

# Problemfeld Frühgeburtlichkeit und Inflammation – Besteht eine genetische Determinierung?

*Preterm Birth and Inflammation – is there a Genetic Determination?*

## Zusammenfassung

Seit Jahrzehnten unverändert sind spontane vorzeitige Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit von zentraler Bedeutung für perinatale Morbidität und Mortalität in den westlichen Industrienationen. Im Vergleich zu Reifgeborenen tragen Frühgeborene ein 40fach erhöhtes neonatales Mortalitätsrisiko. Somit ist die Frühgeburtlichkeit für 70% der neonatalen Mortalität und 50% der neurologischen Langzeitmorbidität verantwortlich [1]. Hierbei stellt die vorzeitige Wehentätigkeit und Frühgeburt die Endstrecke unterschiedlicher ätiologischer Risikofaktoren und Auslöser dar. Dies impliziert, dass durch monozentrische Ansätze immer nur ein Teilaspekt der Problematik Frühgeburtlichkeit bearbeitet werden kann. Es ist an der Zeit das Symptom Frühgeburt als eine syndromale Erkrankung anzuerkennen, die nur die Endstrecke unterschiedlicher und häufig gemeinsam auftretender pathophysiologischer Mechanismen darstellt. In den letzten Jahren hat sich herausgestellt, dass genitale und intrauterine Infektionen zu den bedeutsamen Risikofaktoren für die Entwicklung von vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburt zählen [2]. In großen Studienkollektiven sind ascendierende genitale Infektionen in 40% der Fälle von Frühgeburtlichkeit nachweisbar. Daraus entwickelte sich die Hoffnung, die Problematik Frühgeburtlichkeit bald durch großzügigen Einsatz von Antibiotika lösen zu können. Allerdings haben die großen Interventionsstudien der letzten Jahre widersprüchliche Ergebnisse gezeigt. Es wird deutlich, dass zahlreiche pathophysiologische Mechanismen im

## Abstract

Spontaneous preterm labour and preterm birth are still the leading causes of perinatal morbidity and mortality in the developed world. Previous efforts to prevent preterm birth have been hampered by a poor understanding of the underlying pathophysiology, inadequate diagnostic tools, and generally ineffective therapies. Clinical, epidemiological and experimental studies indicate that genito-urinary tract infection plays a critical role in the pathogenesis of preterm birth. Moreover, intrauterine infection significantly increases perinatal mortality and morbidity, such as cerebral palsy and chronic lung disease. Recently, it has been proposed that a gene-environment interaction determines the risk for preterm birth. From the yet available studies it seems that polymorphisms of genes that are critically involved in the host inflammatory response mediate an inadequate inflammatory response. Thus, polymorphisms that increase the magnitude or the duration of the inflammatory response were associated with an increased risk of developing preterm birth and polymorphisms that decrease the response were associated with a decreased risk of developing preterm birth. In this article the current understanding of pathogenetic pathways in the etiology of preterm birth will be reviewed.

## Key words

Preterm delivery · genetics · gene-environment interaction · antenatal infections · perinatal morbidity

## Institutsangaben

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität zu Köln

## Korrespondenzadresse

Priv. Doz. Dr. Dr. med. Yves Garnier · Geschäftsführender Oberarzt ·  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe · Klinikum der Universität zu Köln ·  
Kerpener Straße 34 · 50924 Köln · E-mail: yves.garnier@uk-koeln.de

**Eingang Manuskript:** 21.3.2006 · **Eingang revidiertes Manuskript:** 3.5.2006 · **Akzeptiert:** 11.5.2006

## Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2006; 66: 939–946 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·  
DOI 10.1055/s-2006-924275 ·  
ISSN 0016-5751

Rahmen der vorzeitigen Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit zum Zeitpunkt des Infektionsnachweises bereits irreversibel induziert sind und somit eine antibiotische Therapie diese Kaskaden nicht mehr unterdrücken kann. Wird eine lokale Dysbiose bzw. beginnende genitale Infektion frühzeitig erkannt, so belegt mittlerweile eine stetig steigende Zahl von prospektiv randomisierten Studien einen Benefit der Interventionsgruppen. Die Hypothese der infektiologischen Genese eines Großteils der spontanen vorzeitigen Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit wird somit unterstützt. Darüber hinaus häufen sich Berichte, dass genetische Faktoren eine Überempfindlichkeit gegenüber antenatalen Infektionen mit inadäquater Inflammationsreaktion vermitteln und somit eine Risikosteigerung für eine Frühgeburtlichkeit darstellen [3]. Diese so genannten Gen-Umwelt-Interaktionen sind seit Jahren für das Verständnis komplexer Krankheitsbilder, wie Atherosklerose, Adipositas, Hypertonus, Depression etc. beschrieben. In der vorliegenden Übersichtsarbeit wird der Stellenwert antenataler Infektionen in der Pathogenese der Frühgeburtlichkeit unter besonderer Berücksichtigung prädisponierender genetischer Faktoren diskutiert.

### Schlüsselwörter

Frühgeburtlichkeit · Genetik · Gen-Umwelt-Interaktion · perinatale Morbidität · antenatale Infektion

### Epidemiologie der Frühgeburtlichkeit

Trotz intensiver Forschungstätigkeit in den vergangenen Jahrzehnten ist die Frühgeburtlichkeit nach wie vor das zentrale ungelöste Problem der modernen Perinatalmedizin. In Deutschland erleiden jährlich etwa 7–9% aller Schwangeren eine Frühgeburt. Weltweit schwankt die Inzidenz mit einer Bandbreite von 5–20%. Diese Neugeborenen bilden den überwiegenden Anteil an der perinatalen Mortalitäts- und Morbiditätsstatistik. So sind zwei Drittel aller perinatal verstorbenen Kinder Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 Gramm (Perinatalstatistiken der Bundesländer). Zu den schwerwiegendsten Komplikationen der überlebenden Kinder gehören ausgedehnte Hirnblutungen und Schädigungen der weißen Hirnsubstanz mit nachfolgenden neurologischen Entwicklungsstörungen [1, 4–6]. Aber auch die bronchopulmonale Dysplasie, nekrotisierende Enterokolitis oder Retinopathie können das weitere Leben dieser Kinder schwer beeinträchtigen [7].

