

Aus der Klinik für Geburtshilfe und Perinatalmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Stephan Schmidt

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Parodontale Erkrankungen bei Schwangeren und ihr Einfluss auf
Frühgeburt und fetale Wachstumsrestriktion - State of the Art:
eine Literaturlauswertung**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Gwendolyn Scheumann, geb. Giebels aus Homburg/Saar

Marburg 2012

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 24.09.2012

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. Maritta Kühnert

1. Korreferent: PD Dr. med. Michael Zemlin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Frühgeburlichkeit	6
1.1.1	Definition.....	6
1.1.2	Epidemiologie	8
1.1.3	Ätiologie.....	8
1.1.4	Risikofaktoren	9
1.1.4.1	Mütterliche Faktoren	9
1.1.4.1.1	Vorausgegangene Frühgeburt	9
1.1.4.1.2	Schwangerschaftsabbrüche.....	10
1.1.4.1.3	Kurzes Zwischenschwangerschaftsintervall.....	10
1.1.4.1.4	Künstliche Befruchtung.....	11
1.1.4.1.5	Mehrlingsschwangerschaften.....	11
1.1.4.1.6	Frühgeburt mit Zwillingen.....	12
1.1.4.1.7	Vaginale Blutungen.....	12
1.1.4.1.8	Infektionen.....	12
1.1.4.1.8.1	Bakterielle Vaginose.....	14
1.1.4.1.8.2	B-Streptokokken.....	14
1.1.4.1.8.3	Chlamydia trachomatis	14
1.1.4.1.8.4	Gonokokken.....	14
1.1.4.1.8.5	Trichomonaden	14
1.1.4.1.8.6	Asymptomatische Bakteriurie	15
1.1.4.1.8.7	Zystitis.....	15
1.1.4.1.8.8	Systemische Infektionen.....	15
1.1.4.1.8.9	Parodontitis	15
1.1.4.1.8.10	Virale Infektionen	15
1.1.4.1.9	Genetische Risikofaktoren	16
1.1.4.1.10	Ethnische Zugehörigkeit zu Dunkelhäutigen	16
1.1.4.1.11	Vorsorgeuntersuchungen	17
1.1.4.1.12	Sozioökonomischer Status.....	17
1.1.4.1.13	Mütterliches Alter	17
1.1.4.1.14	Familienstand	18
1.1.4.1.15	Stress	18
1.1.4.1.16	Körperliche Belastung.....	18
1.1.4.1.17	Körpergewicht.....	18
1.1.4.1.18	Rauchen	19
1.1.4.1.19	Alkoholkonsum	19
1.1.4.1.20	Drogenabusus	19
1.1.4.1.21	Ernährung.....	20
1.1.4.1.22	Anämie in der Schwangerschaft	20
1.1.4.1.23	Hypotonie und Hypertonie	20

1.1.4.1.24	Diabetes mellitus	20
1.1.4.1.25	Zervixinsuffizienz.....	21
1.1.4.1.26	Operierte Zervix.....	21
1.1.4.1.27	Uterusmalformationen.....	21
1.1.4.2	Fetale Faktoren.....	22
1.1.4.2.1	Wachstumsretardierung oder extremes Wachstum des Fetus	22
1.1.4.2.2	Kongenitale Anomalien.....	22
1.1.4.2.3	Männliches Geschlecht.....	22
1.1.4.2.4	Fetale Hämolyse.....	22
1.1.5	Pathogenese.....	22
1.1.5.1	Infektionen	23
1.1.5.1.1	Rolle der proinflammatorischen Zytokine	24
1.1.5.1.2	Fetale Immunantwort.....	25
1.1.5.2	Uteroplazentare Ischämie	26
1.1.5.3	Überdehnung des Uterus	26
1.1.5.4	Abnormale allogene Erkennung	26
1.1.5.5	Endokrine Störungen	26
1.1.5.6	Vorzeitige Aktivierung der mütterlichen oder fetalen Hypothalamus- Hypophysen-Nebennieren-Achse.....	27
1.1.5.7	Deziduale Blutungen	27
1.2	Parodontale Erkrankungen	28
1.2.1	Definition.....	28
1.2.1.1	Gingivitis.....	28
1.2.1.2	Parodontitis.....	28
1.2.2	Klinische Definition und Epidemiologie.....	30
1.2.3	Risikofaktoren.....	31
1.2.3.1	Diabetes mellitus.....	31
1.2.3.2	Nikotinabusus	31
1.2.3.3	Andere	31
1.2.4	Chronische Entzündungsaktivität und mögliche assoziierte Erkrankungen	32
1.3	Fetale Wachstumsrestriktion.....	33
1.3.1	Definition.....	33
1.3.2	Epidemiologie	33
1.3.3	Ätiologie.....	33
1.4	Fragestellung.....	34
2	Material und Methoden	35
3	Ergebnisse	36
3.1	Beobachtungsstudien und deskriptive Studien.....	36
3.2	Interventionsstudien.....	60
3.3	Reviews und Metaanalysen	68
3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	70
4	Diskussion.....	72

5	Zusammenfassung	89
6	Summary	93
7	Literaturverzeichnis	95
8	Abkürzungsverzeichnis	112
9	Abbildungsverzeichnis	114
10	Tabellenverzeichnis	115
11	Verzeichnis der akademischen Lehrer	116
12	Danksagung	117

1 Einleitung

1.1 Frühgeburtlichkeit

Frühgeburtlichkeit ist einer der Hauptfaktoren, die zu neonataler Mortalität und Morbidität beitragen, sowie zu dauerhafter gesundheitlicher Beeinträchtigung führen (Slattery and Morrison, 2002; Wang et al., 2004). 60 - 80 % aller Todesfälle bei Kindern ohne kongenitale Anomalien sind mit einer Frühgeburt assoziiert (Goldenberg, 2002). Frühgeborene leiden häufiger unter neurologischen Defiziten, kognitiven Beeinträchtigungen, Blindheit, Taubheit, septischen Verläufen oder unter den Komplikationen einer Intensivbehandlung (Aarnoudse-Moens et al., 2009; Cohen-Wolkowicz et al., 2009; Hack and Fanaroff, 2000; Hack et al., 2009; van Baar et al., 2005; Ward and Beachy, 2003). Weiterhin ist die Frühgeburtlichkeit ein Hauptverursacher hoher Kosten im Gesundheitswesen. So sind die Krankenhauskosten für Frühgeborene signifikant höher als für Termingeborene, was sich auch in den folgenden zehn Lebensjahren fortsetzt, sodass mit einer dauerhaften ökonomischen Belastung für die Versicherungsträger und die Gesellschaft zu rechnen ist (Petrou, 2005; Petrou et al., 2003; Wang et al., 2004). Neuesten Schätzungen zufolge belaufen sich die jährlichen Kosten in den USA auf 26 Milliarden US-Dollar (PeriStats 2010). Zu Bedenken ist weiterhin, dass die Zahl der Frühgeburten in den letzten zwei Jahrzehnten stetig zunahm (Pennell et al., 2007). Daher besteht ein großes Interesse daran, Risikofaktoren, die zu der Auslösung von Frühgeburten beitragen, zu identifizieren und spezifische Therapien zur Vermeidung von Frühgeburten zu entwickeln.

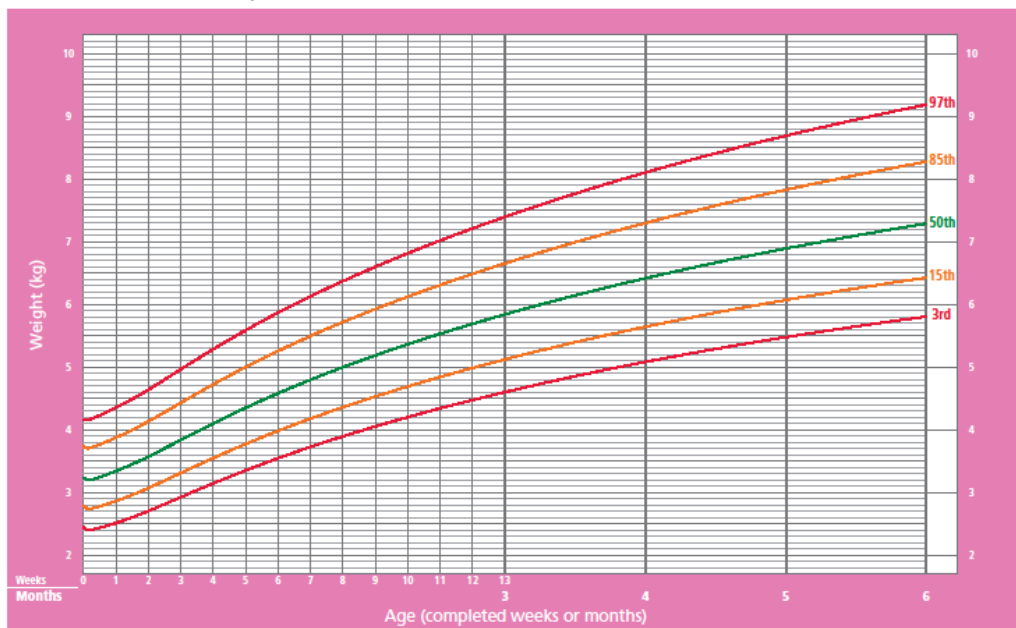
1.1.1 Definition

Als Frühgeburten werden Geburten bezeichnet, die vor vollendeten 37 + 0 Schwangerschaftswochen stattfinden, bzw. eine Tragzeit von 259 Tagen unterschreiten. Als Termingeburten werden diejenigen zwischen 37 + 0 und 42 Schwangerschaftswochen bezeichnet, Geburten über der vollendeten 42. Schwangerschaftswoche gelten als übertragen. Eine weitere Unterteilung der Frühgeburten kann in vier Untergruppen erfolgen: Fast am Termin Geborene mit einem Gestationsalter von 34 - 36 Schwangerschaftswochen, moderat unreif Geborene von 32 - 33 Schwangerschaftswochen, schwer unreif Geborene von 28 - 31 Schwangerschaftswochen und extrem unreif Geborene unter 28 + 0 Schwangerschaftswochen (Goldenberg et al., 2008). Das Gestationsalter ist die Dauer der Schwangerschaft vom 1. Tag der letzten Menstruation bis zur

Geburt und beschreibt den Grad der Organreife. Es ist eine anamnestische Angabe mit einer gewissen Ungenauigkeit. Außer der Einteilung nach dem Gestationsalter kann eine Einteilung der Neugeborenen nach dem Geburtsgewicht erfolgen. Es werden drei Gruppen unterschieden: Geburtsgewicht < 2500 g (low birthweight infant, LBW), Geburtsgewicht < 1500 g (very low birthweight infant, VLBW) und Geburtsgewicht < 1000 g (extremely low birthweight infants, ELBW). Diese Einteilung wird in den USA häufig benutzt, allerdings werden dadurch hypotrophe Neugeborene und Frühgeborene unter dem Begriff „low birthweight infant“ zusammengefasst. Eine dritte Einteilung kann nach dem Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter erfolgen. Von hypotrophen Neugeborenen (small for gestational age, SGA) spricht man, wenn das Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile liegt. Hierauf wird im Kapitel 1.3 Fetale Wachstumsrestriktion noch eingegangen. Als eutrophe Neugeborene (appropriate for gestational age, AGA) gelten Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile und als hypertrophe Neugeborene (large for gestational age, LGA) werden Kinder mit einem Geburtsgewicht, das über der 90. Perzentile liegt, bezeichnet (Speer, Gahr: Pädiatrie, Springer Verlag 2005).

Weight-for-age GIRLS

Birth to 6 months (percentiles)



WHO Child Growth Standards

Abbildung 1: Perzentilenkurve nach Alter und Gewicht, exemplarisch für Mädchen.

Quelle: http://www.who.int/childgrowth/standards/cht_wfa_girls_p_0_6.pdf

1.1.2 Epidemiologie

Nach Schätzungen der WHO waren im Jahr 2005 12,9 Mio. bzw. 9,6 % aller Geburten Frühgeburten. Ca. 11 Mio. (85 %) dieser Frühgeburten konzentrierten sich auf Afrika und Asien, während jeweils 0,5 Mio. in Europa und Nordamerika stattfanden und 0,9 Mio. in Lateinamerika und der Karibik. Die höchsten Frühgeburtssraten fanden sich in Afrika und Nordamerika (11,9 % und 10,6 % aller Geburten), die niedrigsten Raten in Europa (6,2 %) (Beck et al., 2010). Insgesamt ist ein Ansteigen der Frühgeburtssraten zu beobachten. Dazu trägt insbesondere der Anstieg der Frühgeburten aus mütterlicher oder fetaler Indikation bei und die steigende Anzahl von Mehrlingsschwangerschaften durch die steigende Inanspruchnahme moderner Reproduktionsmethoden (Goldenberg and Culhane, 2006). Im Jahr 2006 stieg die Frühgeburtssrate weltweit auf 12,8 %. Dafür ist hauptsächlich eine Zunahme der späten Frühgeburten (34 - 36 Gestationswochen) verantwortlich (Martin et al., 2009).

In Europa rangiert die Frühgeburtssrate zwischen 5,9 % und 11,4 %. In Deutschland liegt sie bei ca. 9 %, was deutlich über dem europäischen Durchschnittswert von ca. 7 % liegt. Dies ergaben Erhebungen aus dem Jahr 2008 (Zimbeck et al., 2009). In Hessen stieg die Frühgeburtssrate von 6,72 % im Jahr 1990 auf 7,72 % im Jahr 2000. In Europa werden 1 % der Neugeborenen vor der vollendeten 32. Schwangerschaftswoche geboren. Bei diesen Kindern ist die perinatale Morbidität und Mortalität besonders hoch (Kiechle, Gynäkologie und Geburtshilfe, Urban und Fischer Verlag, 2007).

1.1.3 Ätiologie

70 % aller Frühgeburten ereignen sich spontan, davon 45 % aufgrund vorzeitiger Wehentätigkeit und 25 % aufgrund eines frühen vorzeitigen Blasensprungs (premature rupture of the membranes, PROM). Die restlichen 30 % resultieren aus medizinischer mütterlicher oder fetaler Indikation. Vorzeitige Wehentätigkeit wird definiert als reguläre Uteruskontraktionen begleitet von Zervixveränderungen vor vollendeten 37 + 0 Schwangerschaftswochen. Ein früher vorzeitiger Blasensprung wird als spontaner Blasensprung vor vollendeten 37 + 0 Schwangerschaftswochen mindestens eine Stunde vor Einsetzen der Wehen definiert (Goldenberg et al., 2008).

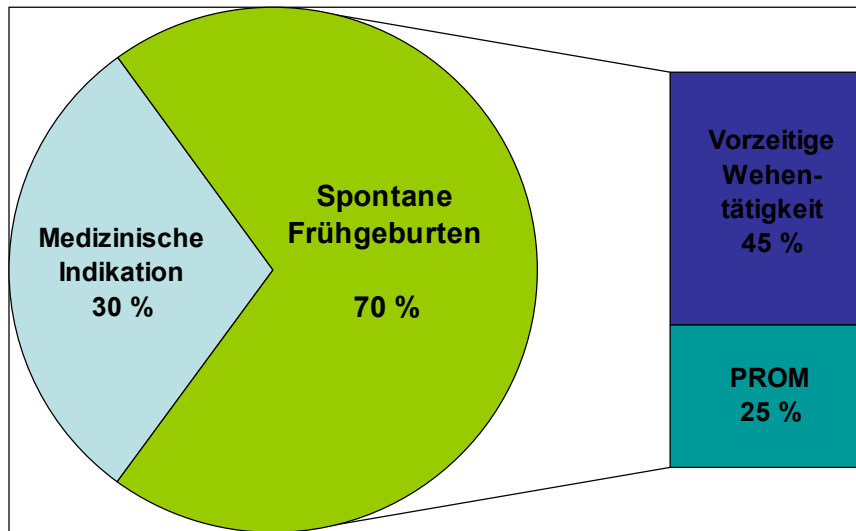


Abbildung 2: Ätiologie der Frühgeburt

1.1.4 Risikofaktoren

Eine spontane Frühgeburt kann als Syndrom betrachtet werden, das durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen ausgelöst werden kann. Da genaue Ursachen in den meisten Fällen nicht gefunden werden können, macht man Risikofaktoren, die im Zusammenhang mit vorzeitiger Wehentätigkeit oder vorzeitigem Blasensprung stehen, für deren Auslösung verantwortlich (Goldenberg et al., 2008; Romero et al., 2006b).

1.1.4.1 Mütterliche Faktoren

1.1.4.1.1 Vorausgegangene Frühgeburt

Eine vorausgegangene Frühgeburt stellt einen der Hauptrisikofaktoren für eine weitere Frühgeburt dar. McManemy et al. untersuchten in ihrer Kohortenstudie mit 19 025 eingeschlossenen Teilnehmerinnen das Wiederholungsrisiko einer Frühgeburt bei der dritten Schwangerschaft. Dazu wurde die Kohorte in vier Gruppen unterteilt: Frauen mit zwei Frühgeburten, Frauen mit einer Termingeburt nach der ersten Schwangerschaft und einer Frühgeburt nach der zweiten Schwangerschaft, Frauen mit einer Frühgeburt nach der ersten Schwangerschaft und Termingeburt nach der zweiten sowie Frauen mit zwei Termingeburten. Das Risiko war in der ersten Gruppe mit 42 % am höchsten, in der zweiten Gruppe betrug es 21 %, in der dritten 13 % und in der vierten Gruppe

5 %. Daraus folgerten sie, dass das Risiko mit der Häufigkeit der Frühgeburten in der Anamnese zunimmt, sowie von der Reihenfolge der Frühgeburten abhängt. Weiterhin wurde bestätigt, dass das Wiederholungsrisiko mit der Schwere der Frühgeburten korreliert: je früher eine Frühgeburt stattfindet, desto höher das Risiko für eine Wiederholung (McManemy et al., 2007). Mercer et al. ermittelten in einer Kohortenstudie mit 1711 Schwangeren ein 2,5fach erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt bei einer Frühgeburt in der Anamnese (Mercer et al., 1999) und zeigten, dass Frauen mit wiederholten spontanen Frühgeburten mit höherer Wahrscheinlichkeit Risikofaktoren, wie einen niedrigeren Body Mass Index (BMI, errechnet aus dem Körpergewicht in Kilogramm durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat) oder einer kürzeren Zervix besitzen, als Frauen mit isolierter spontaner Frühgeburt (Mercer et al., 2006).

1.1.4.1.2 Schwangerschaftsabbrüche

Shah et al. fanden in einer 2009 durchgeführten Metaanalyse mit 37 bis August 2008 veröffentlichten eingeschlossenen Studien eine positive Korrelation zwischen Schwangerschaftsabbrüchen und erhöhtem Frühgeburtsrisiko, wobei dieses mit der Zahl der Interruptiones stieg (Shah and Zao, 2009). Allerdings bleibt unklar, ob Schwangerschaftsabbrüche als eigenständige Risikofaktoren zu werten sind, beispielsweise aufgrund der dadurch häufiger auftretenden Zervixinsuffizienzen (Molin, 1993) oder einer Plazenta praevia (Ancel et al., 2004). Denn Störvariablen, wie beispielsweise die Umstände, dass Schwangerschaftsabbrüche häufig bei jungen, unverheirateten Frauen mit niedrigem sozioökonomischen Status vorkommen, wurden nicht ausreichend bereinigt. Zusätzlich unterliegen die Studien mit großer Wahrscheinlichkeit einem Recall Bias, d.h. nicht wahrheitsgemäße Angaben über die in der Gesellschaft stigmatisierten Schwangerschaftsabbrüche. Die untersuchten Studien verfügen zudem teilweise über sehr unterschiedliche Studiendesigns, sodass ein Vergleich der Ergebnisse schwierig bleibt (Shah and Zao, 2009). Eine definitive Beurteilung kann somit nicht gemacht werden.

1.1.4.1.3 Kurzes Zwischenschwangerschaftsintervall

Ein kurzes Intervall zwischen zwei Schwangerschaften scheint das Risiko einer Frühgeburt zu erhöhen. Kurze Zeitintervalle zwischen zwei Schwangerschaften sind in Risikogruppen, wie niedriger sozioökonomischer Status, niedriger Bildungsstand, Raucherinnen, geringe oder keine Anzahl von Vorsorgeuntersuchungen, häufiger. DeFranco et al. zeigten jedoch auch nach Bereinigung koexistierender Risikofaktoren einen statis-

tisch signifikanten Zusammenhang und empfehlen einen Abstand von mindestens 12 Monaten zwischen Geburt und erneuter Konzeption. Durch Vergleich der Odds Ratios mit anderen Risikofaktoren schätzen sie den Effekt eines kurzen Zwischenschwangerschaftsintervalls in etwa so stark ein, wie wichtige soziodemographische Faktoren, z.B. einen niedrigen Bildungsstand der Mutter oder Inanspruchnahme staatlicher „medicaid-assistance“ (Programm in den USA, das medizinische Kosten für Menschen mit niedrigem Einkommen und die sich die medizinische Versorgung nicht leisten können, bezahlt); allerdings schreiben sie ihm einen geringeren Einfluss zu, als beispielsweise mütterliche schwarze Hautfarbe oder keine Vorsorgeuntersuchungen während der Schwangerschaft (DeFranco et al., 2007). Conde-Agudelo et al. betrachteten in ihrer Metaanalyse 67 Studien und kamen zu dem Ergebnis, dass ein Intervall von unter 18 Monaten und über 59 Monaten mit einem erhöhten Risiko einer Frühgeburt einhergeht (Conde-Agudelo et al., 2006).

1.1.4.1.4 Künstliche Befruchtung

Verschiedene Metaanalysen sowie populationsbasierte Studien zeigen ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko nach künstlicher Befruchtung. Allerdings bleiben die Gründe dafür unklar. Mögliche Zusammenhänge könnten auch Störvariablen, wie höheres Alter der Mutter oder Koexistenz chronischer Krankheiten bei Inanspruchnahme der Reproduktionsmethoden, sein. Ebenso können Gründe, wie iatrogen herbeigeführte Frühgeburten, nicht ausgeschlossen werden (Blickstein, 2006).

1.1.4.1.5 Mehrlingsschwangerschaften

Mehrlingsschwangerschaften machen zwei bis drei Prozent aller Geburten aus, sind aber zu 17 % für Geburten unter 37 Schwangerschaftswochen und zu 23 % für Geburten unter 32 Schwangerschaftswochen verantwortlich. Goldenberg et al. fassen ihre Beobachtungen wie folgt zusammen: 50 % aller Zwillingschwangerschaften enden frühzeitig und fast alle höheren Mehrlingsschwangerschaften sind Frühgeburten (Goldenberg and Culhane, 2006). Büscher et al. ermittelten aus 502 Zwillingschwangerschaften zwischen 1978 und 1993 an der Charité für Zwillingschwangerschaften eine mittlere Gestationsdauer von 36 + 3 Schwangerschaftswochen (Buscher et al., 2000). Strauss et al. untersuchten 112 Mehrlingsschwangerschaften zwischen 1982 und 1999 an der Universität München und ermittelten für Drillinge eine mittlere Gestationsdauer von 31 + 5 Schwangerschaftswochen, für Vierlinge eine Gestationsdauer von 29 + 5 Schwangerschaftswochen und für Fünflinge eine Gestationsdauer von 28 + 4

Schwangerschaftswochen (Strauss et al., 2002). Die Zunahme der Nutzung moderner Reproduktionsmethoden führt zu einem Anstieg der Mehrlingsschwangerschaften und damit auch zu einem Anstieg der Frühgeburtsraten. Die Gründe für die erhöhten Frühgeburtsraten bei Mehrlingsschwangerschaften sind unterschiedlich. Eine erhöhte Uterusdehnung, das höhere intrauterine Volumen oder assoziierte Komplikationen, wie Zervixinsuffizienz, könnten ausschlaggebend sein. Desweiteren kommen spezifischere Gründe, wie erhöhte Östrogen- und Progesteronspiegel, in Frage. Diese sind im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften erhöht und stehen im Verdacht, eine Frühgeburt auslösen zu können (TambyRaja and Ratnam, 1981). Außerdem vermutet man, dass erhöhte Relaxinspiegel zu einer Zervixinsuffizienz und nachfolgender Frühgeburt führen können (Weiss et al., 1993).

