.

Diese überzeugenden Ergebnisse konnten leider nicht in allen Studien belegt werden (s. Tab. 1). Man vermutet, dass hierfür Variationen in der Studienpopulation, im Gestationsalter zum Zeitpunkt der Rekrutierung, in der Anwendung unterschiedlicher antimikrobieller Agenzien sowie in deren Applikationsform und Dosierung verantwortlich sind. Die Frage, warum lediglich eine Untergruppe der 15–20% von bakterieller Vaginose betroffenen Frauen ernsthaft gefährdet ist, eine Früh-

geburt zu erleiden, andere jedoch völlig unbelastet ihr Kind um den Termin austragen, blieb weitgehend unklar.

Nicht Besiedlung, sondern Entzündung löst die Frühgeburt aus

Bekannt ist, dass nicht allein die bakterielle Vaginose die Frühgeburtslichkeit determiniert, sondern erst die nachfolgende maternale Entzündungsreaktion mit Expression verschiedenster Chemokine und Zytokine, hierunter vor allem IL 8 und IL 1 β , über das weitere Schicksal der Schwangerschaft entscheidet. Könnten genetisch determinierte Variationen in der immunologischen Antwort auf Entzündungsreize unterschiedliche Ausgänge erklären?

So wird vermutet, dass sowohl inflammatorische Hyporesponder als auch Hyperresponder existieren. Ersterer sind charakterisiert durch eine verminderte Zytokinexpression und deshalb für eine aufsteigende intrauterine Infektion besonders prädisponiert. Letztere reagieren mit einer überschießenden Inflammation bei deutlichem Anstieg der Zytokinexpression, die möglicherweise dann eine Frühgeburt induziert. In beiden Fällen wird eine angemessene und proportionale inflammatorische Reaktion auf eine wechselnde Vaginalflora verfehlt. Bei Kontrollen des Zytokinprofils im Vaginalfluor fand man bei Frauen mit vermindertem IL-1-, IL-6- und IL-8-Gehalt zwischen der 8. und 20. SSW ein erhöhtes Risiko für eine Chorioamnionitis. Hingegen ließ sich bei Schwangeren mit übermäßig hohem IL-6-Gehalt eine verstärkte Frühgeburtsrate feststellen.

Zwillings- und Adoptionsstudien belegen eine Konkordanz in der Anfälligkeit für Infektionen bei biologisch Verwandten (3) und legen nahe, dass die Ausprägung einer inflammatorischen Reaktion genetisch determiniert ist. So wurde anhand des dä-

Frühgeburten in der Therapie- und Kontrollgruppe

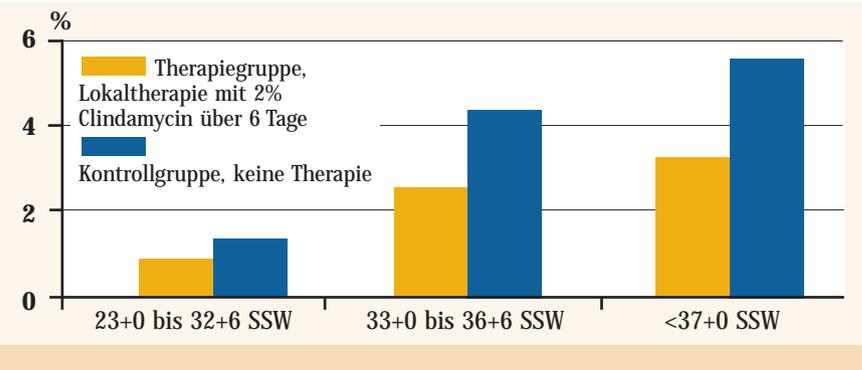


Abb. 1: Durch eine Clindamycintherapie konnte die Frühgeburtsrate in der Wiener Studie von Kiss et al. signifikant von 5,3 auf 3,0% gesenkt werden.

nischen Adoptionsregisters nachgewiesen, dass adoptierte Kinder, deren leibliche Eltern an einer Infektion verstorben waren, ein 5,8fach erhöhtes Risiko (95% CI: 2,4–13,7) hatten, ebenfalls an einer Infektion zu sterben. Waren die Adoptiveltern infolge einer Infektion zu Tode gekommen, konnte ein solcher Zusammenhang nicht beobachtet werden (25).