### Frühgeburt und perinatale Morbidität

Klinische, epidemiologische und experimentelle Studien belegen die enge Korrelation zwischen intrauteriner Infektion und der Ausbildung der periventrikulären Leukomalazie (PVL). Dieses Schädigungsmuster wird heute als wesentliche Ursache für die spätere Entwicklung einer spastischen Zerebralparese angesehen. Grether und Nelson [8] beobachteten in einem Frühgeborenenkollektiv, dass sowohl eine klinische als auch histologisch nachgewiesene Chorioamnionitis (CA) mit einem erhöhten Risiko für eine infantile Zerebralparese (CP) einhergehen (Odds Ratio [OR] 9,3; 95%-Konfidenzintervall [KI] 2,7–31 für klinische CA;

OR 8,9; 95%-KI 1,9–40 für histologische CA). In kürzlich publizierten Metaanalysen bestätigte sich diese positive Korrelation [9,10]. Findet sich darüber hinaus auch eine fetale Inflammationsantwort (fetal inflammatory response syndrome, FIRS) mit histologisch nachweisbarer Vaskulitis der Nabelschnurgefäße (Funisitis) oder erhöhten Interleukin-6-Serumspiegeln in der Neonatalperiode, resultiert ein 11fach erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer PVL bzw. CP [11].

### Pathogenese der Inflammations-assoziierten perinatalen Hirnschädigung

Zahlreiche Untersuchungen belegen die neurozytotoxische Wirkung von bakteriellen Endotoxinen und proinflammatorischen Zytokinen auf das fetale Gehirn. Insbesondere sind die periventrikuläre weiße Hirnsubstanz und subkortikale Regionen von Frühgeborenen unterhalb der 32. SSW betroffen [1,4–7]. Experimentell induzieren inflammatorische Prozesse in diesen Hirnarealen eine Störung der Markscheidenreifung. Während geringe Zytokinkonzentrationen wichtig für die Ausreifung und Differenzierung von Oligodendrozyten-Vorläuferstufen zu markscheidenbildenden Oligodendrozyten sind, verhindern erhöhte TNF- $\alpha$ - und Interferon- $\gamma$ -Konzentrationen diesen Prozess. Die daraus resultierende Störung der Myelinisierung wird heute als wesentliche Ursache für die Entwicklung der periventrikulären Leukomalazie diskutiert [12]. Weiterhin ist tierexperimentell eine Inflammations-vermittelte Sensibilisierung des Gehirns gegenüber einem perinatalen Sauerstoffmangel nachweisbar [13].

Neben einer zytotoxischen Wirkung von bakteriellen Endotoxinen und proinflammatorischen Zytokinen auf das fetale Gehirn ist die Infektions-assoziierte Einschränkung der fetalen Herz-Kreislauf-Regulation für die perinatale Morbidität von wesentlicher Bedeutung [14]. Eine intrauterine fetale Inflammationsantwort kann durch intraamniotische bzw. intravenöse Endotoxinapplikation im Tierexperiment simuliert werden. Hierbei resultiert eine transiente plazentare Minderperfusion mit chronischer Hypoxämie ohne Azidämie [15]. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine pulmonale Hyperperfusion und ein Abfall des zerebralen Sauerstofftransportes [16]. Diese Durchblutungsveränderungen korrelieren im Tierexperiment mit einer inflammatorischen Reaktion von Lunge und periventrikulärer weißer Hirnsubstanz, wie sie typischerweise bei Frühgeborenen < 1500 g nach intrauteriner Infektion beobachtet werden [17].

### Infektion und Schwangerschaft

Aufsteigende genitale Infektionen in der Schwangerschaft sind ein wesentlicher Risikofaktor von vorzeitiger Wehentätigkeit, verfrühtem vorzeitigem Blasensprung (PPROM) und Frühgeburt vor der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) [18]. Haben pathogene Keime die zervikale Barriere überschritten, führen sie zu einer dezidualen und chorioamniotischen Infektion mit Keimbeseidlung des Fruchtwassers [19].

Die pathophysiologischen Mechanismen, die bei einer aufsteigenden Infektion zu vorzeitiger Wehentätigkeit und Öffnung des Muttermundes führen, wurden *in vitro* und *in vivo* untersucht (Abb. 1). Die einwandernden Bakterien induzieren die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, Interleukin-1(IL-1)