1.1.4.1.6 Frühgeburt mit Zwillingen

Es existieren widersprüchliche Angaben darüber, ob eine vorausgegangene Frühgeburt mit Zwillingen zu einem erhöhten Frühgeburtsrisiko einer Einlingsschwangerschaft führt. Rydstroem et al. fanden 1998 unter 2979 untersuchten Zwillingsschwangerschaften mit nachfolgender Einlingsschwangerschaft keine signifikante Verkürzung der Dauer der Einlingsschwangerschaft, die auf eine Zwillingenfrühgeburt folgte (Rydstroem, 1998). Facco et al. verglichen 99 Zwillingenfrühgeburten und 68 Zwillingstermingeburten mit jeweils nachfolgenden Einlingsschwangerschaften und kamen zu dem Ergebnis, dass die Einlingsschwangerschaften, die auf eine Zwillingenfrühgeburt folgten, einem erhöhtem Frühgeburtsrisiko unterlagen (Odds Ratio 5,0) (Facco et al., 2007).

1.1.4.1.7 Vaginale Blutungen

Blutungen im ersten oder zweiten Trimenon gehen mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko einher (1,57fach erhöhtes Risiko). Treten vaginale Blutungen im ersten und zweiten Trimenon auf, ist das Risiko gar auf das 6,24fache erhöht (Hossain et al., 2007).

1.1.4.1.8 Infektionen

Infektionen sind für ca. 20 - 25% aller Frühgeburten verantwortlich, nach anderen Autoren gar für 50 % (Klein and Gibbs, 2005). Insbesondere sind sie zum großen Teil für die spontanen frühen Frühgeburten unter 32 Gestationswochen und einem Geburtsgewicht unter 1500 g verantwortlich, welche hauptverantwortlich sind für perinatale

Morbidität und Mortalität (Andrews et al., 2000b). Weiteren Schätzungen zufolge sind bei ca. 80 % der Frühgeburten mit einem Gestationsalter unter 28 - 30 Wochen oder einem Geburtsgewicht unter 1000 g entweder eine Chorioamnionitis oder eine bakterielle Besiedlung der plazentaren Membranen nachweisbar (Goldenberg et al., 2005). Bei der Auslösung der Mechanismen (siehe unter Pathogenese), die zu vorzeitiger Wehentätigkeit oder vorzeitigem Blasensprung führen, spielen sowohl systemische Infektionen, wie Pneumonien oder Pyelonephritiden, als auch lokale Infektionen des Urogenitaltraktes eine Rolle. Die bakteriellen Infektionen des Genitaltraktes können in obere und untere eingeteilt werden. Die oberen Infektionen umfassen dabei diejenigen des Uterus, der Plazenta, der Eihäute (Dezidua, Chorion und Amnion), der Amnionflüssigkeit und des Fetus selbst. Zu den unteren werden die Infektionen der Vagina und der Zervix gezählt (Andrews et al., 2000b). Durch Bakterien verursachte intrauterine Infektionen werden als Hauptursache infektionsassoziierter Frühgeburten betrachtet. Ein Bakteriennachweis in der Amnionflüssigkeit gilt als pathologisch, da die Amnionhöhle normalerweise steril ist. Dieser Zustand wird als mikrobielle Besiedlung der Amnionhöhle (microbial invasion of the amniotic cavity, MIAC) bezeichnet. Die meisten dieser Infektionen verlaufen chronisch und subklinisch. Patientinnen mit MIAC haben ein höheres Risiko einer Frühgeburt und entwickeln mit größerer Wahrscheinlichkeit eine klinische Chorioamnionitis, als Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit oder Blasensprung mit steriler Amnionflüssigkeit (Romero et al., 2007). Die Häufigkeit einer Amnioninfektion nimmt mit zunehmendem Gestationsalter ab (Watts et al., 1992). Die aus dem oberen Genitaltrakt isolierten Bakterien gelten als Keime mit niedriger Virulenz und sind meist Teil der typischen Normalflora von Vagina und Zervix (Andrews et al., 2000b). Daher wird als Hauptinfektionsweg die aufsteigende Infektion von Vagina und Zervix in den oberen Genitaltrakt erachtet. Weitere Infektionsmöglichkeiten sind: Der transplazentare Weg/hämatogene Streuung, retrograd von der Bauchhöhle über die Tuben oder bei medizinischen Eingriffen, wie Amniozentese oder fetaler Blutentnahme. Es ist aber auch möglich, dass der Zeitpunkt der bakteriellen Besiedlung des Uterus schon vor der Eiimplantation liegt (Romero et al., 2007). Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger sind genitale Mycoplasma-Species, insbesondere *Ureaplasma urealyticum*. Aber auch *Mycoplasma hominis*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium* ssp. und *Gardnerella vaginalis* konnten nachgewiesen werden (Romero et al., 1989d). Auffällig ist, dass mit *Fusobacterium nucleatum* und *Streptococcus* ssp. Keime mittels PCR (polymerase chain reaction) in der Amnionflüssigkeit nachgewiesen werden konnten, die ihren Ursprung in der normalen Mundflora haben (Bearfield et al., 2002).

1.1.4.1.8.1 Bakterielle Vaginose

Bei den Infektionen des unteren Genitaltraktes spielt insbesondere die bakterielle Vaginose eine Rolle. Sie wurde einheitlich als ein möglicher zur Frühgeburt führender Risikofaktor anerkannt (Hillier et al., 1995; Meis et al., 1995). Je früher sie in der Schwangerschaft diagnostiziert wird, desto höher ist das Risiko einer Frühgeburt (Leitch et al., 2003). Die bakterielle Vaginose ist die häufigste Infektion des unteren Urogenitaltraktes bei Frauen im gebärfähigen Alter. Sie ist keine Infektion eines einzelnen Mikroorganismus, sondern vielmehr ein Syndrom aus veränderter bakterieller vaginaler Mikroflora mit Überwiegen sogenannter bakterieller Vaginose-assoziiierter Keime und Verringerung der physiologischen *Lactobacillus* Spezies. Zur Gruppe der bakteriellen Vaginose-assoziierten Keime gehören insbesondere: *Bacterioides* ssp., *Peptostreptococcus* ssp. und *Mobiluncus* ssp. unter den Anaerobiern und *Gardnerella vaginalis* und genitale Mycoplasmen bei den fakultativen Anaerobiern (Kimberlin and Andrews, 1998). Die klinische Diagnose wird standardmäßig nach Amsel gestellt, wenn drei der vier Kriterien erfüllt sind: 1. vaginaler pH > 4,5, 2. positiver Amingeruch nach Zugabe von 10 %iger Kaliumhydroxidlösung (Whiff-Test), 3. Nachweis von Schlüsselzellen (Clue cells, squamöse Epithelzellen mit Bakterien), 4. dünner, grünlich-weißer Ausfluss (Amsel et al., 1983).

1.1.4.1.8.2 B-Streptokokken

Ein positiver B-Streptokokkennachweis bei Schwangeren steht nach einer Metaanalyse von Valkenburg aus dem Jahr 2009 in keinem Zusammenhang mit einer Frühgeburt. Jedoch war im Falle einer Frühgeburt das Risiko einer mütterlichen B-Streptokokken-Besiedlung nach der Entbindung erhöht (Valkenburg-van den Berg et al., 2009).

1.1.4.1.8.3 Chlamydia trachomatis

Eine *Chlamydia trachomatis*-Infektion hingegen erhöht das Frühgeburtsrisiko. Bei einer Infektion zum Zeitpunkt von 24 Gestationswochen fanden Andrews et al. ein zwei- bis dreifach erhöhtes Frühgeburtsrisiko (Andrews et al., 2000a).

1.1.4.1.8.4 Gonokokken

Bereits 1978 fanden Edwards et al. eine positive Korrelation zwischen einer Gonokokkeninfektion und Chorioamnionitis, intrauteriner Wachstumsretardierung und vorzeitigem Blasensprung (PROM) (Edwards et al., 1978).

1.1.4.1.8.5 Trichomonaden

In einer Kohortenstudie mit 13 816 eingeschlossenen Patientinnen im mittleren Gestationsalter fanden Cotch et al. bei einer *Trichomonas*-Infektion ein 40 %ig erhöhtes Risiko

ko für eine vorzeitige Geburt mit geringem Geburtsgewicht sowie ein 30 %iges Risiko für eine Frühgeburt oder geringes Geburtsgewicht (Cotch et al., 1997).

1.1.4.1.8.6 Asymptomatische Bakteriurie

Eine asymptomatische Bakteriurie mit dem Risiko der Progredienz zur Zystitis oder Pyelonephritis, erhöht das Risiko einer Frühgeburt und fetaler Wachstumsrestriktion (Sheiner et al., 2009). Die Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie verringert das Frühgeburtsrisiko (Villar et al., 1998).

1.1.4.1.8.7 Zystitis

Harnwegsinfektionen kommen im Verlauf einer Schwangerschaft häufig vor. *Escherichia coli* gilt als der häufigste Erreger (Ovalle and Levancini, 2001). Ein Harnwegsinfekt erhöht das Frühgeburtsrisiko und die Raten an neonatalen Todesfällen (Naeye, 1979).

1.1.4.1.8.8 Systemische Infektionen

Systemische febrile Infektionen wie Pyelonephritis, Pneumonie oder auch Malaria sind mit vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburt vergesellschaftet. Eine antibiotische Behandlung einer Pyelonephritis senkt die Frühgeburtsrate, eine antibiotische Behandlung einer Pneumonie führt zu keiner Senkung der Frühgeburtsrate (Romero et al., 1991a).

1.1.4.1.8.9 Parodontitis

1996 beschrieben Offenbacher et al. erstmals einen Zusammenhang zwischen mütterlicher Parodontitis und dem Risiko der Geburt eines Kindes mit einem Geburtsgewicht von unter 2500 g, kombiniert mit mindestens einem weiteren Kriterium, bestehend aus Frühgeburt, vorzeitiger Wehentätigkeit oder vorzeitigem Blasensprung. Die Beurteilung ihrer Ergebnisse ergab, dass die Parodontitis ein bisher unbekannter und statistisch signifikanter Risikofaktor für eine Frühgeburt mit niedrigem Geburtsgewicht ist, resultierend entweder aus vorzeitiger Wehentätigkeit oder vorzeitigem Blasensprung (Offenbacher et al., 1996).

1.1.4.1.8.10 Virale Infektionen

Untersuchungen der Amnionflüssigkeit auf Viren ergaben bei positivem Nachweis, dass der Fetus sowohl ein erhöhtes Risiko besitzt, intrauterin zu versterben, als auch mit einem niedrigerem Gestationsalter und Geburtsgewicht auf die Welt zu kommen. Die mittels PCR nachgewiesenen Virusgenome umfassten hierbei Zytomegalieviren, Parvovirus B19, Adenoviren, Enteroviren, Herpes simplex Viren, das Epstein-Barr Virus und das RS-Virus (Respiratory Syncytial Virus) (Reddy et al., 2005).

1.1.4.1.9 Genetische Risikofaktoren

Genetische Variationen in verschiedenen proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α (Tumornekrosefaktor, TNF), IL-1 (Interleukin, IL), IL-4 und IL-6 wurden als mögliche ätiologische Faktoren einer Frühgeburt untersucht (Crider et al., 2005). Eine große Rolle im Zusammenhang mit einer Frühgeburt spielen Veränderungen von TNF- α . Genetische, umgebungsbedingte und infektiöse Stimuli können zur Dysregulation von TNF- α führen. Einige Studien haben einen verbreiteten Polymorphismus in der Gensequenz von TNF- α identifiziert, TNF(-308A), welcher mit einem erhöhten Risiko für ungünstige Auswirkungen auf die Schwangerschaft einhergeht. Die Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen dem Status der Trägerin des TNF(-308A)-Allels und einer erhöhten Inzidenz für einen frühen vorzeitigen Blasensprung und eine Frühgeburt (Roberts et al., 1999, Moore et al., 2004, DeFranco et al., 2007). In der Schwangerschaft besitzt TNF- α gegensätzliche Funktionen bezüglich Aufrechterhaltung und Beendigung der Schwangerschaft. Unter normalen Bedingungen trägt es zur Schwangerschaftserhaltung und -verlängerung bei. Dabei wirkt es unter anderem positiv auf die Trophoblastendifferenzierung, sowie die Plazentaimplantation und -reifung und auf die amniotischen Membranen. Insbesondere unter inflammatorischem Stress kann TNF- α jedoch eine Frühgeburt fördern (Steinborn et al., 1996).

1.1.4.1.10 Ethnische Zugehörigkeit zu Dunkelhäutigen

Frauen schwarzer Hautfarbe sind einem höheren Frühgeburtsrisiko ausgesetzt. In den USA rangieren die Frühgeburtsraten bei ihnen zwischen 16 % und 18 % im Gegensatz zu 5 % bis 9 % bei Frauen mit weißer Hautfarbe. Außerdem ist das Risiko einer sehr frühen Frühgeburt bei ihnen drei- bis viermal erhöht. Der Grund für das erhöhte Frühgeburtsrisiko bei Frauen mit schwarzer Hautfarbe ist unbekannt. Medizinische, psychosoziale und verhaltensspezifische Risikofaktoren konnten den Unterschied nicht erklären (Goldenberg et al., 1996). Eine neuere Studie konnte nun zeigen, dass Genvarianten des mütterlichen IL-15-Rezeptor und des fetalen IL-12B-Rezeptor, die eine Rolle bei durch Infektion oder Inflammation ausgelösten Frühgeburten spielen, mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko bei Afro-Amerikanerinnen einhergehen (Velez et al., 2009).

1.1.4.1.11 Vorsorgeuntersuchungen

Ein Mangel an Vorsorgeuntersuchungen wurde einheitlich als ein zu vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburt führender Risikofaktor identifiziert. Allerdings ist unklar, ob ein tatsächlicher kausaler Zusammenhang besteht oder ob dieser Umstand ein Marker für andere zu Frühgeburt führender Risikofaktoren darstellt. Jedenfalls konnte gezeigt werden, dass Frauen ohne Vorsorgeuntersuchungen einem dreifach erhöhten Risiko unterliegen, ein unreifes Kind zu entbinden (Kaltreider and Kohl, 1980). Ein Vergleich zwischen normalen Vorsorgeuntersuchen und intensivierten Vorsorgeuntersuchungen konnte keinen Benefit hinsichtlich der Frühgeburtsraten zeigen (The March of Dimes Multicenter trial, 1993).

1.1.4.1.12 Sozioökonomischer Status

Zahlreiche Studien zeigen erhöhte Frühgeburtsraten bei Frauen mit niedrigem sozioökonomischem Status, welcher anhand von Faktoren, wie dem mütterlichen Bildungslevel, Einkommen, Beruf und dem Familienstand ermittelt werden kann (Berkowitz and Papiernik, 1993; Peacock et al., 1995). Allerdings ist der sozioökonomische Status eng mit anderen demographischen, verhaltensbezogenen und medizinischen Risikofaktoren assoziiert, sodass es schwierig ist, ihn als unabhängigen Risikofaktor auszumachen (Thompson et al., 2006).

1.1.4.1.13 Mütterliches Alter

Adoleszente Frauen und Frauen über 35 Jahre zeigen erhöhte Frühgeburtsraten (Berkowitz and Papiernik, 1993). Allerdings ist das erhöhte Frühgeburtsrisiko bei Teenagerschwangerschaften mit einem niedrigeren sozioökonomischen Status und unzureichenden Vorsorgeuntersuchungen assoziiert, sodass dieser Zusammenhang nicht auf das chronologische Alter oder die biologische Unreife reduziert werden kann (Ketterlinus et al., 1990). Bei Frauen über 35 Jahren nehmen die Inanspruchnahme von Reproduktionsmethoden und die Wahrscheinlichkeit von Polyovulationen zu. Beides geht mit einem erhöhten Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft einher, welche eine höhere Frühgeburtsrate aufweisen (PeriStats).

1.1.4.1.14 Familienstand

Unverheiratete Frauen besitzen ein höheres Frühgeburtsrisiko, auch nach der Bereinigung eng assoziierter Kofaktoren wie Alter, sozioökonomischer Status und Ethnizität. Dabei besitzen diejenigen, die mit dem Vater des Kindes zusammenleben ein geringeres Risiko als diejenigen, die alleine stehen. Bemerkenswert bleibt hierbei, dass verheiratete Frauen ein geringeres Frühgeburtsrisiko besitzen als Frauen, die in einer festen Partnerschaft zusammenleben (Blondel and Zuber, 1988).

1.1.4.1.15 Stress

Mütterlicher psychosozialer Stress während der Schwangerschaft ist mit einer Erhöhung des Frühgeburtsrisikos und des Risikos der Geburt eines hypotrophen Kindes verbunden (Copper et al., 1996; Dole et al., 2003; Peacock et al., 1995). Das Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) spielt bei der Ätiologie eine entscheidende Rolle (s.u.) (Lockwood, 1999).

1.1.4.1.16 Körperliche Belastung

Je höher die körperlichen Belastungen während der Schwangerschaft, desto höher ist das Frühgeburtsrisiko und das Risiko der Entbindung eines hypotrophen Kindes. Dies trifft insbesondere für im Stehen ausgeübte Tätigkeiten zu (Launer et al., 1990). Starke berufliche Belastungen erhöhen bei Erstgravida das Risiko einer Frühgeburt, nicht jedoch bei Pluripara (Newman et al., 2001).

1.1.4.1.17 Körpergewicht

Ein Body Mass Index von unter $19,8 \text{ kg/m}^2$ vor der Schwangerschaft erhöht das Risiko für eine Frühgeburt (Mercer et al., 1996). Spontane Frühgeburten bei dünnen Frauen können beispielsweise durch ein erniedrigtes Blutvolumen und einem dadurch verminderten uterinen Blutfluss ausgelöst werden (Neggars and Goldenberg, 2003). Übergewichtige ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) und adipöse Frauen ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) unterliegen ebenfalls einem erhöhten Frühgeburtsrisiko (McDonald et al., 2010). Adipöse Frauen haben ein höheres Risiko für Kinder mit kongenitalen Anomalien, wie beispielsweise Neuralrohrdefekte. Diese Kinder unterliegen einem höheren Risiko einer Frühgeburt (Goldenberg and Tamura, 1996). Außerdem entwickeln die übergewichtigen Schwangeren häufiger

eine Präeklampsie oder einen Diabetes, welche häufiger medizinisch indizierte Frühgeburten zur Folge haben (Goldenberg et al., 2008).

1.1.4.1.18 Rauchen

Zigarettenrauchen ist kausal mit intrauteriner Wachstumsreduktion assoziiert. Außerdem ist das Risiko einer Frühgeburt erhöht (Cnattingius, 2004). Dabei besteht ein Dosis-abhängiges Risiko einer Frühgeburt, was bedeutet, dass sich das Risiko einer Frühgeburt mit steigendem Tabakkonsum erhöht. Bei einem Zigarettenkonsum von mindestens zehn Zigaretten am Tag waren die Auswirkungen auf die Auslösung einer Frühgeburt unter 32 Gestationswochen am höchsten (Kyrklund-Blomberg and Cnattingius, 1998). Nikotin und Kohlenmonoxid sind neben vielen anderen Chemikalien in Zigaretten enthalten. Sie wirken als starke Vasokonstriktoren und sind mit Plazentenschädigungen und reduziertem uteroplazentarem Blutfluss assoziiert. Sie führen so zu fetaler Wachstumsreduktion und induzierter Frühgeburt. Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen Rauchen und systemischer inflammatorischer Immunantwort, sodass über diesen Weg spontane Frühgeburten ausgelöst werden können (Bermudez et al., 2002; Tracy et al., 1997).

1.1.4.1.19 Alkoholkonsum

Die Raten von hypotrophen Neugeborenen und Frühgeburten steigen mit steigendem Alkoholkonsum an. Niedriger Konsum von Alkohol kann nicht mit einem höherem Frühgeburtsrisiko in Verbindung gebracht werden (O'Leary et al., 2009). Alkohol führt jedoch zu verschiedenen Fehl- und Unterentwicklungen des ungeborenen Kindes, die unter dem Begriff der Alkoholembryo- oder -fetopathie zusammengefasst werden (Peiffer et al., 1979).

1.1.4.1.20 Drogenabusus

Heroinabusus während der Schwangerschaft führt zu einer signifikanten Häufung von Frühgeburten und hypotrophen Kindern (Little et al., 1990). Dies konnte ebenso für den Konsum von Kokain, Cannabis, Amphetaminen und Barbituraten gezeigt werden (Sherwood et al., 1999; Singer et al., 1994).

1.1.4.1.21 Ernährung

Bei Frauen mit niedrigen Eisen-, Folsäure- oder Zinkspiegeln kommen häufiger Frühgeburten vor, als bei denjenigen mit normalen Werten (Scholl, 2005; Tamura et al., 1992).

1.1.4.1.22 Anämie in der Schwangerschaft

Eine moderate bis schwere Anämie ($< 9,5$ g/dl) im ersten Trimenon geht mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko einher. Hohe Hämoglobinwerte im ersten ($> 14,9$ g/dl) und zweiten Trimenon ($> 14,4$ g/dl) erhöhen das Risiko eines hypotrophen Säuglings. Ein hoher Hämoglobinwert darf somit nicht einfach als Marker für einen guten Eisenstatus betrachtet werden, sondern muss auch als möglicher Risikofaktor für Schwangerschaftskomplikationen betrachtet werden, da er auch durch ein niedriges Plasmavolumen zustande kommen kann (Scanlon et al., 2000).

1.1.4.1.23 Hypotonie und Hypertonie

Für eine Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 100 mmHg) liegt im Vergleich zu einem normalen Blutdruck ein etwa doppelt so hohes Risiko für eine spontane Früh- oder Mangelgeburt vor (Harsanyi and Kiss, 1985). Es konnte eine positive Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und dem Anstieg des mütterlichen Blutdrucks in den normotensiven Bereich gezeigt werden. Bei Erreichen hypertensiver Blutdruckwerte (diastolischer Blutdruck > 90 mmHg) kam es allerdings gehäuft zum Auftreten von Wachstumsretardierungen (Naeye, 1981). Außerdem steht eine arterielle Hypertonie in engem Zusammenhang mit anderen mütterlichen schwangerschaftsassozierten Erkrankungen, wie HELLP-Syndrom (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets), Präeklampsie oder Eklampsie, die häufig zu medizinisch indizierten Frühgeburten führen können (Goldenberg et al., 1992).

1.1.4.1.24 Diabetes mellitus

Ein Diabetes mellitus erhöht das Risiko für eine Frühgeburt. In der Hessischen Perinatalerhebung von 1991 bis 1994 zeigt sich eine Häufung der dadurch ausgelösten Frühgeburten in der 33. und 34. Schwangerschaftswoche. Ein Diabetes mellitus führt häufig zu einem Polyhydramnion, was über eine Überdehnung des Uterus zu einer Frühgeburt führen kann (s.u.). Außerdem kann er zu zwei Arten der Fetopathia diabetica füh-

ren: Die Fetopathia diabetica metabolica, die zu einem makrosomen Fetus führen kann und die gefährlichere Form, die Fetopathia diabetica vasalis, die zu einer fetalen Wachstumsrestriktion führen kann. Insbesondere diese Kinder sind gefährdet, intrauterin zu versterben.

1.1.4.1.25 Zervixinsuffizienz

Eine Zervixinsuffizienz wird als eine schmerzfreie, ohne subjektiv empfundene Wehentätigkeit, unbemerkt auftretende Zervixverkürzung mit gleichzeitiger Muttermundserweichung und Muttermundseröffnung bezeichnet (Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Urban&Fischer Verlag, 2003). Iams et al. konstatierten, dass die Länge der Zervix direkt mit der Dauer der Schwangerschaft korreliert. Je kürzer die Zervix, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt. Die Zervixlänge beginnt physiologischerweise ab der 20. Schwangerschaftswoche langsam abzunehmen. Bei einer Zervixlänge von unter 25 mm (unter der 10. Perzentile) ist das Risiko einer spontanen Frühgeburt am höchsten (Iams et al., 1996).

