

# Frühgeburt – Interaktion von Umwelt und Genetik

Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Yves Garnier, Osnabrück, Manuela Hofmann, Hebamme, Köln

## Zum Thema

Seit Jahrzehnten unverändert sind die spontane vorzeitige Wehentätigkeit und die Frühgeburtlichkeit von zentraler Bedeutung für die perinatale Morbidität und Mortalität in den westlichen Industrienationen. Im Vergleich zu Reifgeborenen tragen Frühgeborene ein 40-fach erhöhtes neonatales Mortalitätsrisiko. Somit ist die Frühgeburt für 70% der Sterbefälle im Neugeborenenalter und für 50% der neurologischen Langzeiterkrankungen verantwortlich (1).

Hierbei stellt die vorzeitige Wehentätigkeit und Frühgeburt die Endstrecke unterschiedlicher ätiologischer Risikofaktoren und Auslöser dar. Dies bedeutet, dass durch Einzelanstrengungen immer nur ein Teilaspekt der Problematik der 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 aufsteigende genitale Infektionen in 40% der Fälle von Frühgeburtlichkeit nachweisbar. Daraus entwickelte sich die Hoffnung, die Problematik der Frühgeburtlichkeit bald durch den 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 Rahmen der vorzeitigen Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit zum Zeitpunkt des Infektionsnachweises bereits irreversibel induziert sind und somit eine antibioti-

sche Therapie diese Kaskaden nicht mehr unterdrücken kann.

Wird eine Fehlbesiedlung bzw. beginnende genitale Infektion frühzeitig erkannt, so belegt mittlerweile eine stetig steigende Zahl von prospektiv randomisierten Studien einen Nutzen der Antibiotika-Therapie. 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 vorgeburtlichen Infektionen mit übersteigerter bzw. gehemmter Entzündungsreaktion vermitteln und somit eine Risikosteigerung für eine Frühgeburtlichkeit darstellen (3). Diese sog. **Gen-Umwelt-Interaktionen** sind seit Jahren für das Ver-

ständnis komplexer Krankheitsbilder, wie Atherosklerose, Adipositas, Hypertonus, Depression etc. beschrieben.

## 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 8–9% 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 schwerwiegenden **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 Studien belegen die enge Korrelation zwischen einer **intrauterinen Infektion** und der Ausbildung von **Hirnschädigungen**. Insbesondere scheint die weiße Hirnsubstanz, das Marklager, betroffen zu sein.

Bei entsprechender Schädigung kann sich hier eine sog. periventrikuläre Leukomalazie (PVL) ausbilden. 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** mit einem 8–9-fach erhöhten Risiko für eine infantile Zerebralparese einhergehen. In kürzlich publizierten Metaanalysen bestätigte sich diese positive Korrelation (9, 10). Findet sich darüber hinaus auch eine fetale Entzündungsreaktion (fetal inflammatory response syndrom, FIRS) mit histologisch nachweisbarer Entzündung der Nabelschnurgefäße (Funisitis), resultiert ein 11-fach erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer PVL bzw. infantilen Zerebralparese (11).

### Pathogenese der entzündungsvermittelten perinatalen Hirnschädigung

Finden sich **Keime im Fruchtwasser** oder bereits in der fetalen Zirkulation, werden Entzündungsmechanismen ausgelöst, die die Aktivierung von immunkompetenten Zellen beinhalten. Diese Blut- oder Gewebszellen reagieren auf einen entzündlichen Stimulus mit der Freisetzung von Entzündungseiweißen, den sog. **Zytokinen**.

Experimentell induzieren entzündliche Prozesse in der weißen Hirnsubstanz eine **Störung der Markscheidenreifung**. Während geringe Zytokinkonzentrationen wichtig für die Ausreifung und Differenzierung von Oligodendrozyten-Vorläuferstufen zu markscheidenbildenden Oligodendrozyten sind, verhindern erhöhte Zytokinkonzentrationen diesen Prozess. Die daraus resultierende Störung der Markscheidenbildung wird heute als wesentliche Ursache für die Entwicklung der periventrikulären Leukomalazie diskutiert (12).