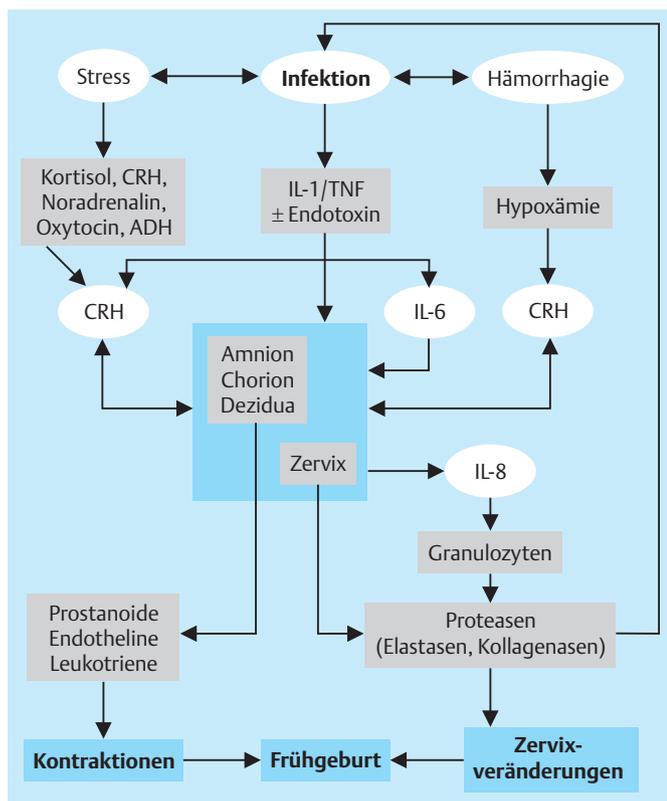


Abb. 1 Pathophysiologisches Modell der Frühgeburtslichkeit (modifiziert nach Lockwood, 1994 [20]). ADH: Adiuretin; CRH: Kortikotropin-Releasing-Hormon; IL: Interleukin; TNF: Tumor-Nekrose-Faktor.

und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), aus aktivierten Makrophagen [20–22]. IL-1 und TNF sowie aus Bakterien freigesetztes Endotoxin regen Dezidua-, Chorion- und Amnionzellen zu einer vermehrten Produktion von Prostaglandinen, Endothelin und CRH an [23,24]. Prostaglandine und Endothelin lösen uterine Kontraktionen aus, während CRH parakrin erneut die plazentare Prostaglandinproduktion stimuliert. Darüber hinaus induzieren IL-1 und TNF die Freisetzung von IL-6 aus Dezidua- und Chorionzellen. IL-6 steigert parakrin die Prostaglandin- und Endothelinsekretion aus der Plazenta, so dass sich ein positiver Feedbackmechanismus ergibt [25].

IL-1 und TNF induzieren an Chorion- und Zervixzellen die Sekretion von Matrix-Metalloproteinasen (MMP), die wiederum einen Abbau der extrazellulären Matrix am unteren Uterinsegment bewirken und eine chronische Inflamationsantwort unterhalten können (Abb. 2) [26]. Die Konsistenz dieses Gewebes wird damit reduziert, der Muttermund kann sich nun bei Belastung bzw. bei zunehmender Wehentätigkeit öffnen. Darüber hinaus vermittelt IL-1 die Freisetzung von IL-8 aus Dezidua-, Chorion-, Amnion- und Zervixzellen. Daraus resultiert eine Aktivierung und Einwanderung von Granulozyten, die ihrerseits Elastase in hoher Konzentration freisetzen und damit die extrazelluläre Matrix abbauen [27]. Dieses pathophysiologische Modell wird durch zahlreiche klinische Untersuchungen gestützt. Erhöhte Konzentrationen von bakteriellen Endotoxinen und proinflammatorischen Zytokinen sowie Prostaglandinen und Endothelin im Fruchtwasser sind bei Patienten mit CA nachweisbar [19–22].

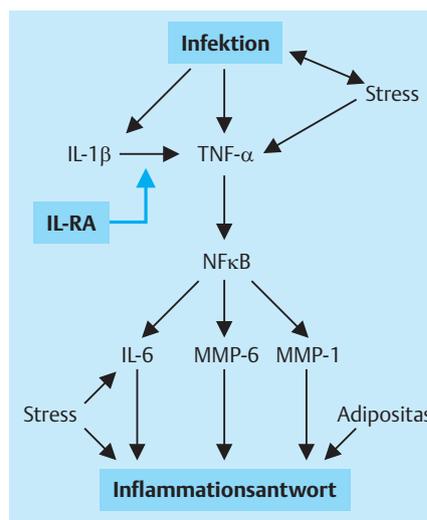


Abb. 2 Pathogenese der Inflamationsantwort. Dargestellt ist der Einfluss einer Gen-Umwelt-Interaktion auf die Inflamationsantwort. Infektionen, körperlicher und seelischer Stress, aber auch Adipositas induzieren eine Inflamationskaskade, die durch ein entsprechendes genetisches Profil in ihrer Ausprägung variiert. IL: Interleukin; IL-RA: Interleukin-Rezeptor-Antagonist; TNF: Tumor-Nekrose-Faktor; NFκB: Nuklearer Faktor kappa B; MMP: Matrix-Metalloproteinase.

### Bakterielle Vaginose – Ursache der Frühgeburts?

Die bakterielle Vaginose ist durch ein gestörtes mikrobielles Ökosystem der Vagina charakterisiert. Unter physiologischen Bedingungen ist die Vagina zu 95% mit Lactobacilli-Spezies besiedelt. Bei einer bakteriellen Vaginose finden sich eine starke Verminderung oder vollständiger Verlust der H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> produzierenden Lactobacilli mit Überwucherung der Scheide durch Anaerobier, wie Gardnerella vaginalis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Prevotella species etc. Die genauen Ursachen sind nicht abschließend geklärt, jedoch findet sich ein erhöhtes Risiko für eine bakterielle Vaginose bei farbigen Frauen, Promiskuität, und Trägerinnen von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-inkompetenten Lactobacilli-Spezies. Bedeutsam ist die Feststellung, dass eine bakterielle Vaginose in annähernd 50% der Fälle asymptomatisch verläuft und somit keine Beschwerden verursacht [28,29].