1.1.4.1.26 Operierte Zervix

Nach chirurgischen Therapien, wie Laserkonisation oder Konisation mit einer elektrischen Schlinge (large loop excision of the transformation zone, LLTEZ) steigt das Risiko einer Frühgeburt. Allerdings sind die Angaben über die Menge des entfernten Gewebes mangelhaft, sodass es schwierig ist festzustellen, ob das Risiko mit ansteigender Menge des entfernten Gewebes steigt. Dafür sprechen würde, dass nach Laserablation kein erhöhtes Risiko einer Frühgeburt beobachtet werden konnte (Sadler and Saftlas, 2007).

1.1.4.1.27 Uterusmalformationen

Angeborene oder erworbene Uterusmalformationen, wie Leiomyome oder ein Uterus unicornis, erhöhen das Risiko für eine Frühgeburt. Unter 34 Frauen mit Uterus unicornis mit 93 Schwangerschaften waren 17 % Frühgeburten und 5 % der Kinder zeigten eine Wachstumsrestriktion. Bei 93 schwangeren Patientinnen mit einem Uterusleiomyom kam es in 21,5 % der Fälle zu einer Frühgeburt. Die Inzidenz von intrauteriner Wachstumsrestriktion war nicht erhöht (Heinonen, 1997; Rice et al., 1989).

1.1.4.2 Fetale Faktoren

1.1.4.2.1 Wachstumsretardierung oder extremes Wachstum des Fetus

Fetale Wachstumsrestriktion selbst, aber auch extremes Wachstum des Feten, sind mit einer höheren Rate von spontanen und medizinisch indizierten Frühgeburten assoziiert (Morken et al., 2006).

1.1.4.2.2 Kongenitale Anomalien

Kongenitale Anomalien erhöhen das Frühgeburtsrisiko. Das Risiko variiert mit der Art Anomalie und steigt bei mehrfachen Fehlbildungen (Purisch et al., 2008).

1.1.4.2.3 Männliches Geschlecht

Männliche Feten unterliegen einem höheren Risiko einer spontanen Frühgeburt, nicht jedoch dem einer iatrogenen. Die Gründe dafür sind unklar (Brettell et al., 2008).

1.1.4.2.4 Fetale Hämolyse

Eine Hämolyse des Feten, beispielsweise aufgrund von Blutgruppen- oder Rhesusunverträglichkeiten oder Infektionen, kann zu einer Frühgeburt führen. In einer Untersuchung von Schneider et al. waren unter 235 Frühgeborenen sieben aufgrund einer fetalen Hämolyse zu früh geboren, was in dieser Studie die siebthäufigste Ursache einer Frühgeburt war (4,1 % der Fälle) (Schneider et al., 1994).

1.1.5 Pathogenese

Termingeburt und Frühgeburt sind dieselben Prozesse, eine Frühgeburt findet lediglich zu einem anderen Zeitpunkt statt. Sie teilen den gleichen Signalweg, der zu Uteruskontraktionen, Zervixreifung und Aktivierung der Membranen/Dezidua führt. Eine Termingeburt resultiert aus der physiologischen Aktivierung dieses gemeinsamen Signalweges, bei einer Frühgeburt führen pathologische Signale zu dessen Aktivierung. Eine Frühgeburt ist ein pathologisches Ereignis mit vielfältiger Ätiologie und wird mittlerweile als Syndrom betrachtet. Die pathologischen Prozesse, die eine Frühgeburt auslösen können umfassen u.a. intrauterine Infektionen, uteroplazentare Ischämien, Überdehnung

des Uterus, abnormale allogene Erkennung, Allergie-ähnliche Reaktionen, Erkrankungen der Zervix und endokrine Störungen (Romero et al., 2006b).

1.1.5.1 Infektionen

Infektionen spielen beim Einsetzen vorzeitiger Wehen eine große Rolle. Sie sind der einzige pathologische Prozess im Rahmen aller Gründe, die eine Frühgeburt auslösen können, für die sowohl ein kausaler Zusammenhang mit frühzeitiger Wehentätigkeit etabliert wurde, als auch ein molekulares pathophysiologisches Modell definiert werden konnte (Romero et al., 1994).

Die bei einer Entzündungsreaktion einsetzende vermehrte Zytokinproduktion führt hierbei entweder über gesteigerte Prostaglandinsynthese oder direkt (z.B. über IL-8) zu vorzeitiger Wehentätigkeit oder Aufweichung der Zervix. Zytokine spielen höchstwahrscheinlich auch eine Rolle beim physiologischen Beginn der Kontraktionen, da nachgewiesen werden konnte, dass IL-6 während der Geburt im Myometrium und in den fetalen Membranen auch ohne Infektionsnachweis erhöht ist. Prostaglandine sind für den normalen Geburtsmechanismus von zentraler Bedeutung: Alle intrauterinen Gewebe können Prostaglandine synthetisieren. Eine spezielle Rolle übernehmen dabei die fetalen Membranen. Die amniotische und choriotische Phospholipase A2 setzen große Mengen von Arachidonsäure frei, welche als Ausgangssubstanz für die PGE₂-Synthese der fetalen Membranen und für die PGE₂ – und PGE_{2α}-Produktion der Dezipua dient. PGE₂ und PGE_{2α} sind die stärksten Stimulatoren der myometrialen Kontraktibilität, welche über eine Erhöhung des intrazellulären Calciums bewirkt wird. Generell kann jeder Stimulus, der die PGE₂-Synthese in den fetalen Membranen erhöht, wie z.B. Oxytocin und Arachidonsäure, aber auch andere Reize, wie Hypoxie oder eine Infektion, zur Bildung von PGE_{2α} in der Dezipua und oder im Myometrium führen und somit die Wehentätigkeit auslösen. Bisher geht man von zwei Möglichkeiten als Auslöser von Wehen im Rahmen einer Infektion aus. Zum einen über die Stimulierung der Prostaglandinsynthese über den Phospholipaseweg durch die bakteriellen Produkte selbst oder durch die Infektion bedingte Ausschüttung endogener Produkte aus beispielsweise Makrophagen, die letztlich zur Auslösung von Kontraktionen führen können (Bennett et al., 1987; Romero et al., 1991a; Romero et al., 2006a).

In diesem Zusammenhang wurden zahlreiche Studien durchgeführt:

Bejar et al. maßen 1981 die Phospholipase A2-Aktivität der Mikroorganismen, die sie in intrauterinen Infektionen, Harnwegsinfektionen oder bei neonataler Sepsis nachweisen konnten. Dabei fanden sie eine besonders hohe Phospholipase A2-Aktivität bei Bacte-

roides fragilis, Peptostreptococcus, Fusobakterium und Streptococcus viridans, sodass sie schlussfolgerten, dass eine vorzeitige Wehentätigkeit durch die Phospholipaseaktivität dieser Mikroorganismen über die oben geschilderten Wege ausgelöst werden kann (Bejar et al., 1981).

1988 beschrieben McGregor et al. pathogenetische Möglichkeiten und sahen einen Zusammenhang zwischen, meist als Normalflora erachteten, zervikaler und vaginaler Mikroflora und ihrer Immunantwort, die zu vorzeitiger Wehentätigkeit führen können. Faktoren wie IgA-Proteasen, Neuraminidasen und Muzinasen erleichtern sich und anderen Mediatoren die Passage durch zervikale Schutzbarrieren, welche das Amniochorion schwächen können. Phospholipase A2 und C führen zur lokalen Konzentrationserhöhung der Eicosanoide, welche wichtig sind für Zervixreifung und Wehenbeginn (McGregor et al., 1988).

Hill et al. beschrieben 1998, dass eine bakterielle Vaginose mit Gardnerella vaginalis oder anderen gramnegativen Erregern wie Prevotella, Porphyromonas, Bacteriodes oder Peptostreptococcus in der vaginalen Flora mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko einhergehen. Der pathogenetische Mechanismus ist hierbei meist eine aufsteigende Infektion, die zur mütterlichen und kindlichen Entzündungsreaktion mit erhöhter Produktion von Prostaglandinen und Zytokinen führt. Fusobacterium nucleatum war das bei vorzeitiger Wehentätigkeit und intakten Membranen am häufigsten aus der Amnionflüssigkeit isolierte Bakterium. Fusobakterien können häufig als Beteiligte bei Parodontitis nachgewiesen werden, sodass der Zusammenhang zwischen mütterlicher Parodontitis und bakterieller Besiedlung der Amnionflüssigkeit über den oro-hämatogenen Weg angenommen wurde (Hill, 1998).

1.1.5.1.1 Rolle der proinflammatorischen Zytokine

Zytokine spielen eine zentrale Rolle in den durch Infektion und Inflammation ausgelösten Mechanismen, die zu einer Frühgeburt führen können (Gomez et al., 1995; Keelan et al., 2003).

IL-1 war das erste Zytokin, das in den Zusammenhang mit infektionsassoziiertem Beginn vorzeitiger Wehentätigkeit gebracht worden ist. Es konnte gezeigt werden, dass die IL-1-Konzentration und Bioaktivität bei vorzeitigen Wehen und Infektion in der Amnionflüssigkeit erhöht ist (Romero et al., 1989a). Es kann dabei wie folgt beteiligt sein: IL-1 wird von der Dezidua als Antwort auf bakterielle Produkte produziert (Romero et al., 1989e); IL-1 kann die Prostaglandinproduktion von Amnion und Dezidua stimulieren (Romero et al., 1989b); IL-1 kann zur Stimulation myometrialer Kontraktionen beitragen (Sadowsky et al., 2003); im Tiermodell konnte IL-1 vorzeitige Wehen und Geburt auslösen (Romero et al., 1991b), was durch Gabe des natürlichen Antagonisten, dem IL-1-

Rezeptor-Antagonisten, gestoppt werden konnte (Romero and Tartakovsky, 1992). Für TNF- α gelten ähnliche Mechanismen: TNF- α stimuliert die Prostaglandinproduktion von Amnion, Dezidua und Myometrium (Romero et al., 1988); TNF- α kann als Antwort auf bakterielle Reize von der Dezidua gebildet werden; die TNF- α -Konzentration in der Amnionflüssigkeit ist bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intraamniotischer Infektion erhöht (Casey et al., 1989); bei Frauen mit frühem vorzeitigem Blasensprung oder Amnioninfektion sind die TNF- α -Spiegel während der Wehentätigkeit höher (Romero et al., 1989c); TNF- α kann im Tiermodell bei systemischer Gabe eine Frühgeburt auslösen (Fidel et al., 1994); TNF- α kann die Produktion von Matrix-Metalloproteinasen stimulieren (Watari et al., 1999), welche wahrscheinlich eine Rolle bei Blasensprung (Athayde et al., 1998) und Zervixreifung spielen (Watari et al., 1999); TNF- α -Applikation in den Gebärmutterhals induziert Veränderungen, die einer Zervixreifung ähneln (Chwalisz et al., 1994).

Die Prostaglandin-Dehydrogenase-Aktivität (PGDH) im Chorion fungiert als Barriere für aufsteigende Prostaglandine. Lokale Entzündungen im Bereich der Zervix können über die Freisetzung von Zytokinen wie TNF- α und IL-1 die lokale Suppression der PGDH-Aktivität bewirken. Dieser Mechanismus begünstigt die Zervixreifung und kann bei ascendierender Infektionen eine Erklärung für die infektionsbedingte vorzeitige Wehentätigkeit sein (Van Meir et al., 1996).

1.1.5.1.2 Fetale Immunantwort

Ein fetales inflammatorisches Immunantwort-Syndrom als Reaktion auf bakterielle Reize in der Amnionhöhle (FIRS, fetal inflammatory response syndrome) wurde im Zusammenhang mit Schwangerschaften, die durch vorzeitige Wehentätigkeit oder frühen vorzeitigen Blasensprungs kompliziert wurden, beschrieben. Es ist als ein Anstieg der fetalen IL-6-Plasmakonzentration von über 11 pg/ml definiert. Bei Feten mit einem FIRS treten schwere neonatale Komplikationen wie Atemnotsyndrom, Sepsis, Pneumonie, bronchopulmonale Dysplasie, intraventrikuläre Blutungen, periventrikuläre Leukomalazie oder nekrotisierende Enterokolitiden häufiger auf. Es konnten aber auch erhöhte IL-6-Spiegel ohne Nachweis einer mikrobiellen Besiedlung der Amnionhöhle nachgewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, dass bei Frauen mit frühem vorzeitigem Blasensprung ein FIRS mit dem Einsetzen vorzeitiger Wehen assoziiert ist, unabhängig vom inflammatorischen Status der Amnionflüssigkeit. Der Fetus selbst kann also eine Rolle in der Initiierung der Wehentätigkeit spielen (Gomez et al., 1998).

1.1.5.2 Uteroplazentare Ischämie

Bei Schwangeren mit einer Frühgeburt finden sich in der Plazentahistologie, sofern es sich nicht um ein inflammatorisches Geschehen handelt, am häufigsten Schäden an den mütterlichen und fetalen Gefäßen, welche zu einer uteroplazentaren Ischämie führen können. Maternale Gefäßläsionen umfassen dabei Transformationsfehler des myometrialen Segmentes der Spiralarterien, Arteriosklerose oder Thrombosen der Spiralarterien. Auf der Seite des Fetus können die Zahl der Arteriolen in den Villi vermindert sein und arterielle Thrombosen vorkommen (Romero et al., 2006b).

1.1.5.3 Überdehnung des Uterus

Frauen mit Fehlbildungen des Müller-Gang-Systems, einem Polyhydramnion oder Mehrlingsschwangerschaften unterliegen einem erhöhten Frühgeburtsrisiko (Hill et al., 1987; Ludmir et al., 1990). Die in solchen Fällen verstärkte Dehnung des Uterus kann eine Erhöhung der myometrialen Kontraktilität (Laudanski and Rocki, 1975), Prostaglandinfreisetzung (Kloeck and Jung, 1973), Expression von gap-junction-Proteinen oder Konnexinen (Ou et al., 1997) sowie eine Erhöhung der Oxytozinrezeptordichte bewirken (Ou et al., 1998).

1.1.5.4 Abnormale allogene Erkennung

Fehlerhafte Adaptation und Erkennung der fremden fetalen Antigene kann einen Mechanismus in Gang setzen, der zu wiederholten Aborten, intrauteriner Wachstumsrestriktion oder Präeklampsie führen kann (Aksel, 1992; Kilpatrick, 1987).

1.1.5.5 Endokrine Störungen

Auf den Schwangerschaftsverlauf wirken sich insbesondere Störungen im Progesteronhaushalt aus. Progesteron ist das zentrale Hormon für die Schwangerschaftsaufrechterhaltung (Mesiano, 2001). Insbesondere bewirkt es eine Ruhigstellung des Myometriums, inhibiert die Zervixreifung und vermindert die Chemokinproduktion der Eihäute (Chwalisz, 1994; Kelly et al., 1992). Es gibt verschiedene Möglichkeiten, wie eine Progesteroninsuffizienz mit Schwangerschaftskomplikationen assoziiert sein kann. Eine Gelbkörperinsuffizienz beispielsweise, also ein Defekt in der Progesteronsekretion des Gelbkörpers oder ein unzureichendes Ansprechen des Myometriums auf Progesteron, ist häufig die Ursache bei wiederholten Aborten (Daya, 1994; Jones, 1991). Außer

der primären Progesteroninsuffizienz können auch andere pathologische Mechanismen zu einer Reduktion der Progesteronfunktion führen. So konnte im Zusammenhang mit intrauterinen Infektionen ein Konzentrationsabfall von Progesteron gezeigt werden (Fidel et al., 1998).

1.1.5.6 Vorzeitige Aktivierung der mütterlichen oder fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

Physischer oder psychischer Stress der Mutter kann zur Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse führen. Dabei wird vermehrt CRH (Corticotropin-Releasing Hormon) ausgeschüttet, welches über eine vermehrte Prostaglandinausschüttung zu Zervixveränderungen und frühem vorzeitigem Blasensprung führen kann. Außerdem fördert es die Produktion des fetalen Adrenocorticotropen Hormons (ACTH), was zu einer Stimulation der plazentaren Östrogenproduktion führt und Wehen auslösen kann. Die fetale Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse kann durch Stress aufgrund uteroplazentarer Vaskulopathien aktiviert werden und korreliert in größerem Ausmaße mit einer nachfolgenden Frühgeburt als die mütterliche Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (Challis and Hooper, 1989; Copper et al., 1996; Korebrits et al., 1998).

1.1.5.7 Deziduale Blutungen

Zwischen plazentaren Blutungen, also geringen und klinisch oft nicht fassbaren Graden der Plazentalösung, und dezidualen Blutungen, also uterinen Blutungen, besteht ein fließender Übergang. Die Pathomechanismen, wie diese Blutungen zu einer Frühgeburt führen, sind noch unklar. Durch Aktivierung inflammatorischer Mechanismen verändern sich die Gefäße von Chorion, Plazenta und Dezidua. Diese Läsionen können bereits zu Blutungen führen. Außerdem wird durch die vaskuläre Schädigung das körpereigene Immunsystem aktiviert und die fetalen Membranen, Plazenta und Dezidua zur Ausschüttung von Prostaglandinen und Zytokinen angeregt (Künzel, Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, 2003; Salafia et al., 1991).

Nach der Darstellung der mütterlichen und fetalen Risikofaktoren sowie der Pathomechanismen, die zu einer Frühgeburt führen können, soll im Folgenden ein besonderes Augenmerk auf den Risikofaktor der parodontalen Erkrankungen gelegt werden.

1.2 Parodontale Erkrankungen

1.2.1 Definition

Parodontopathien betreffen die Strukturen des Zahnhalteapparates (Parodontium), wozu das Zahnfleisch (Gingiva), der Zahnzement, das parodontale Ligament (Desmodont) und der Alveolarknochen gehören. Zu den parodontalen Erkrankungen gehören die Gingivitis und die Parodontitis. Sie unterscheiden sich durch die Affektion des Alveolarknochens, der bei der Parodontitis im Gegensatz zur Gingivitis mitbetroffen ist (Williams, 1990).

1.2.1.1 Gingivitis

Die Gingivitis ist die häufigste Form der parodontalen Erkrankung, viele Menschen weisen an ein oder mehreren Zähnen klinische Zeichen einer Zahnfleischentzündung auf. Dieser entzündliche Prozess ist gekennzeichnet durch Rötung und Schwellung des Zahnfleisches, sowie Blutung durch Reize wie Zähneputzen oder den Einsatz von Zahnseide. Die Gingivitis wird meist durch einen bakteriellen Biofilm, den sogenannten Plaque, ausgelöst und kann in eine Parodontitis übergehen. Als Plaque bezeichnet man eine dichte, nicht mineralisierte komplexe Masse aus Bakterienkolonien, die eine gelartige Matrix um den Zahnhals bilden. Er beginnt an der Zahnkrone oberhalb des Zahnfleisches und weitet sich bis zu den Wurzeloberflächen unter dem Zahnfleisch aus. Auch systemische Erkrankungen, Medikamente oder eine Schwangerschaft können zu einer Gingivitis führen oder sie begünstigen (Burt et al., 2005). Zur Abschätzung der Mundhygiene kann der Plaque-Index von Silness und Loe eingesetzt werden. Dazu wird an sechs festgelegten Zähnen des Gebisses an jeweils vier Stellen der Plaquebefall mit 0 (kein Plaque) - 3 (deutlich ausgeprägte Plaque) angegeben, woraus dann der Gesamtindex berechnet werden kann (Silness and Loe, 1964). Des Weiteren existiert der von Loesche eingeführte Papillary Bleeding Score (PBS) mit Angaben von 0 (gesunde Gingiva ohne Blutung auf Stimulation) bis 5 (stark entzündetes Zahnfleisch mit Rötung und Schwellung und Neigung zu spontanen Blutungen), welche in den klinischen Gingiva-Index von 0 - 3 übertragen werden können (Loesche, 1979).

1.2.1.2 Parodontitis

Parodontitis wird definiert als eine chronische entzündliche Antwort auf einen zahnassoziierten bakteriellen Biofilm, der eine Entzündung im umliegenden Gewebe induziert und eine lokale Gewebeschädigung mit Lockerung des Zahnhalteapparates zur Folge hat (Offenbacher et al., 2009). Es handelt sich dabei um eine Mischinfektion aus gramnegativen und grampositiven Bakterien. Zu den am häufigsten nachgewiesenen Kei-

men zählen: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* und *Fusobacterium nucleatum* (Van Dyke et al., 2005). Die klinischen Zeichen umfassen Gingivarezession, erhöhte Sondierungstiefe der Zahntaschen (Abstand vom Zahnfleischsaum bis zum Taschenfundus, probing depth, PD), Attachmentverlust oder -level (Sondierungstiefe + Abstand zwischen der Schmelz-Zement-Grenze und dem Zahnfleischsaum, clinical attachment loss/level, CAL), Blutung bei der Sondierung (bleeding-on-probing, BOP) und Zahnmobilität. In der Röntgenaufnahme ist ein Knochenverlust erkennbar. Ein Fortschreiten der Erkrankung führt zu zunehmender Zahnmobilität und schließlich zum Zahnverlust. Des Weiteren können durch die bakterielle Besiedlung der Zahntaschen systemische Erkrankungen ausgelöst werden (Genco, 1996).

Die Parodontitis kann nach Armitage et al. folgendermaßen klassifiziert werden (Armitage et al., 1999):

1. Chronische Parodontitis: sie stellt die häufigste Form dar und kommt zum größten Teil bei Erwachsenen vor. Sie ist plaqueinduziert und ist zusammen mit Karies der Hauptgrund für Zahnverlust weltweit. Sie kann generalisiert oder lokalisiert auftreten. Durch professionelle Behandlung der Kronen- und Wurzeloberflächen mit Scaling und Wurzelglättung ist die Krankheit gut behandelbar. Scaling umfasst die instrumentelle Bearbeitung der Kronen- und Wurzeloberflächen zur Entfernung von Plaque, Zahnstein und Konkrementen. Zusätzlich wird die Wurzeloberfläche geglättet (Root planning) (Pschyrembel, 259.Aufl.).
2. Aggressive Parodontitis: Sie ist nur für 1 - 2 % der Parodontitisfälle verantwortlich und kommt meist aufgrund genetischer Prädisposition vor. Sie kann als lokalisierte Form, meist bei präpubertären Kindern, oder generalisierte Form, meist bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen, vorkommen. Da ein früher Zahnverlust droht, muss die Therapie durch Scaling frühzeitig erfolgen und wird durch den Einsatz von Antibiotika ergänzt, gegebenenfalls auch durch chirurgische Maßnahmen.
3. Parodontitis als Manifestation einer systemischen Erkrankung, unterteilt in Assoziation mit hämatologischen Störungen oder genetischen Erkrankungen (z.B. Leukämie oder Ehlers-Danlos-Syndrom)
4. Nekrotisierende ulzerative Parodontitis, die meistens bei HIV-positiven Patienten oder schwer immunsupprimierten Patienten vorkommt
5. Parodontitis assoziiert mit Abszessen des Parodontiums
6. Parodontitis assoziiert mit Infektionen der Pulpa

7. Parodontitis aufgrund angeborener oder erworbener Deformitäten

1.2.2 Klinische Definition und Epidemiologie

Die Befunderhebung umfasst standardmäßig die Messung des klinischen Attachmentlevels und der Sondierungstiefe, zusätzlich kann noch der Blutungsindex bei Sondierung mitbestimmt werden. Zur Festlegung, ob eine Parodontitis vorliegt oder nicht, existieren keine einheitlichen Grenzwerte. Außerdem hängen die Sondierungstiefe und der BOP vom angewendeten Druck ab, welcher untersucherabhängig schwankt. Hinzu kommt, dass kein einheitliches Verständnis darüber herrscht, an wie vielen und welchen Zähnen, sowie an wie vielen Stellen pro Zahn der Attachmentlevel und die Sondierungstiefe bestimmt werden sollen. Daher sind epidemiologische Schätzungen schwierig (Burt, 2005). Von der CDC/AAP-Arbeitsgruppe (Centers for Disease Control/American Academy of Periodontology) wurde 2007 diese Klassifizierung nach Untersuchung des gesamten Gebisses (außer der dritten Molaren) vorgeschlagen:

Schwere Parodontitis: CAL \geq 6 mm an mindestens zwei interproximalen Stellen an verschiedenen Zähnen UND mindestens eine interproximale Stelle mit PD \geq 5 mm.