## Infektion und Schwangerschaft

Aufsteigende genitale Infektionen in der Schwangerschaft sind ein wesentlicher Risikofaktor von vorzeitiger Wehentätigkeit, verfrühtem vorzeitigem Blasensprung und Frühgeburt vor der 32. SSW (13).

Haben pathogene Keime die zervikale Barriere überschritten, führen sie zu einer **dezidualen und chorioamnialen Infektion** mit Keimbeseidlung des Fruchtwassers (14).

In den letzten Jahren wurden die **pathophysiologischen Mechanismen**, die bei einer aufsteigenden Infektion zu vorzeitiger Wehentätigkeit und Öffnung des Muttermundes führen, näher charakterisiert. Die einwandernden Bakterien vermitteln eine Entzündungsreaktion mit Freisetzung von Zytokinen. Dadurch werden Dezidua-, Chorion- und Amnionzellen zu einer vermehrten Produktion von Prostaglandinen und CRH stimuliert. Prostaglandine lösen uterine Kontraktionen aus, während CRH erneut die plazentare Prostaglandinproduktion stimuliert.

Weiterhin fördern Zytokine die Freisetzung von Enzymen (sog. Matrix-Metalloproteinasen), die das Bindegewebe der Cervix uteri abbauen. Die **Konsistenz der Zervix** wird damit reduziert, der Muttermund kann sich nun bei Belastung bzw. bei zunehmender Wehentätigkeit öffnen.

### Bakterielle Vaginose

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 findet sich eine starke Verminderung oder ein 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-Spezies, 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.

Eine bakterielle Vaginose verläuft in annähernd 50% der Fälle asymptomatisch und verursacht somit **keine Beschwerden** (15, 16).

Große Studienkollektive belegen die Inzidenz der bakteriellen Vaginose mit 15–20% aller Schwangeren und machen die Bedeutung dieser Infektion für die Entwicklung von spontaner Frühgeburt, frühem Blasensprung (PPROM) und postpartaler Endometritis deutlich (17–20). Allerdings konnte in prospektiv randomisierten Studien **kein eindeutiger Vorteil einer antibiotischen Therapie** bei dokumentierter bakterieller Vaginose in der Schwangerschaft nachgewiesen werden.

Nur beim Vorliegen einer **asymptomatischen Bakteriurie** (Ausscheidung von Bakterien im Urin ohne Beschwerden) sind die Empfehlungen mittlerweile einheitlich, da sich hier der Nutzen einer antibiotischen Therapie eindeutig bestätigen ließ (21). Zukünftig ist es wichtig, Subgruppen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Frühgeburt zu unterscheiden. Diese Schwangeren sollten gezielt bereits in der Frühschwangerschaft auf pathogenes Keimwachstum im Genitalbereich untersucht und einer entsprechenden antibiotischen Therapie zugeführt werden.