Große Studienkollektive belegen die Inzidenz der bakteriellen Vaginose mit 15–20% aller Schwangeren und machen die Bedeutung dieser Infektion für die Entwicklung von spontaner Frühgeburts, PPROM und postpartaler Endometritis deutlich [30–33]. Allerdings konnte in prospektiv randomisierten Studien kein eindeutiger Benefit einer antimikrobiellen Therapie bei dokumentierter bakterieller Vaginose in der Schwangerschaft nachgewiesen werden. Nur bei Vorliegen einer asymptomatischen Bakteriurie sind die Empfehlungen mittlerweile einheitlich, da sich hier der Nutzen einer antibiotischen Therapie eindeutig bestätigen ließ [34]. Zukünftig ist es wichtig, Subgruppen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Frühgeburts zu diskriminieren. Diese Schwangeren sollten gezielt bereits in der Frühschwangerschaft auf pathogenes Keimwachstum im Genitalbereich unter-

Tab. 1 Stellenwert von Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  in der Schwangerschaft

- Eskalation der Immunantwort bei Autoimmunerkrankungen
- Ermöglichung der Implantation
- Stimulation der Prostaglandin-Synthese und -Freisetzung in Amnion, Dezidua und Myometrium
- Dezidua produziert TNF- $\alpha$  in Abhängigkeit von bakteriellen Stimuli
- Bioaktivität bzw. Konzentration bei vorzeitigen Wehen erhöht
- Induktion von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs)
- erhöhte Konzentrationen bei PPRM und intrauteriner Infektion
- Zervixreifung nach lokaler Applikation (experimentell)
- Abortinduktion (experimentell)

sucht und entsprechenden antimikrobiellen Protokollen zugeführt werden.

### Stellenwert der Antibiotikatherapie

Der Nutzen der antenatalen Antibiotikatherapie bei PPRM wurde mittlerweile in zahlreichen klinischen Studien belegt. Insbesondere wurde nachgewiesen, dass die antibiotische Therapie die Rate an maternalen und neonatalen Infektionen senkt und eine Prolongation der Schwangerschaft von sieben Tagen ermöglicht. In der bislang größten, prospektiv randomisierten, plazebokontrollierten Multizenterstudie (ORACLE 1) wurden 4826 Frauen mit PPRM eingeschlossen und unterschiedlichen antibiotischen Therapieregimen zugewiesen [35]. Die Applikation von Erythromycin ( $4 \times 250$  mg/die p.o. über 10 Tage) reduzierte die Rate an Frühgeburten innerhalb von sieben Tagen, die Notwendigkeit einer postpartalen Surfactant-Therapie und die Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung in der Neonatalperiode. Darüber hinaus wurde die Häufigkeit von sonomorphologischen Auffälligkeiten des Gehirns um 35% gesenkt.

Demgegenüber ist die Datenlage bei vorzeitiger Wehentätigkeit mit stehender Fruchtblase uneinheitlich. In einigen Studien konnte die Schwangerschaft durch Antibiotikatherapie bis zu 3 Wochen prolongiert werden, in anderen Untersuchungen wurde dieser Effekt nicht bestätigt, so dass eine Metaanalyse der Cochrane Database keinen protektiven Wert der antibiotischen Therapie bei vorzeitiger Wehentätigkeit mit stehender Fruchtblase bestätigen konnte [36]. Allerdings muss in diesem Zusammenhang angemerkt werden, dass zwei große randomisierte und doppelblind plazebokontrollierte Studien erst kurze Zeit nach dieser Analyse publiziert wurden und somit keine Berücksichtigung in der Cochrane-Auswertung fanden. In diesen Untersuchungen an unselektierten Niedrigrisikokollektiven bewirkte die orale oder intravaginale Applikation von Clindamycin bei Nachweis einer bakteriellen Vaginose bzw. unphysiologischer Scheidenflora im II. Schwangerschaftstrimester eine 60%ige Reduktion der Frühgeburtenrate [37–39]. In weiteren Studien sollte die Relevanz dieser vielversprechenden Ergebnisse für die Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität überprüft werden.

## Genetische Infektions-Prädisposition

Bereits seit mehreren Jahren werden eine genetische Prädisposition für Infektionserkrankungen und variierende genetische Kontrollmechanismen bei Vorliegen einer klinisch manifesten Infektion diskutiert. Aus einer dänischen Untersuchung ist für leibliche Kinder von Eltern, die an einer Infektion vor dem 50. Lebensjahr verstarben, ein annähernd 6fach erhöhtes Risiko, im Vergleich zu adoptierten Kindern, an einer Infektion zu versterben, nachweisbar (OR 5,8; 95%-KI 2,4–13,7) [40]. Dies weist auf eine genetische Prädisposition mit erhöhter Empfindlichkeit des Organismus für Infektionserkrankungen hin. Mittlerweile liegen aus Zwillingsstudien vergleichbare Daten für Hepatitis B, Poliomyelitis und Tuberkulose vor [41].

### Hinweise für eine genetische Determinierung der Frühgeburlichkeit

In den letzten Jahren häufen sich die Hinweise, dass möglicherweise ein Teil der Frühgeburten durch eine genetische Prädisposition der Mutter verursacht sein könnte. Die folgenden Beobachtungen sind für diese Hypothese wesentlich: Frühgeborene Mütter weisen ein deutlich höheres Frühgeburtsrisiko auf [42]. Der anamnestiche Risikofaktor Frühgeburlichkeit verdreifacht das Risiko für eine weitere Frühgeburt mit dem gleichen Partner [43]. Bei Partnerwechsel reduziert sich das Risiko wieder um ein Drittel [44]. Die Heredität der Frühgeburlichkeit beträgt in Zwillingsstudien 17–36% und liegt somit um den Faktor 2–4 über dem Kontrollkollektiv [45, 46].