Moderate Parodontitis: CAL \geq 4 mm an mindestens zwei interproximalen Stellen an verschiedenen Zähnen ODER mindestens zwei interproximale Stellen mit PD \geq 5 mm an verschiedenen Zähnen.

Keine oder milde Parodontitis: weder moderate noch schwere Parodontitis (Page and Eke, 2007).

Bezüglich der Prävalenz existieren für Deutschland Daten aus der 4. Mundgesundheitsstudie (DMS IV) aus dem Jahr 2006. Dabei konnte ein Anstieg der Parodontitisprävalenzen gezeigt werden. Die Erhebung erfolgte auf Boden des Community Periodontal Index (CPI), der 1982 von Ainamo et al. für die WHO entworfen wurde. Demnach gilt für Grad 0: keine Blutung bei Sondierung mit einer entsprechenden Parodontalsonde (WHO-Sonde, „Schwarzes Band“ bei 3 mm), Grad 1: Blutung, Grad 2: supra- und subgingivaler Zahnstein, Grad 3: Sondierungstiefe von 4 - 5 mm und Grad 4: Sondierungstiefe \geq 6 mm (Ainamo et al., 1982).

Die Verteilung in den untersuchten Altersgruppen ist in Tabelle 1 dargestellt:

Community Periodontal Index bei Erwachsenen und Senioren, aus DMS IV		
	35 - 44 Jahre	65 - 74 Jahre
	%	%
Grad 0	0,5	1,4
Grad 1	11,8	4,0
Grad 2	14,8	6,8
Grad 3	52,7	48,0
Grad 4	20,7	39,8

Tabelle 1: Parodontitisprävalenzen für Deutschland, Quelle: Micheelis W, Schiffner U. Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Institut der Deutschen Zahnärzte (IDZ Materialreihe Band 31). Deutscher Ärzte Verlag, Köln (2006)

1.2.3 Risikofaktoren

1.2.3.1 Diabetes mellitus

Ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus erhöht signifikant das Risiko, an einer Parodontitis zu erkranken. Tsai et al. fanden in ihrer Studie ein fast dreifach (OR 2,9) erhöhtes Risiko und Taylor et al. ermittelten ein deutlich erhöhtes Risiko, einen massiven Alveolarknochenverlust zu erleiden (Tsai et al., 2002; Taylor et al., 1998).

1.2.3.2 Nikotinabusus

Ein weiterer Hauptrisikofaktor stellt das Rauchen dar. Tomar et al. fanden in ihrer Studie ein mit steigender Anzahl der Zigaretten bis zu 6fach ansteigendes Erkrankungsrisiko. Sie schätzen, dass ca. die Hälfte der Parodontitisfälle bei Erwachsenen in den USA auf Rauchen zurückzuführen ist (Tomar et al., 2000).

1.2.3.3 Andere

Des Weiteren spielen Faktoren wie niedriger sozioökonomischer Status, genetische Disposition, Osteoporose, psychosozialer Stress, Mangelernährung und steigendes Lebensalter eine Rolle in der Entwicklung einer Parodontitis. Über einen schlechten Mundhygienestatus existieren unterschiedliche Ergebnisse, er korreliert wohl eher mit

erhöhten Gingivitisprävalenzen (Burt, 2005). Ein schlechter Mundhygienestatus kann neben dem oben genannten Plaque-Index nach Silness und Loe mit dem Aproximalen Plaqueindex (API) erfasst werden. Er ist ein einfacher klinischer Index zur Messung des Mundhygiene-Status des Patienten: Messung des Plaquebefall in den Interdentalräumen nach Anfärben mit Färbetabletten, der Plaquebefall wird mit ja-nein unterschieden und prozentual berechnet (Lange et al., 1977).

1.2.4 Chronische Entzündungsaktivität und mögliche assoziierte Erkrankungen

Die Parodontitis gilt als eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die eine lokale und eine systemische Immunantwort hervorrufen kann, aber auch eine Bakteriämie. Bereits seit einigen Jahren wird daher größeres Interesse auf einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und möglichen assoziierten systemischen Erkrankungen gelegt. Im Fokus stehen hierbei insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen wie Arteriosklerose, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Die Pathogenese umfasst dabei die Vorstellung, dass sich bei einer Parodontitis eine Last von bakteriellen Pathogenen, Antigenen, Endotoxinen und inflammatorischen Zytokinen etabliert, die den Prozess der Artherogenese (arteriomatöse Plaquebildung) beeinflusst und zu thromboembolischen Ereignissen beitragen kann (Garcia et al., 2001). Seit der Veröffentlichung der Studie von Offenbacher et al. aus dem Jahr 1996, die eine Parodontitis als einen statistisch signifikanten Risikofaktor für eine Frühgeburt identifizierte, wird über die Möglichkeit diskutiert, dass eine Parodontitis eine Frühgeburt auslösen kann. Dabei kann es entweder durch hämatogene Streuung der oralen pathogenen Keime in die Plazenta oder Amnionflüssigkeit zu einer intrauterinen Infektion kommen oder die chronische parodontale Entzündung führt zu einer systemischen Infektion, die letztlich über erhöhte Zytokin- und Prostaglandinspiegel eine Frühgeburt auslösen kann (Dortbudak et al., 2005; El-Shazly et al., 2004; Goldenberg and Culhane, 2006). Zusätzlich kann der Fetus selbst durch die Reaktion auf mütterliche orale Pathogene zur Auslösung einer Frühgeburt beitragen (Boggess et al., 2005).

Die pathophysiologischen Modelle und die Rolle der proinflammatorischen Zytokine wurden oben bereits dargestellt.

Neben den bereits erwähnten vermutlichen assoziierten Erkrankungen wurden auch Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht im Zusammenhang mit parodontalen Erkrankungen beobachtet.

1.3 Fetale Wachstumsrestriktion

1.3.1 Definition

Ein Fetus wird als untergewichtig angesehen, wenn er auf den Gewichtsperzentilen die 10. Perzentile unterschreitet. Das würde bedeuten, dass 10 % der Feten bezogen auf das Gestationsalter untergewichtig sind (small for gestational age, SGA). Solche Kinder sind nicht automatisch intrauterin gefährdet, denn ein anhand der Gewichtsperzentilen als zu klein ermittelter Fetus kann auch Ausdruck kleiner Eltern sein. Ca. die Hälfte der SGA-Feten erreicht ihr potentielles Gewicht nicht aufgrund sich negativ auswirkender mütterlicher, fetaler oder plazentarer Einflussfaktoren. Diese Gruppe gilt als gefährdet und wird als intrauterin wachstumsretardiert bezeichnet (intrauterine growth restriction, IUGR). Es können zwei Formen der Wachstumsretardierung unterschieden werden: die symmetrische und die asymmetrische. Bei der asymmetrischen Wachstumsretardierung bleibt der Kopfumfang normal und der Abdomenumfang im Verhältnis zurück. Eine symmetrische Wachstumsretardierung findet sich insbesondere bei Karyotypanomalien, Nikotin- und Drogenabusus oder viralen Infektionen. Die asymmetrische Wachstumsretardierung tritt gehäuft durch Störfaktoren im späteren Schwangerschaftsverlauf auf, insbesondere durch mütterliche gefäß- und perfusionsrelevante Erkrankungen, wie eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie oder dem HELLP-Syndrom (Mandrizzato et al., 2008; Resnik, 2002).

1.3.2 Epidemiologie

Ebenso wie die Frühgeburt ist die intrauterine Wachstumsrestriktion ein großes medizinisches Problem. Ihre Prävalenz beträgt auf die Gesamtbevölkerung bezogen 8 % (Mandrizzato et al., 2008). Es konnte gezeigt werden, dass 52 % der Totgeburten mit intrauteriner Wachstumsrestriktion assoziiert sind und 10 % der perinatalen Todesfälle auf eine IUGR zurückzuführen sind. Des Weiteren sind bis zu 72 % aller ungeklärten fetalen Todesfälle mit untergewichtigen Feten unter der 10. Perzentile assoziiert (Froen et al., 2004; Gardosi et al., 1998; Richardus et al., 2003).

1.3.3 Ätiologie

Die Ursachen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion decken sich zum großen Teil mit den Risikofaktoren, die bereits für das Auslösen einer Frühgeburt genannt wurden. Sie können in drei Gruppen unterteilt werden, wobei die plazentaren Störungen den

größten Teil ausmachen. Hier sind unter anderem Plazentainfarkte, das Chorangiom (hamartomatöser Gefäßtumor der Plazenta) und Vaskulopathien zu nennen. Es folgen die maternalen und fetalen Ursachen. Bei den maternalen stehen Hypertonie, Diabetes, andere kardiovaskuläre Erkrankungen, Substanzenabusus oder Autoimmunerkrankungen im Vordergrund. Zu den fetalen Störungen gehören Chromosomenaberrationen, Malformationen oder Infektionen. Unter den Infektionen ist in den entwickelten Ländern die Zytomegalievirus-Infektion die häufigste Ursache einer fetalen Wachstumsrestriktion (Mandrizzato et al., 2008).

1.4 Fragestellung

Seit 1996 wurden zahlreiche Studien zu der Frage, ob eine Parodontitis zu einer Frühgeburt und niedrigem Geburtsgewicht führen kann, veröffentlicht, häufig mit kontroversen Ergebnissen. In dieser Arbeit soll der heutige Stand der Wissenschaft zu diesem Thema erarbeitet werden.

2 Material und Methoden

Die Literaturrecherche wurde in MEDLINE über die Datenbank PubMed durchgeführt. Als Schlagwörter wurden verschiedene Kombinationen der Begriffe „preterm birth“, „preterm delivery“, „low birth weight“, „growth restriction“, „growth retardation“ und „periodontitis“ oder „periodontal disease“ eingesetzt. Die zum Thema passenden Veröffentlichungen ab 2008 wurden in die Auswertung aufgenommen. Die letzte Suchabfrage fand Mitte November 2011 statt. Zusätzlich wurde eine Handsuche nach Veröffentlichungen, auf die ich durch andere Paper aufmerksam wurde, durchgeführt.

3 Ergebnisse

Die seit 2008 veröffentlichten Studien zum Thema liefern unterschiedliche und zum Teil kontroverse Ergebnisse. Prinzipiell lassen sich bei den Studientypen zwei Gruppen unterscheiden: Zum einen die Beobachtungsstudien, meist Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien, und deskriptive Studien, die den Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und ungünstigen Schwangerschaftsverläufen, meist Frühgeburt und Entbindung untergewichtiger Neu- oder Frühgeborener untersuchen. Und zum anderen die Interventionsstudien, zum Großteil randomisierte kontrollierte klinische Studien, die bereits einen möglichen Benefit der Parodontistherapie auf den Schwangerschaftsverlauf, also die Reduktion von Frühgeburten und untergewichtigen Neu- oder Frühgeborenen, untersuchen.

3.1 Beobachtungsstudien und deskriptive Studien

Die Fall-Kontroll-Studie von Baskaradoss et al. aus dem Jahr 2011, die in Indien durchgeführt wurde, findet ein fast dreifach erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt bei mütterlicher Parodontiserkrankung. 100 Frühgeburtsfälle standen 200 Kontrollen, also termingeburten, gegenüber. Eingeschlossen wurden Frauen, die über 18 Jahre alt waren mit Lebendgeburten. Als Grenze zur Frühgeburt waren die allgemein gültigen 37 + 0 Schwangerschaftswochen festgelegt. Ausgeschlossen wurden Frauen mit Mehrlingsgeburten, komplizierten Geburtsverläufen oder einer Sectio, schwer kranke Mütter oder diejenigen mit einer Antibiotikaeinnahme, mit chronischen Erkrankungen, wie Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie, sowie Frauen mit einer Parodontitisbehandlung in den letzten drei Monaten. Die zahnmedizinische Untersuchung fand 48 h nach der Entbindung statt. Eine Parodontitis lag vor, wenn mindestens vier Zähne an mindestens einer Stelle eine Sondierungstiefe von mindestens 4 mm ($PD \geq 4 \text{ mm}$) und einen klinischen Attachmentlevel von mindestens 3 mm ($CAL \geq 3 \text{ mm}$) aufwiesen. Diese Definition wurde auch von Lopez et al. 2002 verwendet und wird in mehreren der im Folgenden untersuchten Studien benutzt. In der Fallgruppe wiesen 25 % eine Parodontitis auf, in der Kontrollgruppe 14,5 %. Die Berücksichtigung der Störvariablen wurde mittels einer stufenweisen multivariaten Regressionsanalyse durchgeführt. Danach ergaben sich als Risikofaktoren für eine Frühgeburt ein zurückliegender Abort oder eine Totgeburt, eine zurückliegende Frühgeburt oder die Entbindung eines unterge-

wichtigen Neugeborenen, starke körperliche Belastung während der Schwangerschaft, das Lebensalter und eine Parodontitis. Die Autoren identifizieren somit eine Parodontitis als einen unabhängigen Risikofaktor für eine Frühgeburt (Baskaradoss et al., 2011). Die auch in Indien durchgeführte Fall-Kontroll-Studie von Mannem et al. kommt ebenfalls zu einer Assoziation zwischen einer Parodontitis und einem ungünstigen Schwangerschaftsverlauf im Sinne einer Frühgeburt und eines untergewichtigen Neu- oder Frühgeborenen. Das Studienkollektiv setzte sich aus 104 Teilnehmerinnen zusammen, wovon 52 Fälle (Frühgeburt) und 52 Kontrollen (Termingeburt) waren. Eine Parodontitis wurde wie in der Studie von Baskaradoss definiert, die Untersuchung fand in den ersten drei Tagen nach der Entbindung statt. Bei 86,4 % der Fälle und bei 3,8 % der Kontrollen lag eine Parodontitis vor. Ausgeschlossen wurden Frauen mit systemischen Erkrankungen, chronischen infektiösen Erkrankungen, die Antibiotika zum Untersuchungszeitpunkt einnahmen, oder die im letzten halben Jahr eine Zahnbehandlung hatten (Mannem and Chava, 2011).

Eine im November 2010 veröffentlichte Querschnittsstudie von Calabrese et al. aus Italien untersuchte von Januar 2005 bis September 2006 120 schwangere Frauen. Eingeschlossen wurden Frauen mit einer Einlingschwangerschaft, natürlicher Empfängnis, die mindestens drei Vorsorgeuntersuchungen vor der Geburt wahrnahmen, im Ultraschall eine normale Entwicklung des Fötus zeigten, mindestens drei Zähne in jedem Quadranten hatten, die Blutgruppe 0 besaßen und keine Medikamente einnahmen. Der Großteil der Schwangeren wurde zwischen der 21. und 31. Woche auf eine Parodontitis untersucht. Ein Attachmentverlust von mindestens 3 mm an mindestens zwei nicht nebeneinanderliegenden Zähnen oder ein Attachmentverlust ≥ 5 mm an mindestens 30 % der vorhandenen Zähne definierte die Parodontitis. Bei 24 % lag eine Parodontitis nach der ersten Definition vor, bei 3 % nach der zweiten. 17 % entbanden vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche, 11 % entbanden ein untergewichtiges Neugeborenes und 9 % ein untergewichtiges Frühgeborenes. Für das Vorliegen einer Parodontitis nach beiden Definitionen und diesen Endpunkten errechneten die Autoren keinen signifikanten Zusammenhang. Erhöhte Frühgeburtsraten und untergewichtige Neugeborene wurden stattdessen bei Raucherinnen, niedrigerem Bildungsstatus und positivem Mycoplasma hominis-Nachweis in den Vaginalabstrichen gefunden (Calabrese et al., 2010).

Nabet et al. untersuchten in ihrer von 2003 bis 2006 in Frankreich durchgeführten und 2010 veröffentlichten multizentrischen Fall-Kontroll-Studie 1108 Frauen mit einer stattgehabten Frühgeburt und 1094 Frauen mit Termingeburt auf den Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und einer Frühgeburt. Die Fallgruppe wurde hier definiert als Einlingsgeburt zwischen 22 und 36 vollendeten Schwangerschaftswochen, welche

nach dem Grund der Frühgeburt in vier Hauptgruppen unterteilt wurden. Demnach entfielen auf eine Präeklampsie 18,1 %, auf eine intrauterine Wachstumsrestriktion 9,2 %, auf eine spontane Frühgeburt oder frühen vorzeitigen Blasensprung 56,5 % der Frühgeburtsfälle und für 16,2 % lagen andere Gründe vor. Als Kontrollgruppe wurden Termingeburten am selben oder nachfolgenden Tag des zuvor bestimmten Falles in einer 1:1 Fall-Kontroll-Ratio definiert. Bei einer angenommenen Prävalenz der Parodontitis von 15 % unter den Kontrollen wären für eine 80 %ige Power 500 Fälle und 500 Kontrollen nötig gewesen. Die Autoren entschieden sich, je 1000 Fälle und Kontrollen einzuschließen, um auch den Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und einer Frühgeburt nach den oben genannten Gründen zu analysieren. Ausschlusskriterien waren ein Lebensalter unter 18 Jahren, nicht französisch sprechend, eine HIV-Infektion, ein unkontrollierter Diabetes, Vorerkrankungen, die eine antibiotische Therapie für die Zahnuntersuchung erfordert hätten, weniger als sechs Zähne und eine schwere kongenitale Malformation des Kindes. Die Parodontitis wurde in drei Kategorien unterteilt: keine Parodontitis, generalisierte Parodontitis und lokalisierte Parodontitis. Die Untersuchung fand zwei bis vier Tage nach der Entbindung an 14 Zähnen an je sechs Stellen pro Zahn statt. Zusätzlich wurden die Anzahl der Zähne und der Zahnsteinstatus registriert. Lokalisierte und generalisierte Parodontitis wurden nach Armitage 2004 definiert: Als lokalisierte Parodontitis wurde eine PD \geq 4 mm und ein CAL \geq 3 mm an zwei bis drei Zähnen definiert. Als generalisierte Parodontitis wurde eine PD \geq 4 mm und ein CAL \geq 3 mm an vier oder mehr Zähnen definiert (Armitage, 2004). Die Beziehung dieser drei Kategorien des parodontalen Status und den in die vier Hauptgruppen unterteilten Frühgeburten wurde in einem polytomen logistischen Regressionsmodell berechnet, in dem jede der vier Fallgruppen mit der Kontrollgruppe verglichen wurde. Rohe und adjustierte Odds Ratios wurden für den Untersuchereffekt und die nach Goldenberg beschriebenen bekannten Risikofaktoren für eine Frühgeburt berechnet: Alter, Parität, Nationalität, Bildungsstatus, Familienstand, Berufstätigkeit während der Schwangerschaft, BMI vor der Schwangerschaft, Raucherstatus (Goldenberg et al., 2008). Des Weiteren wurde eine Berechnung nur bei den Frauen durchgeführt, die während der Schwangerschaft keine Antibiotika einnahmen, da Antibiotika vorübergehend den parodontalen Status verbessern, welches eine Parodontitis maskieren könnte (Lopez et al., 2000). Weiterhin erfolgte eine Analyse mit drei weiteren Parodontitisdefinitionen nach Borrell und Papapanou (Borrell and Papapanou, 2005): zwei benutzen nur ein Kriterium, nur PD \geq 4 mm oder nur CAL \geq 3 mm und eine dritte definierte sich nach PD \geq 4 mm und BOP. Hier galten die gleichen Unterteilungen in generalisierte und lokalisierte Parodontitis wie bei Armitage. Die Studienteilnehmerinnen in der Fallgruppe waren signifikant weniger Französisinnen, es lag häufiger ein

niedrigerer Bildungsstand vor, es gab mehr Alleinstehende, sie waren häufiger arbeitslos während der Schwangerschaft, hatten extremere Vor-Schwangerschafts-BMI-Werte (unter 18,5 kg/m² und ≥ 30 kg/m²) und rauchten vor oder während der Schwangerschaft häufiger als die Kontrollgruppe. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer nach allen oben genannten Definitionsmöglichkeiten einer Parodontitis und allen Frühgeburten besteht. Wohl weisen sie aber einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer generalisierten Parodontitis und eine Frühgeburt ausgelöst durch eine Präeklampsie nach. Für die anderen Gruppen bestehe keine signifikante Assoziation. In der Gruppe, die keine Antibiotika einnahm, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer generalisierten Parodontitis und allen Frühgeburten. Jedoch bestehe bei weiterer Unterteilung nur eine signifikante Assoziation zwischen lokalisierter und generalisierter Parodontitis mit einer durch eine Präeklampsie verursachten Frühgeburt. Dieser Zusammenhang steige mit der Schwere der Parodontitis. Generell lag in der Kontrollgruppe bei 78,4 % keine Parodontitis, bei 10,8 % eine lokalisierte Parodontitis und ebenfalls bei 10,8 % eine generalisierte Parodontitis vor. In der Fallgruppe lag in 11,6 % eine lokalisierte Parodontitis und in 13,4 % eine generalisierte Parodontitis vor. Beide Parodontitisformen waren bei Rauchern und bei hohem Zahnsteinanteil (mehr als 1/3 der Oberfläche, oder unter dem Zahnfleisch an zwei oder mehr Zähnen) signifikant erhöht (Nabet et al., 2010).

Chan führte von September 2005 bis Juni 2006 eine prospektive Studie in Taiwan mit 268 Teilnehmerinnen durch. Ziel der Studie war es, einen Zusammenhang zwischen BANA-positiven (s.u.) Schwangeren im zweiten und dritten Trimester und Entwicklung einer Frühgeburt unter Feldbedingungen zu eruieren. Das Studienkollektiv bestand aus schwangeren Frauen im 2. Trimester (Gestationsalter 13 - 28 SSW) mit Einlingschwangerschaft. Mehrlingsschwangerschaften wurden ausgeschlossen. Während des zweiten Trimenons und bei der Untersuchung im dritten Trimenon wurden die zahnmedizinischen Untersuchungen durchgeführt. Diese beinhalteten die Messung des Plaque Index Scores (PI, (Silness and Loe, 1964)), des papillären Blutungsscores (Papillary Bleeding Score, PBS, (Loesche, 1979)) und den BANA-Test. Dieser beruht auf dem Prinzip, dass einige parodontogene Erreger wie *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* und *Treponema denticola* ein Trypsin ähnliches Enzym besitzen, welches Benzoyl-DL-Arginin-Naphthylamid (BANA) hydrolisieren kann. Das Vorhandensein dieser Erreger kann also durch die Fähigkeit des Plaquefilms, BANA zu hydrolisieren, nachgewiesen werden. Der Test kann am Patientenbett durchgeführt werden und ist signifikant mit der Sondierungstiefe assoziiert. Die Plaqueproben wurden an vier Stellen des Gebisses entnommen, nämlich an den Zahnzwischenräumen des ersten und zweiten Molaren in allen vier Quadranten, bei fehlenden Zähnen entsprechend an der

mesialen oder distalen Seite. Eine Frau wurde als BANA positiv betrachtet, wenn ≥ 2 Proben schwach oder stark BANA positiv waren. Bei 19 (7 %) Frauen kam es zu einer Frühgeburt. Eine vorangegangene Frühgeburt und ein Kind mit niedrigem Geburtsgewicht, weniger als zehn pränatale Untersuchungen, vorzeitige Uteruskontraktionen, Blutungen während der Schwangerschaft, eine Plazenta praevia und früher vorzeitiger Blasensprung waren signifikant mit einer Frühgeburt assoziiert. Im dritten Trimester, jedoch nicht im zweiten Trimester, zeigte sich die Tendenz für BANA positive Frauen in der Frühgeburtsgruppe zu sein, verglichen mit den BANA negativen Frauen ($p = 0,08$). 58 % der Frauen waren im zweiten Trimester BANA positiv. Die Probengröße war jedoch zu klein, um hierfür einen signifikanten Zusammenhang zu zeigen. Folgende Variablen zeigten nach logistischer Regressionsanalyse keinen signifikanten Zusammenhang: Alter, Bildung und Beruf, Raucherstatus, Alkoholkonsum, Gingivitis, BANA-Ergebnisse im zweiten Trimester, Vor-Schwangerschafts-BMI, Anzahl der vorangegangenen Schwangerschaften, erste Schwangerschaft. Signifikant positive Prädiktoren für eine Frühgeburt waren BANA-positive Plaqueproben im dritten Trimester, ethnische Zugehörigkeit (Taiwanesisin/keine Taiwanesisin), Blutungen und früher vorzeitiger Blasensprung (Chan et al., 2010).