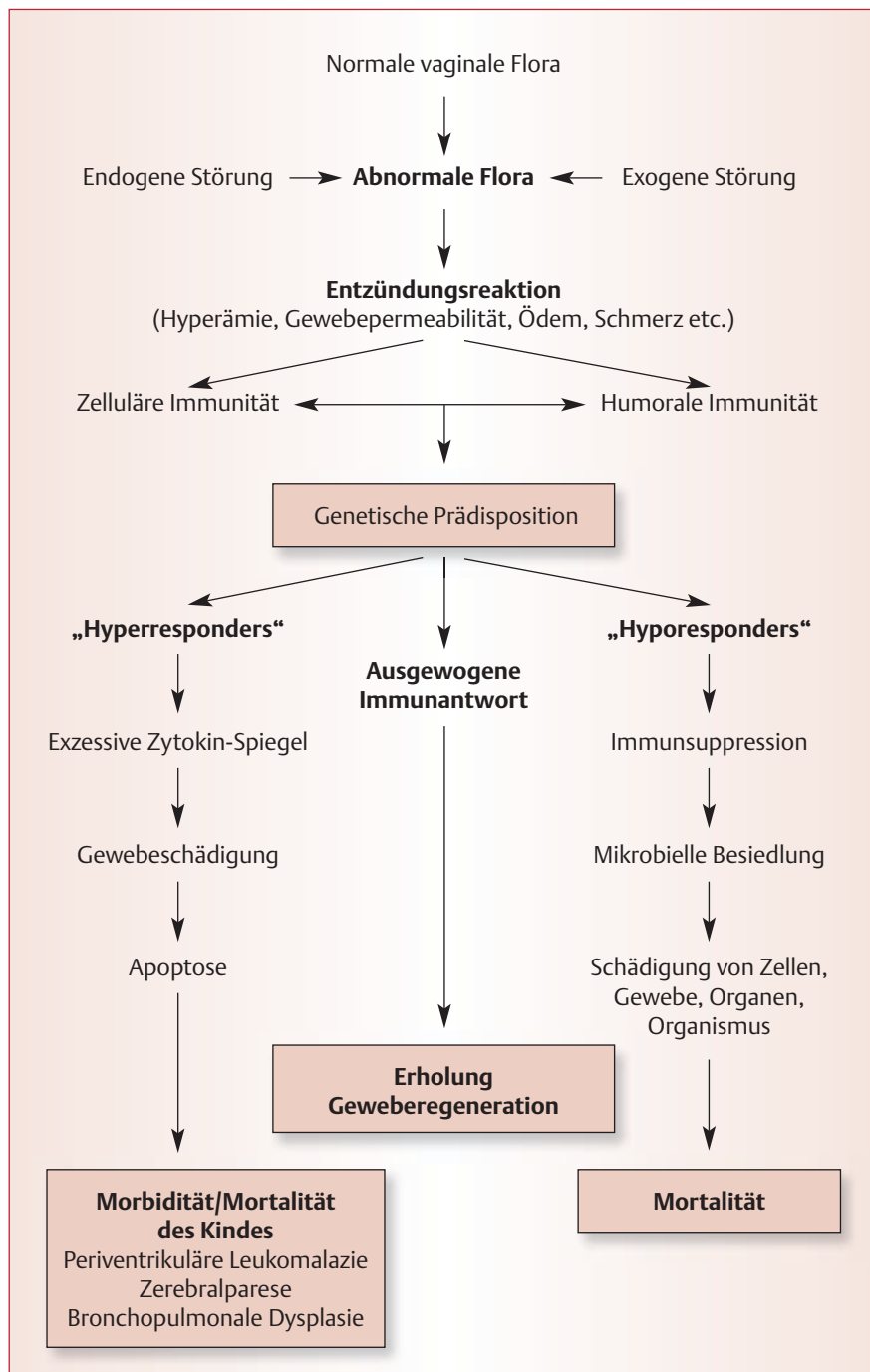
## Genetisch-bedingte Neigung zu Infektionen

Bereits seit mehreren Jahren werden eine genetische Veranlagung für Infektionserkrankungen und variierende genetische Kontrollmechanismen beim 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 6-fach erhöhtes Risiko, im Ver-

gleich zu adoptierten Kindern, an einer Infektion zu versterben, nachweisbar (22).

Dies weist auf eine genetische Veranlagung mit erhöhter Empfindlichkeit des Organismus für Infektionskrankheiten hin.



**Abb. 1:** Perinatale Morbidität und Mortalität in Abhängigkeit einer infektionsvermittelten inadäquaten Immunantwort: Ausgelöst durch eine lokale Infektion, vermitteln sowohl eine genetisch-determinierte überschießende (Hyperresponder) als auch eine inadäquat schwache (Hypo-responder) Entzündungsreaktion eine Gewebeschädigung und führen zu einer erhöhten perinatalen Morbidität und Mortalität.