In den letzten Jahren wurden Polymorphismen in Kandidatengenen untersucht, die an kritischen Schnittstellen in der Pathogenese der Frühgeburlichkeit bedeutsam sein könnten. Von besonderem Interesse waren hierbei Genpolymorphismen, die die maternale Immunantwort in der Schwangerschaft regulieren und zu einer inadäquaten Immunantwort auf einen infektiologischen Stimulus führen.

### Genetische Determinierung und inadäquate Immunantwort

Proinflammatorische Zytokine, insbesondere TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$ , werden nach Kontakt mit mikrobiellen Stoffwechselprodukten durch immunkompetente Zellen, insbesondere Monozyten, freigesetzt und vermitteln die Inflammationsantwort des Wirtorganismus (Tab. 1). Die Freisetzung von TNF durch Monozyten variiert individuell und steht unter genetischer Kontrolle. Mittlerweile sind mehrere funktionelle Polymorphismen der Promotorregion des TNF-Gens beschrieben. Der Polymorphismus an der Nukleotidstelle 308 wird als TNF2-Allel bezeichnet und geht mit einer gesteigerten TNF-Produktion auf einen Stimulus einher [47]. Dieser Zusammenhang ist in der Erwachsenen-Intensivmedizin seit Jahren bekannt. Mira und Mitarbeiter [48] berichteten, dass Träger des TNF2-Allels bei Einlieferung auf eine Intensivstation signifikant höhere TNF- $\alpha$ -Konzentrationen im Serum aufwiesen, häufiger eine Sepsis entwickelten und eine nahezu vierfach gesteigerte Mortalitätsrate gegenüber TNF1-Allel-Trägern hatten (OR 3,7; 95%-KI 1,4–10,2). Somit weisen Träger des TNF2-Allels eine inadäquate und überschießende Inflammationsantwort auf einen infektiösen Stimulus auf und sind hierdurch einer erhöhten Komplikationsrate während einer Infek-

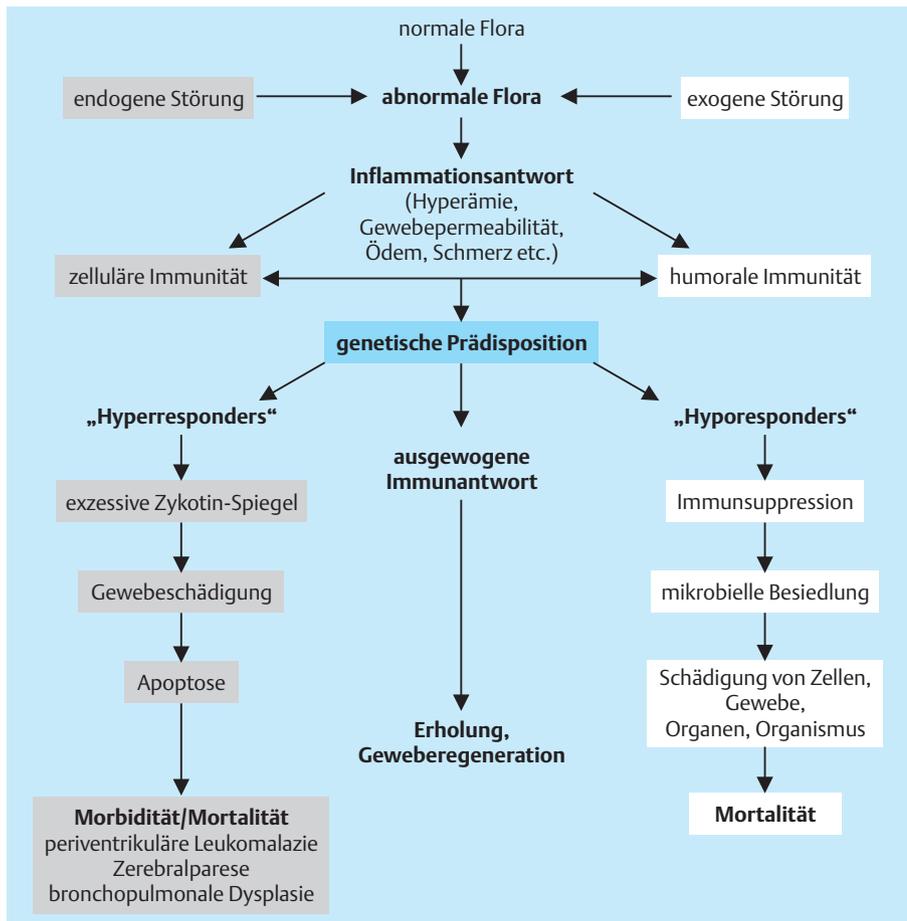


Abb. 3 Perinatale Morbidität und Mortalität in Abhängigkeit einer Infektions-assoziierten inadäquaten Immunantwort. Ausgelöst durch eine lokale Infektion vermitteln sowohl eine genetisch-determinierte überschießende (Hyperresponder) als auch eine inadäquat schwache (Hypo-responder) Inflammationsreaktion eine Geweschädigung und führen zu einer erhöhten perinatalen Morbidität und Mortalität.

tion ausgesetzt (Abb. 3). Interessanterweise konnte die Arbeitsgruppe um Eschenbach nachweisen, dass nicht gravide Frauen mit anamnestisch bekannter Frühgeburt und Nachweis einer Chorioamnionitis nach Stimulation mit bakteriellen Lipopolysacchariden deutlich mehr TNF- $\alpha$  produzieren als nicht gravide Frauen mit anamnestisch bekannter Termingeburt [49]. Auch dies macht in selektionierten Patientenkollektiven eine Überempfindlichkeit gegenüber inflammatorischen Stimuli deutlich.