Ryu führte von November 2007 bis Juli 2009 in Korea eine Fall-Kontroll-Studie mit 172 Studienteilnehmerinnen durch. Ziel der Studie war es, herauszufinden, ob parodontaler Status, Mundhygieneverhalten und parodontalpathogene Keime Risikoindikatoren für eine Frühgeburt sind. Nur Mütter mit einer Einlingsgeburt und einer spontanen Frühgeburt wurden als Fälle definiert. Die Fallgruppe umfasste 59 Frauen. Die Kontrollgruppe bestand aus 113 Frauen und wurde nach den zuvor bestimmten Fällen definiert: Alter entsprechend bis zu drei Jahren älter oder jünger und dem entsprechenden Entbindungsmodus. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit einer arteriellen Hypertonie, einem Diabetes oder gestörter Glukosetoleranz, kardiovaskulären Erkrankungen und aktiver Hepatitis. Die zahnmedizinische Untersuchung fand zwei bis fünf Tage nach der Geburt statt. Es erfolgte eine Untersuchung an allen Zähnen außer den dritten Molaren und den distalen Seiten der zweiten Molaren. Dabei wurde der CAL und BOP-Index gemessen. Eine Parodontitis wurde definiert als das Vorliegen von ≥ 2 Stellen mit einem CAL von $\geq 3,5$ mm. Eine Gingivitis lag vor, wenn ≥ 25 % der untersuchten Stellen BOP-positiv waren. Die mikrobiologische Untersuchung wurde bei 22 Fällen und 21 Kontrollen durchgeführt und nur bei Frauen, die keine Antibiotika einnahmen. Dabei wurden subgingivale Biofilm- und gingivale Sulkusflüssigkeit-Proben entnommen. Es erfolgte eine Untersuchung auf die Interleukin-1 β -Konzentration und eine PCR für *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* und *Treponema denticola*. Bezüglich der demographischen, geburtshilflichen und mundhygienischen

Eigenschaften der zwei Gruppen bestand nur bei Frauen, die in den letzten zwölf Monaten vor der Schwangerschaft eine Scaling-Behandlung hatten ein signifikanter Unterschied ($p = 0,031$). Für die Variablen Alter, durchschnittliches Alter bei erster Geburt, Parität, Frühgeburtsanamnese, Abortanamnese, fehlende Zähne, Parodontitis, Gingivitis, Alkoholkonsum vor der Schwangerschaft, Rauchen vor der Schwangerschaft, Sport vor der Schwangerschaft, Besuch einer Zahnklinik in den letzten zwölf Monaten, Besuch einer Zahnklinik während Schwangerschaft, leichte körperliche Betätigung während der Schwangerschaft, Besuch einer Zahnklinik und Scaling während der Schwangerschaft lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. 25 % in der Fallgruppe und 43 % in der Kontrollgruppe hatten ein Scaling vor der Schwangerschaft gehabt. Dieser Zusammenhang bleibt auch nach Adjustierung der unabhängigen Variablen in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse bestehen ($p = 0,039$, OR 0,45)). Der Unterschied für ein Scaling während der Schwangerschaft war nicht signifikant zwischen den Gruppen. Zudem zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Parodontitis oder Gingivitis und einer Frühgeburt. Bei den mikrobiologischen Untersuchungen zeigte sich lediglich für *P. gingivalis* ein Unterschied in der Verteilung zwischen den Gruppen. So konnte *P. gingivalis* nur bei den untergewichtigen Frühgeborenen nachgewiesen werden. Der Zusammenhang war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,06$) (Ryu et al., 2010).

Von Januar 2008 bis Juli 2008 führten Rakoto-Alson et al. eine Kohortenstudie mit 204 Schwangeren in Madagaskar durch. Eingeschlossen wurden schwangere Frauen zwischen 18 und 38 Jahren und einem Gestationsalter von 20 bis 34 Wochen. Ausschlusskriterien bildeten Grunderkrankungen wie Diabetes und HIV, Rauchen, weniger als neun Zähne habend, Mehrlingsschwangerschaften oder eine prophylaktische Antibiotikaeinnahme. Die parodontologische Untersuchung wurde von einem Untersucher zwischen der 20. und 34. Schwangerschaftswoche durchgeführt, im Mittel bei 27,4 Schwangerschaftswochen. Dabei wurde eine Untersuchung an sechs Stellen je Zahn an jedem Zahn des Gebisses außer den dritten Molaren durchgeführt und der Plaque-Index, die papilläre Blutungsscore, die Sondierungstiefe der Zahntaschen und der klinische Attachmentlevel untersucht. Als eine Parodontitis wurde das Vorliegen eines CAL ≥ 4 mm an mindestens drei Stellen unterschiedlicher Zähne definiert. Es erfolgte eine weitere Einteilung in drei Gruppen: eine milde Parodontitis lag vor, wenn an mindestens drei Stellen der CAL ≥ 4 mm und < 6 mm war, eine moderate Parodontitis bei einem CAL ≥ 6 mm und < 8 mm und eine schwere Parodontitis bei dem Vorliegen eines CAL ≥ 8 mm an mindestens drei Stellen. Eine Gingivitis wurde mit positivem Blutungsindex aber ohne einen CAL ≥ 4 mm an mindestens drei Stellen definiert. 42 (20,6 %) Neugeborene waren Frühgeborene, 22 (10,8 %) kamen mit einem Geburts-

gewicht unter 2500 g zur Welt, 9 (4,4 %) waren Frühgeborene und untergewichtig. Das mittlere Gestationsalter betrug 37,8 Schwangerschaftswochen. Zwischen den Gruppen existierte kein statistisch signifikanter Zusammenhang bezüglich des Alters, des Familienstandes und des Berufes (Hausfrau, landwirtschaftliche Arbeit, nichtlandwirtschaftliche Arbeit). Beim Bildungsstand zeigten sich signifikant mehr Frauen mit untergewichtigen Neugeborenen, die keinen secondary school-Bildungsstand hatten. Vaginale Entbindungen waren in der Frühgeburtsgruppe signifikant häufiger verglichen mit der Termingeburtsgruppe. Der Anteil an männlichen Neugeborenen war in der Frühgeburtsgruppe und in der Gruppe der untergewichtigen Neugeborenen signifikant erhöht. Kein signifikanter Unterschied lag bezüglich der Variablen Frühgeburtsanamnese und zurückliegendem spontanem Abort vor. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und Frühgeburt ($p < 0,001$), niedrigem Geburtsgewicht ($p < 0,001$) und Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht ($p < 0,01$). Die Stärke des Zusammenhanges nahm mit der Schwere der Parodontitis zu (Relatives Risiko bei schwerer Parodontitis 13,6 und bei leichter Parodontitis 10,9) (Rakoto-Alson et al., 2010).

Guimarães et al. führten eine Querschnittsstudie mit derselben Patientenkohorte durch, wie sie von Siquera et al. 2007 in Brasilien rekrutiert worden ist. 1207 Frauen wurden in der Studie von Guimarães binnen 48 h nach der Geburt parodontologisch untersucht. Die Untersuchung umfasste das gesamte Gebiss außer den dritten Molaren und die Messung der Sondierungstiefe, des klinischen Attachmentlevels und des Blutungsindex. Es wurden zwei verschiedene Parodontitisdefinitionen herangezogen. Die erste Definition umfasste das Vorliegen von vier oder mehr Zähnen mit einer oder mehr Stellen, an denen eine Sondierungstiefe von ≥ 4 mm und ein CAL von ≥ 3 mm vorlag. Die zweite Definition stammt aus einer Studie von Albandar 2007, wo mindestens eine Stelle eine Sondierungstiefe und einen Attachmentlevelverlust von ≥ 4 mm zeigen muss (Albandar, 2007). Eingeschlossen in die Studie wurden Frauen im Alter von 14 bis 46 Jahren mit einer Einlingsschwangerschaft. Ausgeschlossen wurden Frauen mit einer Mehrlingsschwangerschaft, kongenitalen Abnormalien, In-Vitro-Fertilisation (IVF) und Frühgeburten aufgrund mütterlicher oder fetaler Indikation, wie Präeklampsie, Herzerkrankungen, Neuropathien, Plazenta-, Zervix- oder Uterusabnormalien. Eingeteilt wurde die Studiengruppe in drei Gruppen: eine Kontrollgruppe mit Geburten nach normaler Schwangerschaftsdauer, die 1046 (86,7 %) Frauen umfasste; eine erste Frühgeburtsgruppe mit einer Schwangerschaftsdauer ≥ 32 bis 36 Schwangerschaftswochen mit 146 Frauen (12,1 %) und eine zweite Frühgeburtsgruppe mit einer Schwangerschaftsdauer < 32 Schwangerschaftswochen, bestehend aus 15 Frauen (1,2 %). Bei den berücksichtigten Charakteristika in den Gruppen lag für die Variable „Alleinste-

hend“ ein signifikanter Unterschied vor: in den beiden Frühgeburtsgruppen waren signifikant häufiger alleinstehende Frauen. Außerdem lagen signifikant weniger Vorsorgeuntersuchungen während der Schwangerschaft vor. Bei den restlichen Faktoren Bildungsstatus, Rauchen, Alkohol- oder Drogenkonsum, Diabetes, arterielle Hypertonie, Harnwegsinfektionen, Primipara, Frühgeburts- oder Fehlgeburtsanamnese und Lebensalter lagen keine signifikanten Unterschiede vor. In beiden Frühgeburtsgruppen war die Parodontitisprävalenz signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Erwartungsgemäß war bei Verwendung der zweiten Parodontitisdefinition die Prävalenz höher. In der Regressionsanalyse zeigten sich als signifikante Risikofaktoren für eine Frühgeburt oder extreme Frühgeburt: Parodontitis, Primipara und eine vorangegangene Frühgeburt. Für alleinstehende Frauen mit einem Harnwegsinfekt bestand ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang (Guimaraes et al., 2010).

Cruz et al. führten von Februar bis Dezember 2003 in Brasilien eine Fall-Kontroll-Studie mit 548 Teilnehmerinnen durch. Ziel der Studie war es, den Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und niedrigem Geburtsgewicht zu untersuchen. Die Fallgruppe umfasste 164 Frauen, die ein Neugeborenes mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g zur Welt brachten. 384 Frauen entbanden ein Neugeborenes mit einem Geburtsgewicht über 2500 g. In beiden Gruppen wurden nur vaginale Entbindungen eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren kardiale Erkrankungen und Diabetes mellitus, sowie fehlende Angaben über das Geburtsgewicht. Die parodontologische Untersuchung umfasste das gesamte Gebiss an sechs Stellen je Zahn. Dabei wurden die Sondierungstiefe, die Gingivarezession, der Blutungsindex und der klinische Attachmentverlust gemessen. Eine Parodontitis lag vor bei einer Sondierungstiefe von ≥ 4 mm, einem CAL von ≥ 3 mm und einer Blutung bei Sondierung an mindestens einer Stelle an mindestens vier Zähnen. Bei 42,6 % der Fälle wurde die Diagnose einer Parodontitis gestellt, unter den Kontrollen hatten 29,95 % der Frauen eine Parodontitis. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und einem niedrigem Geburtsgewicht wurde bei gleichzeitigem niedrigem Bildungsstand der Mutter errechnet (Cruz et al., 2009).

Michalowicz führte 2009 eine Studie durch, um zu überprüfen, ob eine Zunahme der Parodontitis während der Schwangerschaft zu negativen Geburtsfolgen führen kann. Er nutze dafür die Daten seiner Studie aus dem Jahr 2006 (Michalowicz et al., 2006). Diese Studie war eine randomisierte, einfach verblindete kontrollierte Studie zur Überprüfung, ob eine nicht chirurgische Parodontistherapie die Häufigkeit und das Ausmaß einer Frühgeburt bei Frauen mit einer Parodontitis beeinflusst. In dem neuen Ansatz kam Michalowicz nun zu dem Ergebnis, dass die Zunahme einer Parodontitis während

der Schwangerschaft nicht das Risiko für eine Frühgeburt oder ein niedriges Geburtsgewicht erhöht (Michalowicz et al., 2009).

Durand führte mit 107 Probandinnen von Mai 2005 bis Februar 2006 eine gematchte Fall-Kontroll-Studie in den USA durch, mit dem Ziel, den Zusammenhang zwischen einer Frühgeburt und einem niedrigem Geburtsgewicht mit mütterlicher Karies, Parodontitis und Lactobacilluspiegeln im Speichel zu überprüfen. Lactobacillus casei zeigte sich in einer 2005 von Dasanayake et al. durchgeführten Studie in positiver Korrelation mit dem Geburtsgewicht und der Schwangerschaftsdauer. Ein zehnfaches Ansteigen der L. casei-Konzentration entsprach dort einem Ansteigen des Geburtsgewichtes um 42 g und einer Verlängerung der Schwangerschaftsdauer um 0,13 Wochen (Dasanayake et al., 2005). Eingeschlossen wurden Schwangere ab dem ersten Trimenon und bis zu acht Wochen nach Entbindung. Nicht an der Studie teilnehmen konnten Frauen mit einem Lebensalter von unter 16 Jahren, diejenigen, die eine Antibiotikaeinnahme vor der zahnärztlichen Untersuchung gebraucht hätten, die keine adäquaten Auskünfte erteilen konnten, die weniger als 20 echte Zähne hatten oder Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften. Während der parodontologischen Untersuchung erfolgten die Messungen der Sondierungstiefe, des klinischen Attachmentlevels, des Plaquebefalls und der Blutung bei Sondierung. Die Untersuchung erfolgte an drei Stellen pro Zahn in zwei zufällig ausgewählten maxillären und mandibulären Quadranten. Die Kariesuntersuchung umfasste alle Zähne außer den dritten Molaren. Außerdem erfolgte die Entnahme einer Speichelprobe für die mikrobiologische Untersuchung. 34 Frühgeburten in der Fallgruppe standen 73 Termingeburten gegenüber. 22 Frühgeborene wogen unter 2500 g und zwei am Termin Geborene wogen unter 2500 g. Bezüglich der demographischen und geburtshilflichen Charakteristika ergab sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Bezüglich eines Kariesbefalls oder einer Parodontitis konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einer Frühgeburt konstatiert werden. Für erniedrigte Lactobacilluspiegel im Speichel ermittelte die Arbeitsgruppe einen signifikanten Zusammenhang mit einer Frühgeburt (Durand et al., 2009).

Losoonthorn et al. führten von Juli 2006 bis Dezember 2007 eine Fall-Kontroll-Studie in Thailand durch. Daran nahmen 467 thailändische Frauen in der Fallgruppe mit einer Einlingsfrühgeburt und 467 thailändische Frauen in der Kontrollgruppe mit einer Termingeburt direkt nach dem entsprechenden Fall teil. Die parodontologische Untersuchung erfolgte binnen 48 h nach der Entbindung und umfasste die Messung der Sondierungstiefe, des klinischen Attachmentlevels und des Blutungsindex an allen Zähnen des Gebisses an sechs Stellen außer den dritten Molaren. Die Definition der Parodontitis erfolgte nach den von Albandar vorgeschlagenen Kategorien in drei Klassen: als

schwere Parodontitis galt das Vorliegen eines CAL ≥ 6 mm und einer PD ≥ 4 mm an mindestens zwei nicht nebeneinanderliegenden Zähnen. Als moderate Parodontitis galt das Vorliegen eines CAL ≥ 5 mm und einer PD ≥ 4 mm an mindestens zwei nicht nebeneinanderliegenden Zähnen und als leichte Parodontitis das Vorliegen eines CAL ≥ 4 mm und einer PD ≥ 4 mm an mindestens einem Zahn (Albandar, 2007). Frauen in der Fallgruppe hatten häufiger eine Frühgeburtsanamnese, waren häufiger untergewichtig (BMI $< 18,5$ kg/m²) und wiesen weniger Vorsorgeuntersuchungen auf. Bezüglich der üblichen Charakteristika Alter, Bildung, Familienstand, Parität, Rauchen und Alkohol zeigte sich eine homogenere Verteilung in beiden Gruppen. In der Fallgruppe lag bei 74,5 % eine Parodontitis vor, in der Kontrollgruppe bei 74,3 %. Die berechneten Odds Ratios zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen allen Formen der Parodontitis und einer Frühgeburt. Für Frauen mit einer schweren Parodontitis zeigte sich das Risiko für eine Frühgeburt um 7 % erhöht, was statistisch nicht signifikant war (Lohsoonthorn et al., 2009).

Srinivas et al. führten in den USA eine multizentrische prospektive Kohortenstudie durch. Dabei wurde die exponierte Gruppe der Schwangeren mit einer Parodontitis (311 Probandinnen) aus einer randomisierten kontrollierten Studie (Macones et al.) rekrutiert, deren Ziel es war, einen Vergleich zwischen der Behandlung einer Parodontitis und keiner Behandlung während der Schwangerschaft auf das Geburtsoutcome zu erstellen. Der Rekrutierungszeitraum lag zwischen Oktober 2004 und Oktober 2007. Die Schwangeren, die in diesem Rahmen Parodontitis-negativ untersucht worden sind, war die nicht-exponierte Gruppe dieser Kohortenstudie (475 Probandinnen). Einschlusskriterium war eine Schwangerschaft zwischen der 6. und 20. Schwangerschaftswoche. Als Parodontitis wurde das Vorliegen von einem Attachmentverlust von ≥ 3 mm an drei oder mehr Zähnen gewertet. Es erfolgte eine Untersuchung des gesamten Gebisses. Ausgeschlossen wurden Schwangere mit einer Behandlung der Parodontitis während der Schwangerschaft, mit Gebrauch von Anitbiotika oder antimikrobieller Mundspüllösung, mit einer Mehrlingsschwangerschaft oder mit einem bekannten Mitralklappenprolaps. Im Vergleich der beiden Gruppen waren die Schwangeren mit Parodontitis häufiger älter, hatten ein höheres Körpergewicht, gehörten häufiger den Afro-Amerikanerinnen an und wiesen einen höheren Nikotinabusus auf. Nach multivariater Regressionsanalyse konnte für eine Parodontitis kein signifikanter Zusammenhang mit den vier als Endpunkten definierten Ereignissen Präeklampsie, Frühgeburt, fetale Wachstumsrestriktion oder perinataler Tod (zwischen 20 SSW und 7 Tagen post partum) gezeigt werden. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer chronischen Hypertonie und einer Präeklampsie, sowie einer zurücklie-

genden Frühgeburt und dem Auftreten einer erneuten Frühgeburt (Srinivas et al., 2009).

Khader et al. führten in Nordjordanien eine Fall-Kontroll-Studie durch, um den Zusammenhang zwischen Schwere und Ausmaß einer Parodontitis und einer Frühgeburt und niedrigem Geburtsgewicht zu untersuchen. In die Fallgruppe wurden 148 Frauen eingeschlossen, deren Neugeborenes unter 2500 g wog und eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllte: Gestationsalter unter 37 Schwangerschaftswochen, vorzeitige Wehentätigkeit oder früher vorzeitiger Blasensprung in den letzten 24 h. In der Kontrollgruppe wurden 438 Frauen mit unkomplizierter vaginaler Termingeburt eingeschlossen. Es wurde postuliert, dass alle eingeschlossenen Frauen Jordanierinnen waren, versichert waren, nicht rauchten und keinen Alkohol tranken. Ausgeschlossen wurden Probandinnen, die eine antibiotische Prophylaxe vor der parodontologischen Untersuchung benötigt hätten, Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften oder Totgeburten. Die parodontologische Untersuchung umfasste die Untersuchung des gesamten Gebisses außer den dritten Molaren. Dabei wurden der Plaque Index und der Gingivaindex nach Löe und Silness, die Sondierungstiefe, der klinische Attachmentlevel und die Gingivarezession erhoben. Als das Ausmaß einer Parodontitis wurde der Prozentsatz der Stellen mit einer PD ≥ 3 mm und eines CAL ≥ 3 mm angegeben. Nach Adjustierung aller wichtigen Variablen in der multivariaten Analyse bleiben Alter, Parität, habituelle Aborte, vorausgegangene Frühgeburten und Kaiserschnitte die einzigen Variablen, die mit einer untergewichtigen Frühgeburt (PLBW) assoziiert sind. Nach Adjustierung dieser Variablen für den Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und einer untergewichtigen Frühgeburt bleibt dieser existent: Ausmaß und Schwere der Parodontitis korrelieren mit erhöhten Odds-Ratios für PLBW (Khader et al., 2009).

Marakoglu et al. führten in der Türkei eine Fall-Kontroll-Studie mit 48 Frauen zur Überprüfung des Zusammenhanges zwischen einer Parodontitis und einer untergewichtigen Frühgeburt durch. Dabei waren 20 Mütter mit einer untergewichtigen Frühgeburt in der Fallgruppe und 28 Mütter mit einer Termingeburt in der Kontrollgruppe. Patientinnen mit einer Infektion des Urogenitaltraktes und daher erforderlicher Antibiotikaeinnahme wurden ausgeschlossen. Die parodontologische Untersuchung erfolgte kurz nach der Entbindung. Dabei erfolgte eine Untersuchung des gesamten Gebisses und die Erhebung der Sondierungstiefe an sechs Stellen je Zahn, des Blutungsindex und des Gingiva-Index nach Silness und Loe. Außerdem wurde eine Panoramaaufnahme des Gebisses angefertigt. Als Parodontitis galt das Vorliegen von einer PD ≥ 4 mm an drei oder mehr Stellen, Blutung bei Sondierung sowie ein im Röntgen gesicherter Alveolar-knochenverlust. Die Berechnung unadjustierter Odds Ratios ergab, dass das Vorliegen einer Parodontitis das Risiko für eine untergewichtige Frühgeburt annähernd vervier-

fachte. Für eine bakterielle Vaginose wurde ein 12fach erhöhtes Risiko berechnet. Die weiterhin berechneten Odds Ratios für mütterliches Alter und Körpergröße, Jahreseinkommen, Rauchen und Plazenta praevia zeigten keine Assoziation mit einem erhöhten Risiko (Marakoglu et al., 2008).