Gegenwärtig erfreuen sich Studien zur Interaktion von genetischer Determinierung und Umweltfaktoren zunehmender Beliebtheit. Am Beispiel der Depression als reaktiver Komponente auf Stressoren mit interindividuell unterschiedlicher Ausprägung fand sich eine genetische Korrelation im 5-HTT-Gen, dem eine Schlüsselrolle im Serotoninmetabolismus zukommt, woraus sich entscheidende therapeutische Möglichkeiten ergeben.

Entzündungsreaktion genetisch determiniert

Ein ähnlicher Kandidat im Bereich der Frühgeburtslichkeit könnte das Zytokin TNF α sein. Für TNF α wurde ein Single-Nukleotid-Polymorphismus in der Promotorregion (Position –308) beschrieben, der zwei Allele ausprägt, TNF 1 und TNF 2. Träger des Allels TNF 2 weisen deutlich höhere TNF- α -Konzentrationen auf.

In der Vergangenheit konnte für TNF α in verschiedenen Prozessen der Entstehung von Frühgeburtslichkeit eine Beteiligung nachgewiesen werden:

- TNF α steigert die Prostaglandinproduktion durch Amnion, Dezidua und Myometrium.
- Die TNF- α -Produktion in der Dezidua steigt an bei bakterieller Besiedlung.
- TNF- α -Bioaktivität und Immunoaktivität sind erhöht bei vorzeitiger Wehentätigkeit und Amnioninfektionssyndrom.
- TNF- α -Konzentrationen steigen an bei Wehentätigkeit nach vorzeitigem Blasensprung und Amnioninfektionssyndrom.
- In Tierversuchen konnte durch systemische TNF- α -Applikation bei graviden Tieren eine Frühgeburt ausgelöst werden.
- Eine TNF- α -Applikation in die Zervix induziert zervikale Reifung.
- TNF α kann die Produktion von MMPs (Matrixmetalloproteine) stimulieren, die vorzeitigen Blasensprung und zervikale Reifung begünstigen.

In einer kürzlich von Macones und Mitarbeitern vorgelegten Fall-Kontroll-Studie (19) wurden 125 Patientinnen mit einer Frühgeburt vor der 37. SSW 250 Müttern mit reif geborenen Kindern gegenübergestellt. Risikofaktoren für Frühgeburtslichkeit (mütterliches Alter, Parietalität,

Studien zur Effektivität der antibiotischen Therapie bei bakterieller Vaginose in der Schwangerschaft