### TNF2-Allel und Frühgeburtlichkeit

Im Jahr 1999 wurde die erste Untersuchung über eine Assoziation von TNF2-Allel und vorzeitigem Blasensprung von Roberts

und Mitarbeitern publiziert [50]. In dieser Fallkontrollstudie mit 55 Patientinnen mit PPRM und Frühgeburt unterhalb der 37. SSW wurden 110 Kontrollpatientinnen gegenübergestellt. Bei Vorliegen des TNF2-Allels ergab sich ein dreifach erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt (OR 3,18; 95%-KI 1,33 – 7,83), bei idiopathischer Frühgeburt ohne vorausgegangenen PPRM konnte diese Assoziation jedoch nicht nachgewiesen werden.

Dieser Zusammenhang konnte jedoch kürzlich durch Macones und Mitarbeiter geführt werden [51]. In dieser Fallkontrollstudie wurden 125 Frauen mit Frühgeburt vor der 37. SSW mit und ohne vorherigen PPRM, 250 Frauen mit Termingeburt und ohne anamnestische Risikofaktoren gegenübergestellt (Tab. 2). Die Autoren berichten von einem erhöhten Frühgeburtsrisiko bei TNF2-Allel-Trägern (OR 2,7; 95%-KI 1,7 – 4,5). Diese Assoziation wurde bei Nachweis einer bakteriellen Vaginose noch deutlicher (OR 6,1; 95%-KI 1,9 – 21,0).

In einer kenyanischen Untersuchung wurde erstmals die Assoziation von fetalem Genotyp mit dem Ausgang der Schwangerschaft an 1048 Neugeborenen geprüft [52]. Auch Neonaten mit Nachweis des TNF2-Allels wiesen ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt auf (OR 7,3; 95%-KI 2,9 – 18,9). Das maternale Genprofil wurde in dieser Untersuchung allerdings nicht berichtet.

Diese Daten untermauern die Hypothese einer inflammations-gesteuerten inadäquaten Immunantwort mit konsekutiv erhöhtem Frühgeburtsrisiko. Interessanterweise ist auch bei fetaler

Tab. 2 Gen-Umwelt-Interaktion der Frühgeburtlichkeit (modifiziert nach Macones et al., 2004 [51]). TNF-2-Allel Träger („Gen“) weisen ein 1,7fach erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt auf. Bei gleichzeitig bestehender bakterieller Vaginose („Umwelt“) resultiert ein 6,1fach erhöhtes Risiko

Gruppe	% TNF-2-Träger	% TNF-2-Träger	OR (95%-KI)
	Frühgeburt	Kontrollen	
alle	45%	23%	2,7 (1,7–4,5)
BV positiv	69%	27%	6,1 (1,9–21,0)
BV negativ	34%	22%	1,7 (1,0–3,1)

Tab. 3 Genpolymorphismen und Frühgeburtsrisiko (modifiziert nach Crider et al. 2005 [53])

	Polymorphismus	Individuum	Kohorte	Patienten (n)	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	Literatur
Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$	TNF(- 308) oder TNF2-Allel	maternal	PPROM < 37. SSW	55	3,18	1,33 – 7,83 p = 0,008	Roberts et al. 1999 [50]
			Kontrollen > 37. SSW	110			
	TNF(- 308) oder TNF2-Allel	maternal	Frühgeburt < 37. SSW	48	2,2	1,0 – 5,0 p = 0,026	Moore et al. 2004 [55]
TNF(- 308) oder TNF2-Allel	fetal	homozygot	19	7,3	2,9 – 18,9 p = 0,009	Aidoo et al. 2001 [52]	
		heterozygot	160	6,7	2,0 – 23 p = 0,002		
Interleukin-1 $\beta$ Rezeptor-Antagonist	IL1RA*2	maternal	Frühgeburt < 34. SSW	52	6,5	1,25 – 37,7	Genc et al. 2002 [56]
Kontrollen > 37. SSW	197						
Interleukin-6	IL-6(- 174)	maternal	Frühgeburt < 34. SSW	51	0,17	0,04 – 0,74	Simhan et al. 2003 [54]
Kontrollen > 37. SSW	156						
Interleukin-4	IL-4(- 590)	fetal & maternal	Frühgeburt < 37. SSW	29	11,2	1,2 – 69,5 p = 0,01	Kalish et al. 2004 [57]
Kontrollen > 37. SSW	44						
Matrix-Metalloproteinase-9	MMP9 (14CA)	neonatal & maternal	Frühgeburt < 37. SSW	72	3,1	1,77 – 5,27	Ferrand et al. 2002 [58]
Kontrollen > 37. SSW	215						
Matrix-Metalloproteinase-1	MMP1 (- 1607)	neonatal	Frühgeburt < 37. SSW	75	2,3	1,09 – 4,82	Fujimoto et al. 2002 [59]
Kontrollen > 37. SSW	235						
Fas	TNFRSF6 (- 670)	neonatal & maternal	PPROM	k. A.	k. A.	p = 0,01	Kalish et al. 2005 [60]
			Kontrollen > 37. SSW				

genetischer Prädisposition ein gesteigertes Frühgeburtsrisiko nachweisbar [52, 53]. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch für andere proinflammatorische Zytokine wie IL-1 $\beta$ , IL-6 und IL-1-Rezeptorantagonist nachgewiesen (Tab. 3). In diesen Untersuchungen wurde für Polymorphismen mit assoziierter überschießender Immunantwort ein signifikant erhöhtes Frühgeburtsrisiko bestätigt. Demgegenüber war ein Polymorphismus, der durch reduzierte Produktion von IL-6 eine verminderte Immunantwort vermittelt, protektiv und reduzierte das Risiko für Frühgeburtlichkeit und PPRM [54].