Pitiphat et al. führten eine Studie mit 1635 Studienteilnehmerinnen durch. Ziel der Studie war es, den Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und einer Frühgeburt oder eines hypotrophen Neugeborenen (small for gestational age, SGA) zu evaluieren. Eingeschlossen wurden Frauen mit einer Lebendgeburt und beantwortetem zahnärztlichem Fragebogen im zweiten Trimenon der Schwangerschaft. Ausgeschlossen wurden zuvor Frauen, die zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ein Gestationsalter von 22 Wochen bereits überschritten hatten, Schwangere mit einer Mehrlingsschwangerschaft, die kein Englisch sprachen oder einen Wohnortwechsel planten. Es erfolgte keine zahnmedizinische Untersuchung, sondern die Frauen berichteten selbst, ob ihr Zahnarzt ihnen gegenüber jemals erwähnt hätte, dass sie an einer Zahnfleischerkrankung mit Knochenverlust litten. 3,7 % berichteten von einer Parodontitis. Zum Teil (bei 354 Patientinnen) wurden die Angaben mit vor der Entbindung aufgenommenen Röntgenbildern verglichen. In der Kohorte kam es bei 105 der Frauen zu einer Frühgeburt, 88 entbanden ein hypotrophes Neugeborenes und insgesamt 180 Frauen hatten ein schlechtes Schwangerschaftsoutcome (Frühgeburt oder SGA). Die Mehrheit der Studienteilnehmerinnen war weiß, Hochschulabsolventinnen, verheiratet, hatte einen Beruf und ein Jahreseinkommen über 70 000 US-Dollar. Frauen mit einer Parodontitis waren älter, seltener verheiratet, hatten seltener ein abgeschlossenes Hochschulstudium, besaßen häufiger eine schwarze Hautfarbe, waren häufiger Raucherinnen und wiesen häufiger eine zurückliegende Frühgeburt auf. Frauen mit schlechtem Geburtsergebnis hatten häufiger eine schwarze Hautfarbe, eine Frühgeburtsanamnese, Infektionen des Urogenitaltraktes während der Schwangerschaft, eine Parodontitis und nahmen weniger an Gewicht zu. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich eine Parodontitis mit einem zweifach erhöhten Risiko für ein schlechtes Geburtsergebnis (Odds Ratio 2,26). Die Autoren gehen davon aus, dass diese Studie ein steigendes Risiko für ein ungünstiges Schwangerschaftsoutcome beim Vorliegen einer Parodontitis in einer Kohorte mit überwiegend weißen, der Mittelklasse angehörenden, Schwangeren suggeriert (Pitiphat et al., 2008).

Eine prospektive Kohortenstudie führten Mobeen et al. in Pakistan durch. Ziel der Studie war es, den Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und den unterschiedlichen negativen Geburtsergebnissen Totgeburt, neonataler Tod (bis zu sieben oder 28 d nach Entbindung), perinataler Tod, Frühgeburt und niedriges Geburtsgewicht zu untersuchen. Eingeschlossen wurden 1152 Schwangere zwischen 20 und 26 Schwan-

gerschaftswochen. Bis zum Beobachtungsendpunkt 28 Tage nach Entbindung konnten 1037 Frauen verfolgt werden. Zwischen 20 und 26 Schwangerschaftswochen fand eine parodontologische Untersuchung des gesamten Gebisses an je sechs Stellen pro Zahn statt. Dabei wurden die Sondierungstiefe, der klinische Attachmentlevel, der Gingivaindex und der Plaqueindex nach Silness und Loe erhoben. Der schlechteste Wert je Zahn wurde aufgezeichnet. Als eine moderate Parodontitis wurde das Vorliegen von einer PD \geq 3 mm an drei oder mehr Zähnen, oder eines CAL von \geq 3 mm an vier oder mehr Zähnen, oder ein PI oder GI von 3 an mindestens vier Zähnen gewertet. Demnach hatten je nach Definition 55,6 % - 87 % der Studienteilnehmerinnen eine moderate Parodontitis. Eine weitere Unterteilung in Ausprägung der Parodontitis wurde vorgenommen. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die Schwere der Parodontitis mit dem Ansteigen der Totgeburten, neo- und perinatalen Todesfälle korreliert, jedoch nicht mit einer Frühgeburt oder niedrigem Geburtsgewicht (Mobeen et al., 2008).

Eine Fall-Kontroll-Studie mit 542 postpartalen Frauen über 30 Jahren führten Vettore et al. in Rio de Janeiro durch. Zuvor wurden von 2389 Frauen 1847 aufgrund folgender Gründe ausgeschlossen: Hypertonie, Antibiotikaeinnahme in der letzten Woche, weniger als 15 Zähne, professionelle Zahnreinigung binnen der letzten sechs Monate, künstliche Zähne, erforderliche prophylaktische Antibiotikaeinnahme, Diabetes, HIV-Infektion, Mehrlingsschwangerschaft. Einer Kontrollgruppe von Frauen mit Termingeborenen und normalgewichtigen Kindern standen drei Fallgruppen gegenüber: 96 mit niedrigem Geburtsgewicht, 110 Frühgeborene und 63 untergewichtige Frühgeborene. Die parodontologische Untersuchung fand binnen eines Tages nach Geburt statt. Sie umfasste die Messung des Plaque Index, des Zahnsteines und des Blutungsindex, sowie die parodontale Taschentiefe und den klinischen Attachmentlevel, gemessen an allen Zähnen außer den dritten Molaren an je sechs Stellen. Insgesamt wurden 15 verschiedene Parodontitisdefinitionen benutzt. Die Autoren konstatieren überraschenderweise, dass eine Parodontitis in der Kontrollgruppe häufiger vorkommt als in den Fallgruppen. Für alle 15 Definitionen hatten Frauen aller drei Fallgruppen eine geringer ausgeprägte Parodontitis als diejenigen der Kontrollgruppe. Zusammengefasst sei eine Parodontitis kein Risikofaktor für eine Frühgeburt, ein niedriges Geburtsgewicht oder ein untergewichtiges Frühgeborenes (Vettore et al., 2008a).

Zusätzlich führten Vettore et al. aus demselben Studienkollektiv eine neuerliche Fall-Kontroll-Studie durch zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen verschiedenen Parodontitisstadien, mikrobieller Besiedlung in subgingivalen Speichelproben und negativen Geburtsergebnissen. Dazu erstellten sie vier Fallgruppen (Frühgeburt n = 40, niedriges Geburtsgewicht n = 35, Frühgeburt und oder niedriges Geburtsgewicht n = 50, untergewichtige Frühgeborene n = 25) und einer Kontrollgruppe

mit 66 Teilnehmerinnen. Nach Analyse der Speichelproben auf 39 Bakterienspezies kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass keine Korrelation zwischen parodontologischer und mikrobiologischer Charakteristika mit negativen Geburtsergebnissen besteht (Vettore et al., 2008b).

Agueda et al. führten von März 2003 bis Januar 2005 in Spanien eine prospektive Kohortenstudie mit 1296 Teilnehmerinnen durch. Eingeschlossen wurden Schwangere in der 20. - 24. Schwangerschaftswoche, mit einem Lebensalter zwischen 18 und 40 Jahren und mindestens 18 Zähnen. Ausschlusskriterien bildeten das Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft, eines Diabetes, Alkohol- und Drogenabusus, einer HIV-Infektion und einer Indikation zur Antibiotikaeinnahme vor invasiven Eingriffen. Die parodontologische Untersuchung fand ca. in der 20. Schwangerschaftswoche statt. Sie umfasste eine Untersuchung des gesamten Gebisses mit Erhebung der Sondierungstiefen, des klinischen Attachmentlevels, des Plaque Index und des Blutungsindex. Als Parodontitis galt das Vorliegen einer PD ≥ 4 mm an mindestens vier Zähnen an mindestens einer Stelle und eines CAL ≥ 3 mm an derselben Stelle. In 6,6 % kam es zu einer Frühgeburt, 6,9 % waren untergewichtig und 3,3 % waren untergewichtige Frühgeborene. Parodontitis lag in 26,1 % der Kohorte vor. In der für potentielle Confounder bereinigten Berechnung zeigte sich ein statistisch milder signifikanter Zusammenhang zwischen einer Frühgeburt und dem Vorliegen einer Parodontitis. Für untergewichtige Neugeborene oder untergewichtige Frühgeborene zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Agueda et al., 2008b).

Saddki et al. führten eine prospektive Kohortenstudie mit 472 Teilnehmerinnen in Malaysia durch zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen einer Parodontitis und eines niedrigen Geburtsgewichtes. Diese wurden zufällig aus 1174 Schwangeren, für die die Ein- und Ausschlusskriterien zutrafen, ausgewählt. Einschlusskriterium war das Vorliegen einer Schwangerschaft im 2. Trimenon, Ausschlusskriterien waren Nikotinabusus, Diabetes, Risiko einer Präeklampsie, Alkoholkonsum, chronische Hypertonie und Mehrlingsschwangerschaften. Des Weiteren wurden Frauen mit einer bereits behandelten Parodontitis während der Schwangerschaft ausgeschlossen, sowie Frauen, die weniger als 20 Zähne hatten oder Antibiotika einnehmen mussten. Zusätzlich erfolgte der Ausschluss von Schwangeren, bei denen eine prophylaktische Antibiotikaeinnahme zur Untersuchung des Parodontalstatus nötig gewesen wäre. Dieser wurde zweimal von demselben Untersucher erhoben und umfasste die Untersuchung des gesamten Gebisses bis auf die dritten Molaren. Der klinische Attachmentlevel, die Sondierungstiefe und eine mögliche Blutung dabei wurden registriert. Eine Parodontitis lag vor, wenn mindestens vier Stellen einen CAL ≥ 4 mm mit einer PD von ≥ 3 mm und BOP aufwiesen. In der exponierten Gruppe kam es bei 14,2 % zur Entbindung eines

untergewichtigen Kindes, in der nicht-exponierten bei 3,3 %. Das relative Risiko für Schwangere mit Parodontitis ein untergewichtiges Kind zu entbinden lag 4,27fach höher (Saddki et al., 2008).

Die Ergebnisse dieser Studien sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (die beiden Studien von Vettore et al. 2008b und Micholwicz et al. 2009 sind dort nicht gelistet, da sie sich aus Studienkollektiven bereits durchgeführter Studien bedienen und damit eine andere Fragestellung untersuchen):

Studie	Studientyp	Teilnehmerinnen	Parodontitisdefinition	Ergebnis
Baskaradoss et al. 2011, Indien Journal of Periodontal Research	Fall-Kontroll-Studie	300, davon 200 Kontrollen, 100 Fälle (FG < 37 SSW); über 18 Jahre mit Einlingslebendgeburt	mindestens vier Zähne an mind. einer Stelle PD \geq 4 mm und CAL \geq 3 mm Unklares Untersuchungsvolumen, bis 48 h nach Entbindung	Fallgruppe 25 % Parodontitis, Kontrollgruppe 14,5 %. Risiko für FG bei Parodontitis fast 3fach erhöht; Parodontitis unabhängiger Risikofaktor für eine Frühgeburt
Mannem et al. 2011, Indien Contemporary Clinical Dentistry	Fall-Kontroll-Studie	104, davon 52 Kontrollen, 52 Fälle (FG < 37 SSW); ohne systemische Erkrankung	mindestens 4 Zähne an mind. einer Stelle PD \geq 4 mm und CAL \geq 3 mm Unklares Untersuchungsvolumen, binnen 3 Tagen nach Entbindung	Fallgruppe 86,4 % Parodontitis, Kontrollgruppe 3,8 %. „Auffällige Beziehung zwischen parodontaler Gesundheit und Schwangerschaftsdauer. Parodontitis könnte ein RF für eine FG sein.“
Calabrese et al. 2010, Italien The Journal of maternal-fetal & neonatal	Querschnittsstudie	120 mit Einlingschwangerschaft, natürliche Empfängnis, mind. 3 Vorsorgeuntersuchungen, normale Entwicklung	a) CAL \geq 3 mm an mind. 2 nicht nebeneinanderliegenden Zähnen b) CAL \geq 5 mm an mind. 30 % der vorhandenen	24 % Parodontitis nach Definition a), 3 % nach b) 17 % FG (< 37 SSW) 11 % LBW 9 % PLBW

Medicine		des Fötus, mindestens drei Zähne in jedem Quadranten, Blutgruppe 0, keine Medikamenteneinnahme	Zähne komplette Untersuchung zw. 21 + 31 SSW	Kein signifikanter Zusammenhang für das Vorliegen einer Parodontitis nach beiden Definitionen
Nabet et al. 2010, Frankreich Journal of Clinical Periodontology	Multizentrische Fall-Kontroll-Studie mit 1:1 Ratio	2112, davon 1094 Kontrollen, 1108 Fälle (FG zw. 22 und 36 + 6 SSW); über 18 Jahre, französisch sprechend	a) lokalisierte Parodontitis: PD \geq 4 mm + CAL \geq 3 mm oder nur eines von beiden oder PD \geq 4 mm und BOP an 2 - 3 Zähnen b) generalisierte Parodontitis: PD \geq 4 mm + CAL \geq 3 mm oder nur eines von beiden oder PD \geq 4 mm und BOP an \geq 4 Zähnen partielle Untersuchung an 84 Stellen 2 - 4 Tage nach Entbindung	Kontrollgruppe: 10,8 % lokalisierte Parodontitis, 10,8 % generalisierte Parodontitis. Fallgruppe: 11,6 % lokalisierte Parodontitis, 13,4 % generalisierte Parodontitis. FG in 4 Gruppen eingeteilt: Präeklampsie 18,1 % IUGR 9,2 % spontane FG oder früher vorzeitiger Blasensprung 56,5 % Andere 16,2 % Kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und allen Frühgeburten. Signifikanter Zusammenhang

				zwischen einer generalisierten Parodontitis und einer Frühgeburt durch eine Präeklampsie
Chan et al. 2010, Taiwan Journal of Periodontology	Kohortenstudie	268 Schwangere im 2. Trimester mit Einlingschwangerschaft	an zwei Stellen positiver BANA-Test Gingivitis: 2 Stellen BOP-positiv Unklares Untersuchungsvolumen im 2. + 3. Trimenon	7 % FG, davon 84,2 % BANA-positiv Für BANA-positiv im dritten Trimenon erhöhtes Risiko für FG
Ryu et al. 2010, Korea Journal of Periodontology	Gematchte Fall-Kontroll-Studie	172, davon 113 Kontrollen, 59 Fälle (PLBW)	Parodontitis: ≥ 2 Stellen CAL $\geq 3,5$ mm Gingivitis: ≥ 25 % der untersuchten Stellen BOP-positiv Mikrobiologische Untersuchung Komplette Untersuchung 2 bis 5 Tage nach Entbindung	Fallgruppe 40,7 % Parodontitis Kontrollgruppe 32,7 % Parodontitis und Gingivitis kein Risikofaktor für PLBW Scaling während dem Jahr vor der Schwangerschaft mit signifikant niedrigerem Risiko für PLBW P. gingivalis häufiger bei PLBW, jedoch statistisch nicht signifikant

<p>Rakoto-Alson et al. 2010, Madagaskar</p> <p>Journal of Periodontology</p>	<p>Kohortenstudie</p>	<p>204, zw. 18 und 38 Jahren und einem Gestationsalter von 20 - 34 Wochen</p>	<p>milde Parodontitis: CAL ≥ 4 mm + < 6 mm moderate Parodontitis: CAL ≥ 6 mm + < 8 mm schwere Parodontitis: CAL ≥ 8 mm</p> <p>an jeweils mind. 3 Stellen</p> <p>komplette Untersuchung im Mittel bei 27,4 SSW</p>	<p>20,6 % FG: 78,6 % Parodontitis 10,8 % LBW: 77,3 % Parodontitis 4,4 % PLBW: 77,8 % Parodontitis</p> <p>Parodontitis ist signifikant mit FG, LBW und PLBW assoziiert, Zunahme des Zusammenhanges mit Schwere der Parodontitis</p>
<p>Guimarães et al. 2010, Brasilien</p> <p>Journal of Periodontology</p>	<p>Querschnittsstudie</p>	<p>1207 Frauen direkt nach Entbindung eines Einlings zw. 14 und 46 Jahren:</p> <p>1) Kontrollgruppe: normale Schwangerschaftsdauer, 1046 (86,7 %);</p> <p>2) FG zw. 32 - 36 SSW, 146 (12,1 %)</p> <p>3) FG < 32 SSW, 15 (1,2 %)</p>	<p>a) mindestens vier Zähne an mind. einer Stelle PD ≥ 4 mm und CAL ≥ 3 mm</p> <p>b) mindestens eine Stelle PD und CAL von ≥ 4 mm</p> <p>komplette Untersuchung bis 48 h nach Entbindung</p>	<p>Parodontitis nach Def. a) in Gruppe 1: 39 %, Gruppe 2: 56,8 %, Gruppe 3: 46,7 %.</p> <p>Parodontitis nach Def. b) in Gruppe 1: 48,8 %, Gruppe 2: 68,5 %, Gruppe 3: 86,7 %.</p> <p>Parodontitis, Primipara und vorausgegangene FG mit erhöhtem FG-Risiko assoziiert</p>

<p>Cruz et al. 2009, Brasilien</p> <p>Community Dentistry and Oral Epidemiology</p>	<p>Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>548 Frauen mit vaginaler Entbindung, davon 384 Kontrollen und 164 Fälle (LBW < 2500 g)</p>	<p>mindestens vier Zähne an mind. einer Stelle PD \geq 4 mm und CAL \geq 3 mm + BOP</p> <p>Komplette Untersuchung zu unklarem Zeitpunkt</p>	<p>Fallgruppe 42,6 % Parodontitis Kontrollgruppe 29,95 %.</p> <p>Statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Parodontitis und niedrigem Geburtsgewicht bei gleichzeitigem niedrigem Bildungsstand der Mutter</p>
<p>Durand et al. 2009, USA</p> <p>Oral Diseases</p>	<p>Gematchte Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>107 Frauen zw. dem ersten Trimenon und 8 Wochen nach Entbindung, davon 34 Fälle (FG < 37 SSW) und 73 Kontrollen oder 24 Fälle (LBW < 2500 g) und 83 Kontrollen</p>	<p>Parodontitisdefinition unklar, partielle Untersuchung (2 Quadranten) zu unklaren Zeitpunkten vor + nach Entbindung</p> <p>Kariesbestimmung</p> <p>Mikrobiologische Untersuchung</p>	<p>kein statistisch signifikanter Zusammenhang zw. Parodontitis und Karies mit FG oder LBW.</p> <p>Für erniedrigte Lactobacilluspiegel im Speichel signifikanter Zusammenhang mit Frühgeburt</p>
<p>Losoonthorn et al. 2009, Thailand</p> <p>American Journal of Epidemiology</p>	<p>Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>934, davon 467 Kontrollen und 467 Fälle (FG < 37 SSW); Thai-Länderinnen mit Einlingsgeburt</p>	<p>leichte Parodontitis: CAL \geq 4 mm + PD \geq 4 mm an mind. 1 Zahn</p> <p>moderate Parodontitis: CAL \geq 5 mm + PD \geq 4 mm an mind. 2 nicht nebeneinanderliegenden</p>	<p>Fallgruppe 74,5 % Parodontitis (49,3 % mild, 18 % moderat, 7,3 % schwer)</p> <p>Kontrollgruppe 74,3 % Parodontitis (51,6 % mild, 15,8 % moderat, 6,9 % schwer)</p>

			<p>Zähnen</p> <p>schwere Parodontitis: CAL \geq 6 mm + PD \geq 4 mm an mind. 2 nicht nebeneinanderliegenden Zähnen</p> <p>komplette Untersuchung bis 48 h nach Entbindung</p>	<p>Kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen allen Schweregraden der Parodontitis und einer Frühgeburt.</p> <p>Für schwere Parodontitis Risiko für FG um 7 % erhöht (statistisch nicht signifikant)</p>
<p>Srinivas et al. 2009, USA</p> <p>American Journal of Obstetrics and Gynecology</p>	<p>Multizentrische Kohortenstudie</p>	<p>786 Schwangere zw. 6 + 20 SSW, davon 311 Exponierte (Parodontitis+, davon 90 % Afro-Amerikanerinnen) und 475 Nicht-Exponierte</p>	<p>CAL \geq 3 mm an mind. 3 Zähnen</p> <p>Komplette Untersuchung zw. 6 + 20 SSW</p>	<p>Exponierte mit spontaner FG < 37 SSW: 9,6 %, Nicht-Exponierte: 11,2 %.</p> <p>Exponierte mit spontaner FG < 35 SSW: 7,1 %, Nicht-Exponierte: 7,2 %.</p> <p>Kein statistisch signifikanter Zusammenhang einer Parodontitis mit den 4 Endpunkten (Präeklampsie, Frühgeburt, fetale Wachstumsrestriktion, perinataler Tod)</p>
<p>Khader et al. 2009, Nordjordanien</p>	<p>Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>586, davon 438 Kontrollen und 148 Fälle</p>	<p>Unklar</p> <p>Komplette Untersuchung</p>	<p>Ausmaß und Schwere der Parodontitis korrelieren mit erhöhten</p>

Archives of Gynecology and Obstetrics		(LBW < 2500 g + mind. 1 aus: FG < 37 SSW, vorzeitige Wehentätigkeit oder früher vorzeitiger Blausprung in den letzten 24 h)	zu unklarem Zeitpunkt nach Entbindung	OR für PLBW (2,04; 2,21)
Marakoglu et al. 2008, Türkei Yonsei Medical Journal	Fall-Kontroll-Studie	48, davon 20 Fälle (PLBW: < 2500 g + < 37 SSW)	PD ≥ 4 mm an mind. 3 Stellen + BOP+ und im Röntgen gesicherter Alveolarknochenverlust Komplette Untersuchung „früh nach Entbindung“	Parodontitis vervierfacht fast das Risiko für PLBW (unadj. OR 3,6)
Pitiphat et al. 2008, Thailand Community Dentistry and Oral Epidemiology	Unklar (Querschnittstudie?)	1635 Frauen mit Lebendgeburt und beantwortetem zahnmed. Fragebogen im zweiten Trimenon der Schwangerschaft	Selbst berichtet, z.T. Vgl. mit Röntgen-Panoramaaufnahmen des Gebisses	3,7 % mit Parodontitis, davon 16,1 % mit FG/LBW. Übrige mit 10,8 % FG/LBW 2fach erhöhtes Risiko für FG/LBW bei Parodontitisinfektion (adj. OR 2,26)
Mobeen et al. 2008, Pakistan	Kohortenstudie	1037 Schwangere zw. 20 + 26 SSW	a) PD ≥ 3 mm an mind. 3 Zähnen b) CAL ≥ 3 mm an mind.	a) 75,9 %, b) 87 %, c) 55,6 %, d) 60,2 %. Keine genauen Angaben zur

American Journal of Obstetrics and Gynecology			4 Zähnen, c) PI von 3 an mind. 4 Zähnen d) GI von 3 an mind.4 Zähnen Komplette Untersuchung zw. 20 + 26 SSW	Anzahl der Endpunkte Totgeburt, neo- u. perinataler Tod, FG < 32 SSW, FG < 37 SSW, LBW. Schwere der Parodontitis korreliert mit Ansteigen der Totgeburten, neo- und perinatalen Todesfälle, jedoch nicht mit FG oder LBW
Vettore et al. 2008, Brasilien Journal of Dental Research	Fall-Kontroll-Studie	542 Frauen über 30 Jahre nach Entbindung eines Einlings, davon 273 Kontrollen und 3 Fallgruppen: 96 LBW, 110 FG, 63 PLBW	15 verschiedene Definitionen Komplette Untersuchung binnen eines Tages nach Entbindung	Für alle 15 Definitionen hatten Frauen aller drei Fallgruppen eine geringer ausgeprägte Parodontitis als diejenigen der Kontrollgruppe. Parodontitis kein Risikofaktor für FG, LBW oder PLBW
Agueda et al. 2008, Spanien Journal of Clinical Periodontology	Kohortenstudie	1296 Schwangere zw. 20 + 24 SSW mit Einlingsschwangerschaft; zw. 18 - 40 Jahren	mindestens vier Zähne an mind. einer Stelle PD \geq 4 mm und CAL \geq 3 mm Komplette Untersuchung, meist in der 20. SSW	Parodontitis 26,1 %. 6,6 % FG, 6,9 % LBW, 3,3 % PLBW. Statistisch milder signifikanter Zusammenhang zw. Parodontitis und FG (adj. OR 1,77), kein Zusammenhang zw. Parodontitis und LBW und PLBW

<p>Saddki et al. 2008, Malaysia</p> <p>Community Dentistry and Oral Epidemiology</p>	<p>Kohortenstudie</p>	<p>472 Frauen mit Einlingsschwangerschaft im 2. Trimenon, davon 232 Exponierte (Parodontitis+) und 240 Nicht-Exponierte</p>	<p>mind. 4 Stellen mit PD \geq 4 mm und CAL \geq 3 mm + BOP</p>	<p>Exponierte 14,2 % LBW Nicht-Exponierte 3,3 % LBW</p> <p>RR bei Schwangeren mit Parodontitis für LBW 4,27fach erhöht</p>
--	-----------------------	---	---	--

Tabelle 2: Beobachtungsstudien und deskriptive Studien

Abkürzungen: FG: Frühgeburt, LBW: low birth weight, PLBW: preterm low birth weight, SSW: Schwangerschaftswoche

CAL: clinical attachment level, PD: probing depth, BOP: bleeding-on-probing, GI: Gingiva Index, PI: Periodontal Index,

BANA: Benzoyl-DL-Arginine-Naphthylamide

OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, CI: Confidence Interval

3.2 Interventionsstudien

Offenbacher et al. führten in den USA eine randomisierte kontrollierte klinische Studie schwangerer Frauen mit Parodontitis durch. 1760 Frauen wurden in die Studie eingeschlossen, die sich zur pränatalen Kontrolle vorstellten und bei denen es möglich war, eine Behandlung der Parodontitis bis 23 + 6 Schwangerschaftswochen durchzuführen. Für eine Parodontitis mussten mindestens drei Stellen mit einem Attachmentverlust von mindestens 3 mm vorliegen. Die Behandlung fand bis zu viermal statt, im Mittel jedoch nur 1,3-mal, und bestand aus sub- und supragingivalem Scaling und Root planing. In der behandelten Gruppe kam es in 13,1 % der Fälle zu einer Frühgeburt, in der Kontrollgruppe in 11,5 %. Die Parodontitistherapie wirkte sich nicht auf das Gestationsalter, Geburtsgewicht oder die neonatale Morbidität aus (Offenbacher et al., 2009).