| Autor | Beh.-zeitraum | Befund | Medikament | Effekt |
|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kiss et al. 2005 | 16.–20. SSW | Gramfärbung Nugent III (BV) | 2% Clindamycinsalbe vaginal über 6 Tg., bei Rezidiv systemisch 600 mg über 7 Tg. | Reduktion der Frühgeburtenrate um 43% (von 5,3% in der Kontrollgruppe auf 3,0% in der Studiengruppe) |
| Lamont et al. 2003 | 13.–20. SSW | Gramfärbung Nugent II–III (Intermediärflora oder BV) | 2% Clindamycinsalbe vaginal über 3 Tg. bei Rezidiv über 7 Tg. | Reduktion der Frühgeburtenrate um 60% (von 10% in der Kontrollgruppe auf 4% in der Studiengruppe) |
| Ugwumadu et al. 2003 | 12.–22. SSW | Gramfärbung Nugent II–III (Intermediärflora oder BV) | Clindamycin systemisch 600 mg über 5 Tg. | Reduktion der Frühgeburtenrate um 58% (von 12% in der Kontrollgruppe auf 5% in der Studiengruppe) und Reduktion der Spätaborte um 75% (von 4% auf 1%) |
| Carey JC et al. 2000 | 16.–24. SSW 24.–30. SSW | asymptomatische BV (Gramfärbung und pH) | Metronidazol 2x 2 g systemisch | kein Einfluss auf vorzeitige Wehen, Frühgeburtenrate oder neonatale Morbidität gegenüber der Kontrollgruppe |
| Kekki M et al. 2000 | 10.–17. SSW | BV bei Schwangeren ohne Frühgeburt in der Anamnese | Clindamycin 2% vaginal | kein Einfluss auf vorzeitige Frühgeburtenrate oder peripartale Infektionen gegenüber der Kontrollgruppe ohne Therapie. Risiko für diese Komplikationen bei BV erhöht |
| Kurkinen-Raty M et al. 2000 | 12. SSW | BV (Gramfärbung) bei Schwangeren ohne Frühgeburt in der Anamnese | Clindamycin 2% vaginal über eine Woche | kein Einfluss auf vorzeitige Frühgeburtenrate oder neonatale Infektionen |
| Vermeulen GM et al. 1999 | 26.–32. SSW | prophylaktische Therapie bei Schwangeren mit Frühgeburt in der Anamnese | Clindamycin 2% vaginal | keine Reduktion der Frühgeburtenrate unter prophylaktischer lokaler Clindamycintherapie, Erhöhung neonataler infektiöser Morbidität |
| McDonald HM et al. 1997 | 24./29. SSW | Gramfärbung: BV oder G. vaginalis | Metronidazol 400 mg 2x tgl. oral über 2 Tg. | Reduktion der Frühgeburtenrate nur bei Risiko-Schwangeren mit anamnestischer Frühgeburt signifikant (9,1% vs. 41,7% für G. vaginalis und 0% vs. 35,3% für BV), kein Effekt bei Nicht-Risiko-Patientinnen (7,2% vs. 7,5% in der Kontrollgruppe) |
| Hauth JC et al. 1995 | 23./28. SSW | Schwangere mit Frühgeburtsbestrebungen und BV | Metronidazol und Erythromycin systemisch | Reduktion der Frühgeburtenrate (26% vs. 36% in der Kontrollgruppe) |
| Joesoef MR et al. 1995 | 14.–26. SSW | BV (Gram score >6, pH >4,5) (Indonesien) | Clindamycin 2% vaginal | kein Einfluss auf Frühgeburtenrate oder Geburtsgewicht, gute Wirksamkeit gegen BV (85,5% Heilungsrate) |
| Morales WJ et al. 1994 | 13.–20. SSW | BV bei Schwangeren mit Frühgeburt in der Anamnese | Metronidazol 250 mg 3x tgl. systemisch über 7 Tg. | Reduktion vorzeitiger Wehen (27% vs. 78%), der Frühgeburtenrate (18% vs. 39%) und des vorzeitigen Blasensprungs vor der 37. SSW (5% vs. 33%) |
| McGregor JA et al. 1994 | 16.–27. SSW | Schwangere mit BV | 2% Clindamycinsalbe vaginal | Mucinase und Sialidase sind signifikant erhöht bei Frauen mit BV, das relative Risiko für Frühgeburt (3,3) und vorzeitigen Blasensprung (3,8) ist erhöht, Clindamycin senkt wirksam die Mucinase- und Sialidase-Aktivität |
| McGregor JA et al. 1991 | <34. SSW | hospitalisierte Schwangere mit vorz. Wehen oder/und BV | Clindamycin über 3 Tg. i.v. und 4 Tg. oral | signifikante Verlängerung der Schwangerschaftsdauer auf 35 SSW vs. 34 SSW in der Kontrollgruppe, Benefit limitiert auf Therapiezeitraum unter der 32. SSW |

Tab. 1: Nicht in allen Studien zeigte sich eine Reduktion der Frühgeburtenrate nach antibiotischer Therapie.

Abortrate etc.) waren mit Ausnahme der bakteriellen Vaginose in beiden Gruppen gleich verteilt. Aufgrund der hohen Inzidenz an Farbigen wurde auch nach Afroamerikanern und Weißen stratifiziert. In der Studiengruppe konnte in maternalen DNA-Analysen ein signifikant erhöhtes Vorkommen von Trägerinnen des TNF-2-Allels nachgewiesen werden (s. Tab. 2).