### Hinweise auf eine genetische Veranlagung zur Frühgeburtlichkeit

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 (23).
- Der anamnestic Risikofaktor Frühgeburtlichkeit verdreifacht das Risiko für eine weitere Frühgeburt mit dem gleichen Partner (24).
- Bei einem Partnerwechsel reduziert sich das Risiko wieder um ein Drittel (25).
- Die Vererbung der Frühgeburtlichkeit beträgt in Zwillingsstudien 17–36% und liegt somit um den Faktor 2–5 über dem Kontrollkollektiv (26, 27).

In den letzten Jahren wurden genetische Veränderungen untersucht, die an kritischen Schnittstellen in der Pathogenese der Frühgeburtlichkeit bedeutsam sein könnten. Von besonderem Interesse waren hierbei Genveränderungen, die die mütterliche Immunantwort in der Schwangerschaft regulieren und zu einer unausgewogenen Immunantwort auf eine Infektion führen.

### Genetische Vorbestimmung und inadäquate Immunantwort

Nach dem Kontakt mit mikrobiellen Stoffwechselprodukten setzen immunkompetente Zellen **Zytokine** frei, die die Entzündungsreaktion auslösen und unterhalten (Abb. 1). Die Freisetzung von Zytokinen variiert zwischen den Indivi-

duen und steht unter genetischer Kontrolle. Mittlerweile sind mehrere Genveränderungen beschrieben, die zu einer **überschießenden Entzündungsantwort** führen. Dieser Zusammenhang ist in der Erwachsenen-Intensivmedizin seit Jahren bekannt. Mira und Mitarbeiter (28) berichteten, dass Träger dieser angeborenen Genveränderung bei der Einlieferung in eine Intensivstation deutlich höhere Zytokinkonzentrationen im Serum aufwiesen, häufiger eine Sepsis entwickelten und eine nahezu vierfach gesteigerte Mortalitätsrate hatten.

Bei Frauen wurde mittlerweile nachgewiesen, dass nicht-schwangere **Frauen mit anamnestisch bekannter Frühgeburt** und Nachweis einer Chorioamnionitis nach der Stimulation mit bakteriellen Bestandteilen deutlich mehr Zytokine freisetzen als ein Vergleichskollektiv mit anamnestisch bekannter Termingeburt (29).

### Genetik der Zytokinfreisetzung und Frühgeburtlichkeit

Im Jahr 1999 wurde die erste Untersuchung publiziert, die einen Zusammenhang zwischen einer gesteigerten **Zytokinfreisetzung** und einem **vorzeitigen Blasensprung** (PPROM) belegte (30). In dieser Fall-Kontroll-Studie mit 55 Patientinnen mit PPROM und Frühgeburt unterhalb der 37. SSW wurden 110 Kontrollpatienten gegenübergestellt. Beim Vorliegen der genetischen Veränderung ergab sich ein 3-fach erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt. Bei idiopathischer Frühgeburt ohne vorausgegangenen PPROM konnte diese Assoziation jedoch nicht nachgewiesen werden.

Dieser Zusammenhang konnte jedoch kürzlich aufgezeigt werden (31). In dieser Fall-Kontrollstudie wurden 125 Frauen mit Frühgeburt vor der 37. SSW mit und ohne vorherigen PPROM, 250 Frauen mit Termingeburt und ohne anamnestische Risikofaktoren gegenübergestellt. Die Autoren berichteten ein 3-fach erhöhtes Frühgeburtsrisiko bei

einer nachgewiesenen Veränderung in den Zytokin-Genen. In **Kombination mit einer Scheideninfektion** wurde dieser Zusammenhang noch deutlicher, so dass in dieser Gruppe sogar ein 6-fach erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt bestand.

Diese Daten untermauern die Hypothese einer entzündungsgesteuerten überschießenden Immunantwort mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko.

Interessanterweise ist auch bei einer entsprechenden genetischen Veranlagung des Fetus ein gesteigertes Frühgeburtsrisiko nachweisbar (32, 33).