Die vorgestellten Studien machen die zentrale Bedeutung von Infektion und Inflammationsantwort sowohl im fetalen als auch maternalen Kompartiment im Rahmen der Frühgeburtlichkeit deutlich. Eine überschießende Immunantwort auf einen infektiösen Stimulus hat weitreichende Folgen für den Schwangerschaftsverlauf. Die Untersuchungen zu Genpolymorphismen, die an kritischen Schaltstellen die Immunantwort vermitteln, stehen erst am Anfang. Dennoch wird aus dem vorhandenen Datenmaterial ersichtlich, dass diese genetischen Vorgaben entscheidend das Risiko für eine Frühgeburt modulieren. Weitere Studien könnten ein genetisches Muster diskriminieren, das es zukünftig erlaubt, Schwangere mit inadäquater Inflammationsantwort rechtzeitig zu identifizieren, um gezielt diese selektierten Patientinnen mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko präventiven oder therapeutischen Konzepten zuzuführen.

## Literatur

- Berger R, Garnier Y. Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 30: 107 – 134
- Romero R, Chaiworapongsa T, Kuivaniemi H, Tromp G. 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* 2004; 190: 1509 – 1519
- Varner MW, Esplin MS. Current understanding of genetic factors in preterm birth. *BJOG* 2005; 112: 28 – 31
- Dammann O, Kuban KC, Leviton A. Perinatal infection, fetal inflammatory response, white matter damage, and cognitive limitations in children born preterm. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 46 – 50
- Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann CE. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome. *BJOG* 2005; 112: 4 – 9
- Garnier Y. Prävention perinataler Hirnschäden. *Geburtsh Frauenheilk* 2004; 64: 1235 – 1238
- Garnier Y, Gantert M, Berger R. Perinatale Hirnschädigung: Bedeutung der intrauterinen Infektion. *Geburtsh Frauenheilk* 2004; 64: 464 – 472
- Grether JK, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA* 1997; 278: 247 – 248
- Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a metaanalysis. *JAMA* 2000; 284: 1417 – 1424
- Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003; 290: 2677 – 2684
- Leviton A, Paneth N, Reuss ML et al. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1999; 46: 566 – 575
- Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001; 50: 553 – 562