Setzte man die Trägerschaft des TNF-2-Allels (homozygot wie heterozygot) als positives Testergebnis für einen diagnostischen Test zur Frühgeburtlichkeit ein, erzielte man in dieser Studie eine Sensitivität von 23% für das Eintreten einer Frühgeburt. Demgegenüber betrug die Spezifität für das Nichteintreten einer Frühgeburt bei Nichtträgerschaft 88%. Der positive prädiktive Wert der Trägerschaft von TNF 2 für das Eintreten einer Frühgeburt lag bei 65%.

Anhand der Odds Ratio in den untersuchten Gruppen wurde weder für die bakterielle Vaginose noch für die

Trägerschaft des TNF-2-Allels allein eine signifikante Erhöhung der Frühgeburtenrate nachgewiesen. Ein additiver Effekt zeigte sich jedoch im Synergismus genotypassoziierter (TNF-2-Allel) und umweltassoziierter Faktoren (bakterielle Vaginose) mit einem signifikanten Anstieg der Frühgeburtenrate. Diese Interaktion war sowohl im afroamerikanischen als auch im weißen Patientenkollektiv nachzuweisen. Einschränkung muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die in dieser Studie untersuchten Patientinnen Frühgeburtsymptome aufwiesen. Ob dieser Zusammenhang auch für eine asymptomatische bakterielle Vaginose gilt, bleibt abzuwarten (s. Tab. 3).

Mittlerweile konnten auch in der Genese der Präeklampsie Hinweise für einen genetischen Hintergrund im Zytokinbereich ausgemacht werden. So wurde in einer 2005 veröffentlichten Studie (9) gezeigt, dass ein Anstieg von IL 1 β und TNF α bei einem gleichzeitigen Abfall von IL 10 (einem immunsuppressiven Media-

tor) im maternalen Plasma präeklampsischer Patientinnen zu beobachten ist.

DNA-Analyse zur Risiko-Selektion

Diese völlig neuen Erkenntnisse zu Genom-Umwelt-Interaktionen könnten in Zukunft Verbesserungen in der Diagnostik und Therapie bei Patientinnen mit drohender Frühgeburt nach sich ziehen. Neben den bekannten Risikofaktoren wie erhöhtes maternales Alter, vorangegangene Frühgeburtlichkeit, niedriger sozioökonomischer Status etc. würde die DNA-Analyse auf verschiedene Zytokin-Polymorphismen die Selektion der wirklichen Risikopatientinnen weiter optimieren. Diese Frauen könnten einer engmaschigen Kontrolle auf bakterielle Vaginose zugeführt und gegebenenfalls entsprechend therapiert werden. Gesundheitsökonomische Fragen nach Kosten und Nutzen einer derartigen Diagnostik bleiben derzeit noch offen und müssten im Rahmen prospektiver Studien geklärt werden.

Literatur

1. Andrews WW: Cervicovaginal cytokines, vaginal infection, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 190 (2004) 1179.
2. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC et al.: Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 342 (2000) 534–540.
3. Cooke GS, Hill AV: Genetics of susceptibility to human infectious disease. *Nat Rev Genet* 2 (2001) 967–977.
4. Drescher J: Die Entwicklung von 316 VLBW-Kindern im Alter von 9 Jahren – Ergebnisse einer prospektiven, kontrollierten, regional repräsentativen Langzeitstudie. Dissertation zur Erlangung eines Doktors der Medizin der Universität Hamburg, 1998.
5. Feldhaus B, Dietzel ID, Heumann R, Berger R: Effects of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on survival and differentiation of oligodendrocyte progenitors. *J Soc Gynecol Invest* 11 (2004) 89–96.
6. Garnier Y, Coumans A, Berger R et al.: Endotoxemia severely affects circulation during normoxia and asphyxia in immature fetal sheep. *J Soc Gynecol Invest* 8 (2001) 134–142.