### Fazit

■ Die vorgestellten Studien machen die zentrale Bedeutung von Infektionen und Entzündungsantwort als zentraler Risikofaktor der Frühgeburtlichkeit deutlich. Eine **überschießende Immunantwort auf Infektionen** (z.B. Scheideninfektion, Harnwegsinfekt) hat weitreichende Folgen für den Schwangerschaftsverlauf.

■ Die Untersuchungen zu genetischen Veränderungen, 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 beeinflussen.

■ Weitere Studien könnten ein genetisches Muster beschreiben, das es zukünftig erlaubt, Schwangere mit überschießender Entzündungsreaktion rechtzeitig zu identifizieren, um gezielt diese ausgewählten Frauen mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko präventiven oder therapeutischen Konzepten zuzuführen.

### Literatur

1 Berger R, Garnier Y. Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Res Brain Res Rev* 1999;30:107–34

2 Romero R, 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.* 2004; 190:1509–19

3 Varner MW, Esplin MS. Current understanding of genetic factors in preterm birth. *BJOG* 2005;112 Suppl 1:28–31

4 Dammann O, et al. 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

5 Dammann O, et al. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome. *BJOG* 2005;112 Suppl 1:4–9

6 Garnier Y. Prävention perinataler Hirnschäden. *Geburtsh Frauenheilk* 2004; 64:1235–8

7 Garnier Y, et al. Perinatale Hirnschädigung: Bedeutung der intrauterinen Infektion. *Geburtsh Frauenheilk* 2004;64:464–72

8 Grether JK, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA* 1997;278:247–248

9 Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1417–1424

10 Wu YW, et al. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003;290:2677–84

11 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: 566–75

12 Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001;50:553–62

13 Berger R, Garnier Y. Die Frühgeburt: Pathogenese, Risikoselektion und präventive Maßnahmen. *Geburtsh u Frauenheilk* 1999;59:45–56

14 Gomez R, Ghezzi F, et al. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol* 1995; 22:281–342

15 Eschenbach DA. Bacterial vaginosis and anaerobes in obstetric/gynecologic infection. *Clin Infect Dis* 1993;16 Suppl 4:282–7

16 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

17 Flynn CA, et al. Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: a meta-analysis. *J Fam Pract* 1999;48:885–92

- 18 Kimberlin DF, Andrews WW. Bacterial vaginosis: association with adverse pregnancy outcome. *Semin Perinatol* 1998;22:242–50
- 19 Subtil D, Denoit V, Le Goueff F, et al. The role of bacterial vaginosis in preterm labor and preterm birth: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:41–6
- 20 Newton ER, Piper J, Peairs W. Bacterial vaginosis and intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:672–7
- 21 Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000490
- 22 Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 1988;318:727–32
- 23 Porter TF, Fraser AM, Hunter CY, Ward RH, et al. The risk of preterm birth across generations. *Obstet Gynecol* 1997;90:63–7
- 24 Bakketeig LS, Hoffman HJ, Harley EE. The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:1086–103
- 25 Li DK. Changing paternity and the risk of preterm delivery in the subsequent pregnancy. *Epidemiology* 1999;10:148–52
- 26 Treloar SA, et al. Genetic influences on premature parturition in an Australian twin sample. *Twin Res* 2000;3:80–2
- 27 Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *BJOG* 2000;107:375–81
- 28 Mira JP, Cariou A, Grall F, et al. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *JAMA* 1999; 282:561–8
- 29 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;185:1064–7
- 30 Roberts AK, Monzon-Bordonaba F, et al. 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;180:1297–302
- 31 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;190:1504–8
- 32 Aidoo M, McElroy PD, 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;21:201–11
- 33 Crider KS, et al. Genetic variation associated with preterm birth: a HuGE review. *Genet Med* 2005;7:593–604

**Anschrift des Autors:**

Priv. Doz. Dr. Dr. med. Yves Garnier  
Chefarzt der Klinik für Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe  
Klinikum Osnabrück  
Postfach 3806, 49028 Osnabrück  
E-Mail: yves.garnier@klinikum-os.de