Radnai et al. führten zwischen Januar 2006 und Dezember 2007 in Ungarn eine randomisierte klinische Studie mit 83 Teilnehmerinnen durch, von denen 41 in die Interventionsgruppe und 42 in die Kontrollgruppe randomisiert wurden. Die Studienpopulation bestand aus Frauen, bei denen wegen einer drohenden Frühgeburt eine stationäre Behandlung erforderlich wurde. Schwangere mit systemischen Erkrankungen, Mehrlingsschwangerschaft, Frühgeburts- oder Abortanamnese wurden ausgeschlossen. Die Therapiegruppe wurde mit supra- und subgingivalem Scaling und Polieren im dritten Trimenon (ca. 32. SSW) behandelt. Die parodontologische Untersuchung erfolgte binnen zwei Tagen nach stationärer Aufnahme bei drohender Frühgeburt. Als Parodontitis galt das Vorliegen von einer Sondierungstiefe von ≥ 4 mm an mindestens einer Stelle und eines Blutungsindex von > 50 %. Als Ergebnis konstatieren die Autoren, dass in der Therapiegruppe das Geburtsgewicht (3079,0 g vs. 2602,4 g) und das Gestationsalter (37,5 SSW vs. 36,1 SSW) signifikant höher waren (Radnai et al., 2009).

Newnham et al. führten in Australien eine randomisierte kontrollierte klinische Studie mit der Frage durch, ob eine Parodontitistherapie im zweiten Trimenon eine Frühgeburt, eine fetale Wachstumsrestriktion oder Präeklampsie verhindern kann. 3737 Schwangere zwischen der 12. und 20. Schwangerschaftswoche wurden auf eine Parodontitis untersucht. Ausgeschlossen wurden Schwangere, die jünger als 16 Jahre waren, die einen Herzfehler hatten und eine Antibiotikaeinnahme vor der parodontologischen Untersuchung benötigt hätten. Außerdem wurden diejenigen ausgeschlossen, die bereits unter einer Parodontitistherapie standen oder die weniger als 20 Zähne hatten. Eine Sondierungstiefe von ≥ 4 mm an mindestens zwölf Stellen galt als das Vorliegen einer Parodontitis. 1078 Schwangere mit einer Parodontitis wurden zufällig in zwei

Gruppen eingeteilt: 538 in die Therapiegruppe, die ca. in der 20. SSW mit sub- und supragingivalem Scaling, Zahnsteinentfernung und Wurzelglättung behandelt wurden und 540 in der Kontrollgruppe, die sechs Wochen nach der Entbindung behandelt wurden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Endpunkte Frühgeburt, Geburtsgewicht und Präeklampsie. Die Autoren postulieren also, dass eine Parodontitistherapie keinen Benefit auf die untersuchten Schwangerschaftskomplikationen hat (Newnham et al., 2009).

Cruz et al. führten von November 2005 bis August 2007 eine nicht randomisierte Interventionsstudie in Brasilien durch. Daran nahmen 135 Schwangere ab der 16. Schwangerschaftswoche in der Therapiegruppe teil, deren Parodontitis mit Scaling und Wurzelglättung behandelt wurde. In der ersten Kontrollgruppe waren ebenfalls 135 Frauen ohne Parodontitis, in Kontrollgruppe 2 waren 53 Schwangere mit Parodontitis, die eine Behandlung ablehnten oder nicht zum ersten Behandlungstermin erschienen. Ausgeschlossen wurden Frauen mit einer Mehrlingsschwangerschaft und Frauen, deren Parodontitistherapie nicht erfolgreich war. Als Parodontitis wurde das Vorliegen einer Sondierungstiefe von mindestens 4 mm an mindestens einer Stelle an mindestens vier Zähnen und eines Attachmentverlustes von ≥ 3 mm sowie Blutung an der Sondierungsstelle definiert. Die Ergebnisse zeigten ein erniedrigtes Geburtsgewicht in 24,53 % der Fälle in der Gruppe der unbehandelten Parodontitis, 9,22 % in der Gruppe der behandelten Parodontitis und in der Gruppe ohne Parodontitis waren 13,1 % der Neugeborenen untergewichtig. Die Autoren folgern, dass sich eine Parodontitistherapie günstig auf das Geburtsgewicht auswirkt (Cruz et al., 2010).

Macones et al. führten eine multizentrische, randomisierte klinische Studie in den USA durch, in der 3563 schwangere Frauen zwischen der 6. und 20. Schwangerschaftswoche hinsichtlich einer Parodontitis untersucht wurden. Die Prävalenz betrug 50 %, so dass 1785 Frauen in die Studie eingeschlossen wurden. Ausgeschlossen wurden Frauen mit einer Parodontitisbehandlung während der Schwangerschaft, einer Antibiotikaeinnahme in den letzten zwei Wochen, mit einer Mehrlingschwangerschaft und einem bekannten Mitralklappenprolaps. Als Parodontitis galt das Vorliegen eines Attachmentverlustes ≥ 3 mm an mindestens drei Zähnen. Eine moderate bis schwere Parodontitis lag bei einem CAL ≥ 5 mm an mindestens drei Zähnen vor. Es wurden zwei zufällig ausgesuchte Quadranten untersucht. In der Behandlungsgruppe wurden ein Scaling und eine Wurzelglättung im Mittel in der 17. Schwangerschaftswoche durchgeführt, in der Kontrollgruppe wurde eine oberflächliche Zahnreinigung durchgeführt. Untersucht wurde der Unterschied der beiden Gruppen bezüglich einer Frühgeburt unter 35 Wochen, unter 37 Wochen, eines niedrigen Geburtsgewichtes unter 2500 g und eines sehr niedrigen Geburtsgewichtes unter 1500 g. Die Autoren kommen

zu dem Ergebnis, dass bezüglich dieser Endpunkte kein Unterschied zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe besteht und eine Behandlung einer Parodontitis somit keinen Benefit erzielt (Macones et al., 2010).

Oliveira et al. kommen in ihrer randomisierten kontrollierten Studie zu dem Ergebnis, dass sich eine nicht-chirurgische Behandlung der Parodontitis während der zweiten Gestationshälfte nicht auf die Gestationsdauer oder das Geburtsgewicht auswirkt. Eingeschlossen wurden 246 Schwangere mit einer Parodontitis, einem Lebensalter zwischen 18 und 35 Jahren, einer Einlingsschwangerschaft zwischen 12 und 20 Schwangerschaftswochen und mindestens 20 echten Zähnen. Ausgeschlossen wurden Schwangere mit einer Infektion des Urogenitaltraktes, einer HIV-Infektion oder AIDS, chronischer arterieller Hypertonie, Diabetes, Nikotin-, Alkohol- oder Drogenkonsum sowie Frauen, bei denen eine prophylaktische Gabe von Antibiotika zur Parodontistherapie nötig gewesen wäre. Zusätzlich erfolgte der Ausschluss von Frauen, die Antibiotika, nicht-steroidale Entzündungshemmer oder Medikamente, die sich auf die Gingivaproliferation auswirkten, einnahmen, die antiseptische Mundspüllösungen verwendeten oder die gerade unter einer Parodontistherapie standen. Die Teilnehmerinnen wurden zufällig in eine Interventionsgruppe mit 122 Schwangeren und eine Kontrollgruppe mit 124 Schwangeren unterteilt. Letztlich konnten 225 Frauen, 113 in der Interventionsgruppe und 112 in der Kontrollgruppe, vollständig ausgewertet werden. Zur Diagnostik der Parodontitis fand eine Untersuchung des gesamten Gebisses statt und die Erhebung von CAL, PD und BOP. Eine Parodontitis lag vor, wenn mindestens vier Zähne an mindestens einer Stelle eine $PD \geq 4$ mm und einen $CAL \geq 3$ mm aufwiesen (Oliveira et al., 2010).

In der randomisierten Studie aus den USA von Jeffcoat et al. wird ein günstiger Effekt auf den Schwangerschaftsverlauf bei erfolgreicher Parodontistherapie beschrieben. Zwischen der Kontrollgruppe und der Therapiegruppe existiert allerdings kein Unterschied bezüglich der Inzidenz von Frühgeburten unter $35 + 0$ Schwangerschaftswochen. Die Studienpopulation stammt aus einer Hochrisikogruppe mit einem hohen Anteil Afro-Amerikanerinnen, die zu über 90 % noch nie einen Zahnarzt zur Zahnreinigung konsultierte. 162 Schwangere in der Kontrollgruppe standen 160 in der Interventionsgruppe gegenüber. Eingeschlossen wurden Schwangere zwischen der 6. und 20. Schwangerschaftswoche mit einer Parodontitis. Diese lag vor, wenn mindestens drei Stellen einen CAL von ≥ 4 mm aufwiesen. Ausgeschlossen wurde Frauen mit einer Parodontitisbehandlung im zurückliegenden Jahr, Antibiotikaeinnahme, Gebrauch antimikrobieller Mundspüllösungen, Notwendigkeit einer prophylaktischen Antibiotikaeinnahme oder Teilnahme in einer anderen Studie. Die Behandlung fand bis zum Ende

des ersten Trimenons statt und wurde 20 Wochen danach auf ihren Erfolg überprüft (Jeffcoat et al., 2011).

Eine Übersicht über die Interventionsstudien liefert Tabelle 3:

Studie	Studientyp	Teilnehmerinnen	Parodontitisdefiniton und -therapie	Ergebnis
<p>Jeffcoat et al. 2011, USA</p> <p>International Journal of Obstetrics and Gynaecology</p>	Randomisierte kontrollierte klinische Studie	322 Schwangere aus Hochrisikogruppe zw. 6 - 20 SSW mit Parodontitis, davon 162 in der Kontrollgruppe und 160 in der Interventionsgruppe	<p>CAL \geq 4 mm an mind. 3 Stellen.</p> <p>Komplette Untersuchung zw. 6 - 20 SSW.</p> <p>SRP im 1. Trimenon. Kontrolluntersuchung 20 Wochen nach 1. Untersuchung</p>	<p>Interventionsgruppe 45,6 % FG < 35 SSW; Kontrollgruppe 52,4 % FG < 35 SSW.</p> <p>Bei erfolgreich behandelter Parodontitis günstiger Effekt (OR 6,02, CI 2,57 - 14,03)</p> <p>SRP ist sicher</p>
<p>Oliveira et al. 2010, Brasilien</p> <p>Clinical Oral Investigations</p>	Randomisierte kontrollierte klinische Studie	225 Frauen zw. 18 - 35 Jahren mit Einlingschwangerschaft zw. 12 - 20 SSW und Parodontitis, davon 112 in der Kontrollgruppe und 113 in der Interventionsgruppe	<p>PD \geq 4 mm + CAL \geq 3 mm an mind. 1 Stelle an mind. 4 Zähnen.</p> <p>Komplette Untersuchung.</p> <p>Nicht-chirurgische Behandlung in der zweiten Gestationshälfte</p>	<p>Interventionsgruppe: 24 FG, 23 LBW, 31 FG/LBW Kontrollgruppe: 26 FG, 31 LBW, 31 FG/LBW.</p> <p>Keine signifikante Risikoreduktion durch nicht-chirurgische Therapie</p>
<p>Macones et al. 2010, USA</p>	Randomisierte kontrollierte klinische Studie	1785 Frauen mit Einlingschwangerschaft zw. 6 - 20 SSW, davon 379 in der Kontrollgruppe und 378 in der Interventions-	<p>CAL \geq 3 mm an mind. 3 Zähnen</p> <p>Moderate-schwere Parodontitis: CAL \geq 5 mm an mind. 3 Zähnen.</p>	<p>Interventionsgruppe: FG < 37 SSW: 16,2 %, LBW (< 2500 g): 13,5 %, indizierte FG: 5,6 %</p> <p>Kontrollgruppe: FG: 13 %, LBW: 9,8 %, indizierte FG</p>

<p>American Journal of Obstetrics and Gynecology</p>		<p>gruppe</p>	<p>Partielle Untersuchung. SRP ca. in der 17. SSW</p>	<p>2,8 %. Parodontitisbehandlung reduziert nicht das Risiko einer FG/LBW. Risiko für med. indizierte FG steige unter Behandlung (stat. nicht signifikant)</p>
<p>Cruz et al. 2010, Brasilien Pediatrics International</p>	<p>Nichtrandomisierte Interventionsstudie</p>	<p>323 Frauen mit Einlingschwangerschaft ab 16 SSW, davon eine Interventionsgruppe mit 135 Schwangeren und Parodontitis, 1. Kontrollgruppe mit 135 Schwangeren ohne Parodontitis, 2. Kontrollgruppe mit 53 Schwangeren und unbehandelter Parodontitis. Ausschluss bei nicht erfolgreicher Therapie.</p>	<p>PD \geq 4 mm + CAL \geq 3 mm an mind. 1 Stelle an mind. 4 Zähnen und BOP+ Unklares Untersuchungsvolumen zu unklarem Zeitpunkt. SRP + Fluorid in 4 Wochen, danach Prophylaxe alle 4 Wochen bis zum Ende der Schwangerschaft</p>	<p>Interventionsgruppe: 9,22 % LBW (< 2500 g) 1.Kontrollgruppe: 13,1 % LBW 2.Kontrollgruppe: 24,53 % LBW Erfolgreiche Parodontistherapie ist ein protektiver Faktor und wirkt sich positiv auf das Geburtsgewicht aus (adj. RR 0,4, CI: 0,18 - 0,85)</p>

<p>Newnham et al. 2010, Australien</p> <p>Obtetrics & Gynecology</p>	<p>Randomisierte kontrollierte klinische Studie</p>	<p>1078 Frauen mit Einlingschwangerschaft zw. 12 - 20 SSW und Parodontitis, davon 538 in der Interventionsgruppe und 540 in der Kontrollgruppe; über 16 Jahre</p>	<p>PD \geq 4 mm an mind. 12 Stellen. Komplette Untersuchung, Therapiebeginn mit SRP und Zahnsteinentfernung in der 20. SSW, 3 x Wdh., Abschlussuntersuchung in 28. SSW, bei nicht erfolgreicher Therapie Weiterbehandlung, erneut Kontrollen in SSW 32 + 36</p>	<p>Interventionsgruppe: FG 9,7 %, Geburtsgewicht 3410 g, Präeklampsie 3,4 %</p> <p>Kontrollgruppe: FG 9,3 %, Geburtsgewicht 3450 g, Präeklampsie 4,1 %</p> <p>Therapie verringert nicht FG, IUGR oder Präeklampsie</p> <p>Parodontitistherapie ist sicher.</p>
<p>Radnai et al. 2009, Ungarn</p> <p>Journal of Dental Research</p>	<p>Randomisierte kontrollierte klinische Studie</p>	<p>83 Frauen mit Einlingschwangerschaft, davon 41 in der Interventionsgruppe und 42 in der Kontrollgruppe</p>	<p>PD \geq 4 mm an mind. einer Stelle und 50 % BOP</p> <p>Unklares Untersuchungsvolumen zu unterschiedlichen Zeitpunkten, Therapie mit Scaling und fluoridhaltiger Politur im dritten Trimenon, meist 32. SSW</p>	<p>Interventionsgruppe: FG \leq 37 SSW 24,3 %, LBW < 2500 g 14,6 %</p> <p>Kontrollgruppe: FG 52,4 %, LBW 42,9 %</p> <p>Parodontitistherapie erhöht Chance auf Termingeburt um das 3,4fache und auf normales Geburtsgewicht um das 4,3fache</p>

<p>Offenbacher et al. 2009, USA</p> <p>Obstetrics & Gynecology</p>	<p>Randomisierte kontrollierte klinische Studie</p>	<p>1760 Frauen mit Einlingsschwangerschaft < 23 SSW, davon 882 in der Interventionsgruppe und 878 in der Kontrollgruppe</p>	<p>CAL \geq 3 mm an mind. 3 Stellen. Unklares Untersuchungsvolumen. SRP bis zur 23. SSW abgeschlossen, im Durchschnitt 1,3 Behandlungen</p>	<p>Interventionsgruppe: FG (< 37 SSW): 13,1 % Kontrollgruppe: 11,5 % Parodontitistherapie wie in diesem Protokoll reduziert nicht die Frühgeburtsinzidenzen. Allerdings Therapie zum Großteil nicht erfolgreich gewesen</p>
--	---	--	--	--

Tabelle 3: Interventionsstudien

Abkürzungen: FG: Frühgeburt, LBW: low birth weight, SSW: Schwangerschaftswoche

CAL: clinical attachment level, PD: probing depth, BOP: bleeding-on-probing, SRP: Scaling und Root Planning

RR: Relatives Risiko, CI: Confidence Interval

3.3 Reviews und Metaanalysen

In den Metaanalysen und Reviews werden Beobachtungsstudien und Interventionsstudien häufig gemeinsam betrachtet.

Der im Jahr 2008 veröffentlichte Review von Agueda et al. untersucht die bis dato veröffentlichten Interventionsstudien (Michell-Lewis et al. 2001, Lopez et al. 2002, Jeffcoat et al. 2003, Lopez et al. 2005, Michalowicz et al. 2006 und Offenbacher et al. 2006) und kommt zu dem Ergebnis, dass alle, bis auf die Veröffentlichung von Michalowicz et al., von einer Reduktion der Frühgeburten oder niedrigen Geburtsgewichte durch eine Parodontitistherapie sprechen, wenn auch nicht immer statistisch signifikant. Weiterhin tendieren Agueda et al. nach Betrachtung der bisher veröffentlichten Reviews und Metaanalysen (Madianos et al. 2001, Scannapieco et al. 2003, Khader et al. 2005, Xiong et al. 2005, Vettore et al. 2006, Vergnes and Sioux 2007) dazu, dass beim Vorliegen einer Parodontitis, ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt oder ein niedriges Geburtsgewicht vorliegen könne (Agueda et al., 2008a). Sacco et al. fassen in ihrem Review die Ergebnisse von 36 seit 1996 veröffentlichten Studien zusammen und kommen zu dem Ergebnis, dass nicht alle Daten die These unterstützen und dass weitere Studien zur Klärung des Zusammenhanges nötig sind (Sacco et al., 2008). Wimmer et al. konstatieren in ihrem umfassenden Review über die von 1996 - 2008 veröffentlichten Fall-Kontroll- und Kohortenstudien, systematischen Reviews und Metaanalysen sowie Interventionsstudien, dass es aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns, Probengrößen, Parodontitisdefinitionen etc. unmöglich sei, eine klare Schlussfolgerung zu ziehen. Wohl sehen sie aber eine Tendenz, dass bis dato keine Evidenz für einen Benefit der Parodontitistherapie auf ungünstige Schwangerschaftsverläufe existiere (Wimmer and Pihlstrom, 2008).

Dagegen kommt eine im Jahr 2009 veröffentlichte Metaanalyse von Polyzos et al. zu dem Ergebnis, dass eine Parodontitisbehandlung mit einer signifikant niedrigeren Frühgeburtsrate assoziiert ist. Grenzwertig signifikant seien auch weniger untergewichtige Neugeborene nach Parodontitistherapie. Es wurden sieben randomisierte Studien, die von 2002 bis 2007 veröffentlicht wurden, untersucht. Fogacci et al. kommen allerdings in ihrer 2010 veröffentlichten Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass eine Parodontitistherapie die Inzidenzen von Frühgeborenen und untergewichtigen Neugeborenen nicht senkt. Sie untersuchten zehn randomisierte kontrollierte Studien, die von 2002 bis 2010 veröffentlicht wurden und untersuchten darunter sechs der sieben Studien, auf

denen die Metaanalyse von Polyzos et al. basiert (Fogacci et al., 2010; Polyzos et al., 2009).

Matevosyan et al. kommen in ihrem Review mit Metaanalyse und 104 eingeschlossenen Studien zu dem Ergebnis, dass nach Adjustierung für die Confounder Alter, ethnische Zugehörigkeit, Parität und Intensivität der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen, eine Parodontitis einen unabhängigen Risikofaktor für eine Präeklampsie oder spontane vorzeitige Wehentätigkeit darstellt (Matevosyan, 2010). Han et al. konstatieren in ihrem Review, dass eine steigende Evidenz existiert, dass oralpathogene Keime mit ungünstigen Schwangerschaftsergebnissen assoziiert sind (Han, 2011).

Die beiden aktuellsten Metaanalysen stammen von Chambrone et al.. In ihrer ersten Veröffentlichung werden elf prospektive Kohortenstudien aus den Jahren 2001 - 2010 untersucht. Neun Studien arbeiten eine positive Assoziation zwischen einer Parodontitis und einer Frühgeburt und oder einem niedrigem Geburtsgewicht heraus. In ihrer Metaanalyse bestätigt sich dies mit signifikant erhöhten relativen Risiken (1,70 - 3,57). Gleichzeitig ergibt sich jedoch auch eine sehr hohe nicht zu erklärende Heterogenität zwischen den Studien (Chambrone et al., 2011a).

In der zweiten Veröffentlichung werden nur randomisierte kontrollierte klinische Studien von 2002-2011 untersucht. Zwei Drittel der Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine Parodontitistherapie die Frühgeburts- und niedrigen Geburtsgewichtinzidenzen senkt. Interessanterweise kann dies in den metaanalytischen Berechnungen nicht nachgewiesen werden (Chambrone et al., 2011b).