Single-Nukleotid-Polymorphismus TNF 308

| TNF-Allel | Studiengruppe (n=125) | | | Kontrollgruppe (n=250) | | |
|-----------|-----------------------|-----------------|-------|------------------------|-----------------|-------|
| | Gesamtheit | Afro-amerikaner | Weiße | Gesamtheit | Afro-amerikaner | Weiße |
| TNF 1 | 77% | 77% | 77% | 88% | 89% | 82% |
| TNF 2 | 23% | 23% | 23% | 12% | 11% | 18% |

Tab. 2: Macones et al. (2004) fanden in der Gruppe der Patientinnen mit einer Frühgeburt ein signifikant erhöhtes Vorkommen von Trägerinnen des TNF-2-Allels.

Multivariate Analyse: BV in Abhängigkeit von TNF 2

| | OR (95% CI) | p-Wert |
|------------------------|----------------|--------|
| BV | 1,3 (0,5–2,9) | 0,5 |
| TNF-2-Trägerinnen | 1,6 (0,9–2,8) | 0,1 |
| BV – TNF-2-Trägerinnen | 6,0 (1,6–22,7) | 0,007 |

Tab. 3: Die multivariate Analyse ergab einen Synergismus genotypassoziierter (TNF-2-Allel) und umweltassoziierter Faktoren (bakterielle Vaginose) (aus Macones et al., 2004).

7. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ et al.: The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. Obstet Gynecol* 87 (1996) 643–648.
8. Genc MR, Witkin SS, Delaney ML et al.: A disproportionate increase in IL-1beta over IL-1ra in the cervicovaginal secretions of pregnant women with altered vaginal microflora correlates with preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 190 (2004) 1191–1197.
9. Haggerty CL, Ferrell RE, Hubel CA et al.: Association between allelic variants in cytokine genes and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 193 (2005) 209–215.
10. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW et al.: Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 333 (1995) 1732–1736.
11. Joesoef MR, Hillier SL, Wiknjosastro G et al.: Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 173 (1995) 1527–1531.
12. Kekki M, Kurki T, Pelkonen J et al.: Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and periparturient infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 97 (2001) 643–648.
13. Kiss H, Petricevic L, Husslein P: Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 329 (2004) 371.
14. Klebanoff MA, Guise JM, Carey JC: Treatment recommendations for bacterial vaginosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* 36 (2003) 1630–1631.
15. Kramer BW, Kramer S, Ikegami M et al.: Injury, inflammation, and remodeling in fetal sheep lung after intra-amniotic endotoxin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 283 (2002) L452–L459.
16. Kurkinen-Raty M, Vuopala S, Koskela M et al.: A randomised controlled trial of vaginal clindamycin for early pregnancy bacterial vaginosis. *BJOG* 107 (2000) 1427–1432.
17. Lamont RF, Duncan SL, Mandal D et al.: Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol* 101 (2003) 516–522.
18. Leitich H, Brunbauer M, Bodner-Adler B et al.: Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 188 (2003) 752–758.
19. Macones GA, Parry S, Elkousy M et al.: A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 190 (2004) 1504–1508.
20. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R et al.: Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 104 (1997) 1391–1397.
21. McGregor JA, French JI, Jones W et al.: Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol* 170 (1994) 1048–1059.
22. McGregor JA, French JI, Seo K: Adjunctive clindamycin therapy for preterm labor: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 165 (1991) 867–875.
23. Morales WJ, Schorr S, Albritton J: Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 171 (1994) 345–347.
24. Romero R, Chaiworapongsa T, Kuivaniemi H et al.: Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: a role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 190 (2004) 1509–1519.
25. Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK et al.: Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 318 (1988) 727–732.
26. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F et al.: Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 361 (2003) 983–988.
27. Vermeulen GM, Bruinse HW: Prophylactic administration of clindamycin 2% vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk: a randomised placebo-controlled double-blind trial. *Br J Obstet Gynaecol* 106 (1999) 652–657.
28. Yoon BH, Romero R, Yang SH et al.: Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 174 (1996) 1433–1440.



Für die Autoren

**Prof. Dr. med.
Richard Berger**
Marienhaus Klinikum
Frauenklinik
Friedrich-Ebert-Straße 59
56564 Neuwied
r.berger@mhk.st-elisabeth.de