- <sup>13</sup> Coumans ABC, Middelani J, Garnier Y, Vaihinger HM, Leib SL, von Duering MU, Hasaart THM, Jensen A, Berger R. Intracisternal application of endotoxin enhances the susceptibility to subsequent hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Pediatr Res* 2003; 53: 770–775
- <sup>14</sup> Garnier Y, Coumans A, Jensen A, Berger R, Hasaart THM. Endotoxemia severely affects circulation during normoxia and asphyxia in immature fetal sheep. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8: 134–142
- <sup>15</sup> Garnier Y, Coumans AB, Jensen A, Hasaart TH, Berger R. Infection-related perinatal brain injury: the pathogenic role of impaired fetal cardiovascular control. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10: 450–459
- <sup>16</sup> Garnier Y, Coumans AB, Berger R, Hasaart TH. Pulmonary perfusion during lipopolysaccharide (LPS) induced fetal endotoxemia in the preterm fetal sheep. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 150–157
- <sup>17</sup> Garnier Y, Berger R, Alm S, von Duering MU, Coumans AB, Michetti F, Bruschetti M, Lituanica M, Hasaart TH, Gazzolo D. Systemic endotoxin administration results in increased S100B protein blood levels and periventricular brain white matter injury in the preterm fetal sheep. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 15–22
- <sup>18</sup> Berger R, Garnier Y. Die Frühgeburt: Pathogenese, Risikoselektion und präventive Maßnahmen. *Geburtsh Frauenheilk* 1999; 59: 45–56
- <sup>19</sup> Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Munoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol* 1995; 22: 281–342
- <sup>20</sup> Lockwood CJ. Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk, and preventative therapies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994; 6: 7–18
- <sup>21</sup> Romero R, Mazor M, Brandt F, Sepulveda W, Avila C, Cotton DB, Dina-rello CA. Interleukin-1alpha and interleukin-1beta in preterm and term human parturition. *Am J Reprod Immunol* 1992; 27: 117
- <sup>22</sup> Romero R, Mazor M, Sepulveda W, Avila C, Copeland D, Williams J. Tumor necrosis factor in preterm and term labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1576–1587
- <sup>23</sup> Casey ML, Cox SM, Beutler B, Milewich L, MacDonald PC. Cachectin tumor necrosis factor-alpha formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection-induced preterm labor. *J Clin Invest* 1989; 83: 430–436
- <sup>24</sup> Lundin-Schiller S, Mitchell MD. Prostaglandin production by human chorion leave cells in response to inflammatory mediators. *Placenta* 1991; 12: 353–363
- <sup>25</sup> Mitchell MD, Dudley DJ, Edwin SS, Lundin-Schiller S. Interleukin-6 stimulates prostaglandin production by human amnion and decidual cells. *Eur J Pharmacol* 1991; 192: 189–191
- <sup>26</sup> Rechberger T, Woessner JF. Collagenase, its inhibitors, and decorin in the lower uterine segment in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1598–1603
- <sup>27</sup> Kelly RW, Leask R, Calder AA. Choriodecidual production of interleukin-8 and mechanism of parturition. *Lancet* 1992; 339: 776–777
- <sup>28</sup> Eschenbach DA. Bacterial vaginosis and anaerobes in obstetric gynecologic infection. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 282–287
- <sup>29</sup> Martius J, Eschenbach DA. The role of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection, chorioamnionitis and prematurity – a review. *Arch Gynecol Obstet* 1990; 247: 1–13
- <sup>30</sup> Flynn CA, Helwig AL, Meurer LN. Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: a meta-analysis. *J Fam Pract* 1999; 48: 885–892
- <sup>31</sup> Kimberlin DF, Andrews WW. Bacterial vaginosis: association with adverse pregnancy outcome. *Semin Perinatol* 1998; 22: 242–250
- <sup>32</sup> Subtil D, Denoit V, Le Goueff F, Husson MO, Trivier D, Puech F. The role of bacterial vaginosis in preterm labor and preterm birth: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101: 41–46
- <sup>33</sup> Newton ER, Piper J, Peairs W. Bacterial vaginosis and intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 672–677
- <sup>34</sup> Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000490
- <sup>35</sup> Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet* 2001; 357: 979–988
- <sup>36</sup> King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD000246
- <sup>37</sup> Lamont RF, Jones BM, Mandal D, Hay PE, Sheehan M. The efficacy of vaginal clindamycin for the treatment of abnormal genital tract flora in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003; 11: 181–189
- <sup>38</sup> Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. 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* 2003; 361: 983–988
- <sup>39</sup> Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 2004; 329: 371
- <sup>40</sup> Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 1988; 318: 727–732
- <sup>41</sup> Cooke GS, Hill AV. Genetics of susceptibility to human infectious disease. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 967–977
- <sup>42</sup> Porter TF, Fraser AM, Hunter CY, Ward RH et al. The risk of preterm birth across generations. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 63–67
- <sup>43</sup> Bakketeig LS, Hoffman HJ, Harley EE. The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 1086–1103
- <sup>44</sup> Li DK. Changing paternity and the risk of preterm delivery in the subsequent pregnancy. *Epidemiology* 1999; 10: 148–152
- <sup>45</sup> Treloar SA, Macones GA, Mitchell LE, Martin NG. Genetic influences on premature parturition in an Australian twin sample. *Twin Res* 2000; 3: 80–82
- <sup>46</sup> Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birth-weight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *BJOG* 2000; 107: 375–381
- <sup>47</sup> Gonzalez S, Rodrigo L, Martinez-Borra J, Lopez-Vazquez A et al. TNF-alpha-308A promoter polymorphism is associated with enhanced TNF-alpha production and inflammatory activity in Crohn's patients with fistulizing disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1101–1106
- <sup>48</sup> Mira JP, Cariou A, Grall F, Delclaux C, Losser MR, Heshmati F, Cheval C, Monchi M, Teboul JL, Riche F, Leleu G, Arbibe L, Mignon A, Delpech M, Dhainaut JF. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *JAMA* 1999; 282: 561–568
- <sup>49</sup> Amory JH, Hitti J, Lawler R, Eschenbach DA. Increased tumor necrosis factor-alpha production after lipopolysaccharide stimulation of whole blood in patients with previous preterm delivery complicated by intra-amniotic infection or inflammation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1064–1067
- <sup>50</sup> Roberts AK, Monzon-Bordonaba F, Van Deerlin PG, Holder J, Macones GA, Morgan MA, Strauss JF 3rd, Parry S. Association of polymorphism within the promoter of the tumor necrosis factor alpha gene with increased risk of preterm premature rupture of the fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1297–1302
- <sup>51</sup> Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF 3rd. 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* 2004; 190: 1504–1508
- <sup>52</sup> Aidoo M, McElroy PD, Kolczak MS, Terlouw DJ et al. Tumor necrosis factor-alpha promoter variant 2 (TNF2) is associated with pre-term delivery, infant mortality, and malaria morbidity in western Kenya: Asembo Bay Cohort Project IX. *Genet Epidemiol* 2001; 21: 201–211
- <sup>53</sup> Crider KS, Whitehead N, Buus RM. Genetic variation associated with preterm birth: a HuGE review. *Genet Med* 2005; 7: 593–604
- <sup>54</sup> Simhan HN, Krohn MA, Roberts JM, Zeevi A, Caritis SN. Interleukin-6 promoter-174 polymorphism and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 915–918
- <sup>55</sup> Moore S, Ide M, Randhawa M, Walker JJ et al. An investigation into the association among preterm birth, cytokine gene polymorphisms and periodontal disease. *BJOG* 2004; 111: 125–132
- <sup>56</sup> Genc MR, Gerber S, Nesin M, Witkin SS. Polymorphism in the interleukin-1 gene complex and spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 157–163
- <sup>57</sup> Kalish RB, Vardhana S, Gupta M, Perni SC, Witkin SS. Interleukin-4 and -10 gene polymorphisms and spontaneous preterm birth in multifetal gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 702–706
- <sup>58</sup> Ferrand PE, Parry S, Sammel M, Macones GA, Kuivaniemi H, Romero R, Strauss JF 3rd. A polymorphism in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with increased risk of preterm premature rup-

ture of membranes in African Americans. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 494–501

<sup>59</sup> Fujimoto T, Parry S, Urbanek M, Sammel M, Macones G, Kuivaniemi H, Romero R, Strauss JF 3rd. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) promoter influences amnion cell MMP-1 expression and risk for preterm premature rupture of the fetal membranes. *J Biol Chem* 2002; 277: 6296–6302

<sup>60</sup> Kalish RB, Nguyen DP, Vardhana S, Gupta M, Perni SC, Witkin SS. A single nucleotide A>G polymorphism at position –670 in the Fas gene promoter: relationship to preterm premature rupture of fetal membranes in multifetal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 208–212