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Einen Überblick über die untersuchten Studien liefert Abbildung 3:

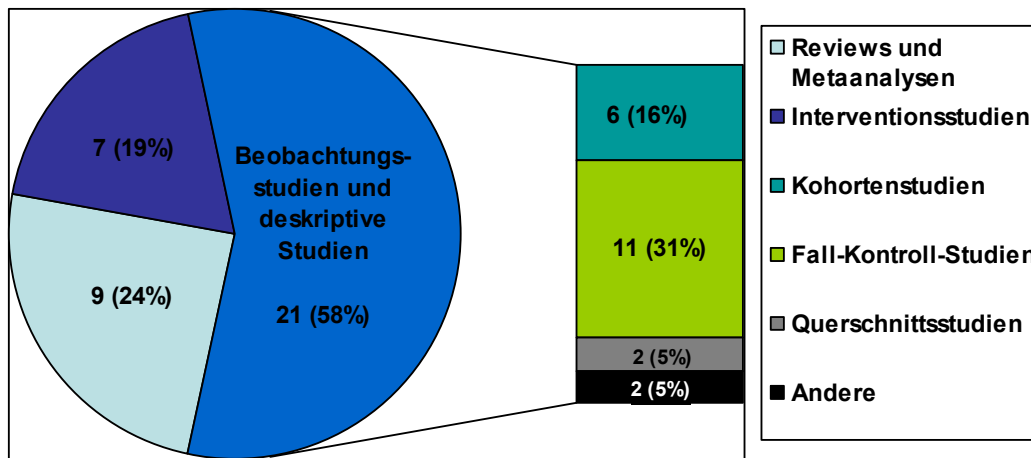


Abbildung 3: Verteilung der untersuchten Studien

Unter den hier betrachteten 21 Beobachtungsstudien und deskriptiven Studien befinden sich elf Fall-Kontroll-Studien, sechs Kohortenstudien, zwei Querschnittsstudien und zwei Studie unklaren Charakters. Insgesamt zehn der Studien weisen keinen Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und einer Frühgeburt und oder untergewichtigen Neu- oder Frühgeborenen auf, davon sind sechs Fall-Kontroll-Studien, eine Querschnittsstudie und zwei Kohortenstudien. Jedoch wird in einer dieser Studien ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und einer Präeklampsie nachgewiesen, und eine Studie spricht bei einer schweren Parodontitis von einer nicht signifikanten Zunahme von Frühgeburten. Einen weiteren Aspekt arbeiten Ryu et al. heraus: Eine Behandlung der Parodontitis vor der Schwangerschaft erwies sich als protektiver Faktor. Die restlichen elf Studien, darunter vier Kohortenstudien, sehen bei einer Parodontitiserkrankung Zusammenhänge verschiedener Kombinationen: dreimal ein Risiko für eine Frühgeburt, dreimal für eine Frühgeburt und LBW/PLBW, zweimal

für PLBW, zweimal für LBW und einmal für LBW in Verbindung mit niedrigem Bildungsstand der Mutter.

Von den sieben Interventionsstudien wurden sechs als randomisierte klinisch kontrollierte Studien (RCT) durchgeführt. Vier (Offenbacher et al., 2009, Newnham et al., 2009, Macones et al., 2010, Oliveira et al., 2010) können keinen Benefit einer Behandlung der Parodontitis auf den Schwangerschaftsverlauf im Sinne einer Reduktion von Frühgeburten und untergewichtigen Neu- oder Frühgeborenen nachweisen. Macones et al. sprechen gar von einem erhöhten Risiko medizinisch indizierter Frühgeburten aufgrund einer Parodontitistherapie während der Schwangerschaft. Zwei, von denen allerdings eine keine RCT ist (Cruz et al., 2010) und die andere über eine nur sehr kleine Studienpopulation verfügt (Radnai et al., 2009), können günstige Auswirkungen nachweisen. Die aktuellste Studie von Jeffcoat et al. kann einen Benefit nur bei erfolgreicher Therapie nachweisen. Interessanterweise ist festzustellen, dass sich eine Intervention in Risikopopulationen, wie bei Radnai et al. und Jeffcoat et al., günstig auf das Geburtsergebnis auswirkt.

In den insgesamt betrachteten 28 Studien werden, abgesehen von den unklaren und selbstberichteten Diagnosen, über 16 verschiedene Parodontitisdefinitionen verwendet.

Außerdem wurden neun Metaanalysen und Reviews untersucht, in denen meistens Beobachtungsstudien und Interventionstudien gemeinsam untersucht wurden. Sacco et al., Wimmer und Pihlstrom sowie Han möchten sich in ihren Endaussagen nicht festlegen und fordern weitere Studien zur Untersuchung der Zusammenhänge. Eine Studie sieht eine Parodontitis als einen unabhängigen Risikofaktor für eine Präeklampsie und vorzeitige Wehentätigkeit (Matevosyan, 2010), eine andere spricht von einer signifikanten Reduktion der Frühgeburten nach Parodontitistherapie (Polyzos et al., 2009), während eine sehr ähnliche Studie dies nicht belegt sieht (Fogacci et al., 2010). Die beiden aktuellsten Metaanalysen von Chambrone et al. untersuchen getrennt prospektive Kohortenstudien und randomisierte klinisch kontrollierte Studien. Bei der Untersuchung der Kohortenstudien können erhöhte relative Risiken für eine Frühgeburt bei einer mütterlichen Parodontitisinfektion berechnet werden, allerdings existiert eine große Heterogenität, sodass die Ergebnisse nur mit größter Vorsicht zu interpretieren sind. Die Metaanalyse der RCTs zeigt, dass zwei Drittel der eingeschlossenen Studien eine Reduktion der Frühgeburtsraten durch eine Parodontitistherapie sehen, dies kann aber in den metaanalytischen Berechnungen nicht mehr bestätigt werden.

4 Diskussion

1963 - 1966 publizierten Silness und Loe ihre Beobachtungen zu parodontalen Erkrankungen in der Schwangerschaft. In der erstveröffentlichten Arbeit bezüglich der Prävalenz und Ausprägung kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass alle untersuchten schwangeren Frauen Zeichen einer Zahnfleischentzündung zeigten und dass die Prävalenz und das Ausmaß der Zahnfleischerkrankungen bei den schwangeren Frauen signifikant höher waren als bei den Frauen post partum. In der folgenden Arbeit stellten die Autoren fest, dass sich Ausmaß und Qualität von Plaques in der Schwangerschaft und nach der Geburt nicht unterscheiden, die Korrelation einer Gingivitis mit Plaque nach der Geburt aber höher ist. Daher gehen die Autoren von einem zusätzlichen Faktor in der Schwangerschaft aus, der die Zahnfleischentzündung gemeinsam mit dem vorhandenen bakteriellen Biofilm triggert. Bestätigt wird diese Annahme durch die abschließende Veröffentlichung, in der gezeigt werden konnte, dass eine Schwangerschaftsgingivitis auch nach Entfernung der Plaques voranschreitet, sodass die Autoren diesen Prozess in der schwangerschaftsbedingt veränderten Stoffwechsellage begründet sehen (Loe and Silness, 1963; Silness and Loe, 1964, 1966). Diese Untersuchungen unterstreichen neben den bereits zuvor veröffentlichten Arbeiten zur Schwangerschaftsgingivitis die enge Beziehung zwischen oraler Gesundheit und Schwangerschaft. Bestätigt werden diese Beobachtungen in den folgenden Jahren durch mehrere Veröffentlichungen. So geht man mittlerweile von komplexen physiologischen und hormonellen Veränderungen während der Schwangerschaft aus, die die Physiologie der Mundhöhle und die Durchblutung des Zahnfleisches verändern. Zu beachten ist, dass eine Gingivitis nicht durch eine Schwangerschaft ausgelöst wird, eine vorbestehende Erkrankung jedoch verstärkt werden kann. Die Anzahl kariogener Bakterien im Speichel steigt in der Schwangerschaft höchstwahrscheinlich an und kann den Speichel-pH sowie die puffernden und antioxidativen Eigenschaften reduzieren. Dies kann zu erhöhten CRP-, PGE₂-, Interleukin- und TNF α -Spiegeln führen (Grant, 2008; Horton et al., 2008; Kumar and Samelson, 2009; Laine, 2002).

Ein bereits seit 1930 etablierter Aspekt dient dem hier betrachteten Zusammenhang als Grundlage: die „Focal infection Theory“, nach der Bakterien und ihre Produkte sich von lokalisierten Infektionen im Körper verteilen und Erkrankungen in anderen Organen oder systemische Erkrankungen hervorrufen können (Billings, 1930).

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, können Infektionen Auslöser von Frühgeburten sein, ihr Ursprung ist vielfältig. Nachdem 1994 erstmals im Tiermodell Zusammenhänge zwischen einer Parodontitis und Schwangerschaftskomplikationen erörtert wurden (Collins et al., 1994a; Collins et al., 1994b), postulierten Offenbacher et al. 1996 nach Durchführung einer Fall-Kontroll-Studie mit 124 Schwangeren und Frauen, die gerade entbunden hatten, einen positiven Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und einem ungünstigen Schwangerschaftsergebnis im Sinne einer Frühgeburt oder eines zu niedrigen Geburtsgewichtes. Schätzungen zufolge seien 18,2 % dieser Ereignisse auf eine Parodontitis zurückzuführen, womit die Parodontitis ein klinisch sehr wichtiger und zuvor nicht ausreichend beachteter Risikofaktor für eine Frühgeburt und untergewichtige Neugeborene wäre. In dieser Studie wurden gar weniger ungünstige Schwangerschaftsverläufe in den Zusammenhang mit Rauchen oder Alkoholkonsum gebracht (Offenbacher et al., 1996). Zwei Jahre später konnten sie nachweisen, dass vier mit Parodontitis assoziierte Bakterien bei Müttern mit untergewichtigen Neugeborenen und Frühgeborenen häufiger vorkommen als bei Müttern normalgewichtiger Kinder und Termingeburten (Offenbacher et al., 1998). Seither wurden zahlreiche Studien zum Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und Frühgeburtlichkeit und oder einem niedrigen Geburtsgewicht publiziert (Bassani et al., 2007; Boggess, 2005; Buduneli et al., 2005; Davenport et al., 2002; Davenport et al., 1998; Dortbudak et al., 2005; Goldenberg and Culhane, 2006; Jeffcoat et al., 2001a; Jeffcoat et al., 2001b; Khader and Ta'ani, 2005; Klebanoff and Searle, 2006; Lopez et al., 2002a; Lopez, 2005; Madianos et al., 2002; Madianos et al., 2001; Mumghamba and Manji, 2007; Offenbacher and Beck, 2001; Offenbacher et al., 2006a; Offenbacher et al., 2001; Pretorius et al., 2007; Scannapieco, 1998; Scannapieco et al., 2003; Toygar et al., 2007; Vettore et al., 2006). Zusammenfassend zeigt sich in den 2007 veröffentlichten Metaanalysen und Reviews eine Tendenz zu einem positiven Zusammenhang, die Autoren arbeiteten jedoch heraus, dass insbesondere die qualitativ besseren Studien keinen Zusammenhang zeigten und die Ergebnisse daher mit Vorsicht zu interpretieren sind (Clothier et al., 2007; Michalowicz and Durand, 2007; Vergnes and Sixou, 2007; Xiong et al., 2007). Die Ergebnisse der Studien bis 2007 bezüglich einer Parodontitistherapie während der Schwangerschaft sind ebenfalls uneinheitlich (Jeffcoat et al., 2003; Lopez et al., 2002b; Lopez, 2007; Michalowicz et al., 2006; Offenbacher et al., 2006b; Sadatmansouri et al., 2006; Tarannum and Faizuddin, 2007).

Die in dieser Arbeit untersuchten Veröffentlichungen seit 2008 liefern weiterhin kontroverse Ergebnisse. Allerdings sind die Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studien schwierig zu vergleichen, u.a. aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns, der un-

terschiedlichen Probengrößen und der unterschiedlichen klinischen Kriterien zur Definition der Parodontitis.

Baskaradoss et al. führten 2011 eine Fall-Kontroll-Studie mit ausreichend großer Studienteilnehmerinnenzahl durch und stellten eine Parodontitis als unabhängigen Risikofaktor für eine Frühgeburt heraus. Die Studie wurde in Indien in einer Studienpopulation mit sehr niedrigem sozioökonomischem Status durchgeführt, die somit eine Risikogruppe sowohl für Frühgeburt als auch Parodontitis darstellt. Außerdem finden sich in der Fallgruppe signifikant mehr Frauen mit einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie und mit signifikant weniger Vorsorgeuntersuchungen. Zusätzlich wiesen über 40 % der Studienteilnehmerinnen Zahnprobleme im zurückliegenden Jahr auf, aber nur 12,7 % suchten tatsächlich einen Zahnarzt auf. Dies spiegelt die schlechten mundhygienischen Voraussetzungen in dieser Studie wider und könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen (Baskaradoss et al., 2011). Mannem führte eine sehr kleine Fall-Kontroll-Studie ebenfalls in Indien durch, von der zu bezweifeln ist, dass die Größe für eine genügende Aussagekraft ausreicht. Die Berechnungen beruhen zum Teil nur auf univariaten Analysen, was keine ausreichende Bereinigung von Störvariablen zulässt. Die Verteilung der Parodontitis von 86,4 % in der Fallgruppe im Vergleich zu 3,8 % in der Kontrollgruppe erscheint zudem unrealistisch (Mannem and Chava, 2011).

Calabrese untersuchte in seiner Querschnittsstudie in Italien nur eine kleine Fallzahl mit 120 schwangeren Frauen und berücksichtigt eine vorausgegangene Frühgeburt nicht als Risikofaktor. Die Probengröße genügte nicht für aussagekräftige Ergebnisse und die Berechnungen der multivariaten Analyse sind nicht gezeigt. Der Zeitraum der zahnmedizinischen Untersuchung variierte über einen großen Zeitraum von der 16. bis zur 31. Schwangerschaftswoche. Außerdem lag nur bei 3 % der untersuchten Frauen eine Parodontitis ($CAL \geq 5$ mm an mind. 30 % der Zähne) vor, sodass im Prinzip gar keine valide Aussage getroffen werden konnte (Calabrese et al., 2010).

Nabet et al. untersuchten über drei Jahre in einer Fall-Kontroll-Studie über 2000 Frauen, evaluierten aber nur im letzten Jahr Gründe für einen Nichteinschluss in die Studie, u.a. medizinische Gründe, was bedeutet, dass eventuell Frauen mit höherem Parodontitisraten nicht eingeschlossen wurden. Am häufigsten war jedoch kein Untersucher vorhanden. Außerdem fand keine Untersuchung des gesamten Gebisses statt, sondern nur eine Untersuchung an 84 Stellen, was jedoch laut Beck das geringste Unterschätzungsrisiko birgt (Beck et al., 2006). Diese beiden Nachteile können zum Powerverlust der Studie geführt haben. Des Weiteren sind die beiden Gruppen sehr inhomogen. So kommen in der Fallgruppe die Eigenschaften, die zuvor als klassische Risikofaktoren für eine Frühgeburt genannt wurden, häufiger vor und eine Frühgeburtsanam-

nese wird ebenfalls wieder nicht als einer der Hauptrisikofaktoren berücksichtigt. Ziel der Studie sei gewesen, einen Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und einer Frühgeburt nach den Gründen (spontane FG und PROM, IUGR, Präeklampsie, andere) zu analysieren. Es wurde eine Einteilung in vier Hauptgruppen vorgenommen, spontane Frühgeburten und früher vorzeitiger Blasensprung, die nicht weiter auf Ursachen untersucht wurden, sowie intrauterine Wachstumsrestriktion, Präeklampsie und andere. Diese letzte Gruppe wurde nicht weiter spezifiziert. Unklar ist weiterhin, was der Unterschied zwischen spontanen Frühgeburten und einem frühen vorzeitigen Blasensprung ist. Definitionsgemäß werden spontane Frühgeburten durch frühen vorzeitigen Blasensprung oder vorzeitige Wehentätigkeit ausgelöst. Für eine Präeklampsie wird hier angenommen, dass sie durch entzündetes Zahnfleisch aufgrund einer Parodontitis über eine CRP-Erhöhung, einer PGE₂- oder anderer Zytokinausschüttung ausgelöst werden kann. Dieser Mechanismus gilt aber für Infektionen im Allgemeinen und Infektionen stellen den Hauptgrund für spontane Frühgeburten dar. In der Veröffentlichung von Goldenberg 2008 zählt eine Parodontitis zu den Infektionen, die eine Frühgeburt auslösen können (Goldenberg et al., 2008). Nabet postuliert jedoch, dass nicht klar sei, ob eine Parodontitis eine spontane Frühgeburt oder einen frühen vorzeitigen Blasensprung über diesen Mechanismus auslösen kann. Ziel der Studie sei gewesen, einen Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und einer Frühgeburt nach den zuvor genannten Gründen zu analysieren. Ein signifikanter Zusammenhang bestehe zwischen einer Parodontitis und der Präeklampsie. In anderen Studien, z.B. von Guimares et al. 2010, stellt eine Präeklampsie ein Ausschlusskriterium dar. Desweiteren könnten Parodontitis und eine Präeklampsie gemeinsame Risikofaktoren haben, die eine Empfänglichkeit für inflammatorische Krankheiten bedingen. Außerdem ist zu bemängeln, dass formal ein statistischer Test der Subgruppe nur durchgeführt werden darf, wenn der Vergleich im Gesamtkollektiv $p < 0,05$ beträgt. Hier ist jedoch $p = 0,63$, somit liegt kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und allen Frühgeburtgruppen vor. Es hätte eine Bonferroni-Adjustierung durchgeführt werden müssen.

Chan führte mit nur 268 Teilnehmerinnen eine Studie unklaren Designs durch, für die 300 Probandinnen erforderlich gewesen wären, um eine 76 %ige Power zu erreichen. Selbst diese Zahl liegt noch unter der normalerweise geforderten 80 %igen Power. Zudem werden die ermittelten Daten nur unzureichend zur Verfügung gestellt, es fehlen die Daten der logistischen Regressionsanalyse. Gründe für eine Frühgeburt werden ebenfalls nicht aufgeführt und in der Frühgeburtgruppe waren signifikant mehr Frauen mit vorausgegangenen Frühgeburten oder untergewichtigen Neugeborenen. Des Weiteren wurden nur wenige Ausschlusskriterien definiert und keine Aussagen zu eventuellen Grunderkrankungen der Schwangeren gemacht. Der verwendete BANA-Test ist

klinisch nicht etabliert und beruht auf dem indirekten Nachweis parodontogener Erreger und spreche für das Vorliegen einer aktiven Parodontitis. Dies wird jedoch nicht durch etablierte Methoden überprüft. Vielmehr werden Gingivitisprävalenzen angegeben von 66 % im zweiten und 78 % im dritten Trimenon. Als signifikanter Prädiktor für eine Frühgeburt gilt neben dem positiven BANA-Test im dritten Trimenon auch der frühe vorzeitige Blasensprung, der eigentlich nicht als Risikofaktor, sondern als Ursache für eine spontane Frühgeburt gilt (Chan et al., 2010).

In der Fall-Kontroll-Studie von Ryu et al. mit nur 179 Probandinnen wird die Fallgruppe nicht eindeutig definiert. Es ist unklar, ob es sich um Frühgeburten mit niedrigem Geburtsgewicht handelt oder nur um Frühgeburten. In der Kontrollgruppe konnte festgestellt werden, dass sie insgesamt mehr für ihre Gesundheit tat. Alle Frauen dieser Studie wiesen ein eher hohes durchschnittliches Alter auf, in der Fallgruppe 31,66 Jahre, in der Kontrollgruppe 32,09 Jahre. Ältere Schwangere suchen eventuell eher ein Krankenhaus der Maximalversorgung auf, was zu einem Selektionsbias führen könnte. Der sozioökonomische Status, Alkoholkonsum und Rauchen während der Schwangerschaft wurden nicht untersucht. Außerdem handelt es sich um eine kleine Probandenzahl mit überproportional vielen Frühgeburten (30 %). Die Frühgeburtprävalenz in Korea lag 2003 jedoch nur bei 10%. Eine Diskrepanz liegt bei der BOP-Untersuchung und der Gingivitis-Definition vor: im Text liegt eine Gingivitis vor, wenn ≥ 25 % der untersuchten Stellen bluten, in der Tabelle 1 jedoch schon bei ≥ 15 %. Nur bei 22 bzw. 21 Frauen wurde eine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt, auch aufgrund fehlender finanzieller Mittel. Ein Unterschied konnte nur für *P. gingivalis* festgestellt werden: dieser Keim konnte nur bei untergewichtigen Neugeborenen nachgewiesen werden. *P. gingivalis* wurde bereits von Katz et al. in Plazenten von Frühgeburten vermehrt gefunden und in der Arbeit von Leon et al. in der Amnionflüssigkeit bei drohenden Frühgeburten (Katz et al., 2009; Leon et al., 2007). Heimonen et al. beschreiben ein signifikant erhöhtes Frühgeburtsrisiko bei multiplen oralen Infektionen. Eine Parodontitistherapie in der Schwangerschaft könnte bereits zu spät sein und könnte andere potentielle inflammatorische Quellen unbehandelt lassen (Heimonen et al., 2009). Dies würde zu dem Ergebnis dieser Studie passen, wo Scaling nur in den zwölf Monaten vor der Schwangerschaft einen signifikanten Unterschied zeigte. Abschließend ist zu erwähnen, dass die Untersuchung nur mit Koreanerinnen stattfand, eine Anwendbarkeit auf andere Ethnizitäten fehlt somit. Dies trifft im Prinzip jedoch auch auf andere Studien zu (Ryu et al., 2010).

Rakoto-Alson et al. finden in ihrer Kohortenstudie mit 204 schwarzhäutigen Frauen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Parodontitis und einer Frühgeburt. Diese Probandinnen unterliegen per se einem höheren Frühgeburts-

risiko. Eine Studienpopulation mit hohem Parodontitisanteil und hoher Frühgeburtsrate passt zum Design einer Kohortenstudie, auch wenn nicht klar ist, ob die betrachtete Zahl einer ausreichenden Power entspricht. Leider werden auch die absoluten p-Werte nicht aufgeführt, sondern nur „nicht signifikant“, wenn $p > 0,05$ (Rakoto-Alson et al., 2010).

Guimarães führte mit derselben Studienpopulation wie Siquera et al. 2002 eine Querschnittsstudie durch und fand einen positiven Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Parodontitis nach zwei verschiedenen Parodontitisdefinitionen und einer Frühgeburt. Allerdings dienen Querschnittsstudien eigentlich nur zur Generierung von Hypothesen und nicht zur Überprüfung solcher (Evidence-based Public Health, Bundesamt für Gesundheit). Mit der verwendeten Parodontitisdefinition (vier oder mehr Zähne mit einer oder mehr Stellen, an denen eine Sondierungstiefe von ≥ 4 mm und ein CAL ≥ 3 mm vorliegt) kommen aber auch zwei andere Studien zu einem positiven Zusammenhang, nämlich Lopez 2002 und Siquera 2007 (Guimarães et al., 2010; Lopez et al., 2002a; Siqueira et al., 2007).

In der Fall-Kontroll-Studie von Cruz et al. mit 548 Teilnehmerinnen findet sich ebenfalls ein positiver Zusammenhang. Allerdings fehlt der strukturell schwachen Studie die Transparenz: Daten werden nicht dargestellt und die Berechnungen der Confounderadjustierungen sind nicht klar. Angaben über die Schwangerschaftswoche fehlen, es erfolgt lediglich eine Unterteilung in niedriges Geburtsgewicht und kein niedriges Geburtsgewicht. Informationen über vorausgegangene Schwangerschaften, den sozioökonomischen Status und BMI fehlen zudem. Außerdem ist ersichtlich, dass in der Fallgruppe signifikant mehr Frauen rauchen und trinken, worauf von den Autoren nicht eingegangen wurde und die Ausschlusskriterien wurden nur unzureichend definiert (Cruz et al., 2009).

Michalowicz et al. untersuchten Daten ihrer klinischen Studie aus dem Jahr 2006, die nicht dafür ausgelegt war, einen neuen Ansatz zu untersuchen. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass die Zunahme des Ausmaßes einer Parodontitis nicht das Risiko für eine Frühgeburt oder ein niedriges Geburtsgewicht erhöht. Im Studienkollektiv von 800 Frauen kommt es aber nur bei 75 zu einer Frühgeburt und die Prävalenz einer schweren Parodontitis ist sehr niedrig (Michalowicz et al., 2009).

Durand benutzte mit 107 Teilnehmerinnen nur eine sehr kleine Studienzahl und findet keinen Zusammenhang. Die Parodontitisdefinition lässt er unklar und führt nur eine sehr partielle Gebissuntersuchung durch. Zusätzlich findet die Untersuchung während oder nach der Schwangerschaft statt, sodass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse bezüglich einer Parodontitis schlecht ist (Durand et al., 2009).

Lohsoonthorn berechnet in seiner Fall-Kontroll-Studie nur sehr wenige Confounder. Generell gilt der Fall-Kontroll-Studien-Nachteil: Kontrollen wurden auf parodontologische Parameter untersucht zu einer Zeit in der sie nicht mehr dem Risiko einer Frühgeburt unterliegen. Der Vergleich von parodontalen Parametern bei Frauen, die vorzeitig entbinden mit denselben Parametern am Termin erhoben, kann einen potentiellen Bias produzieren, wenn sich parodontale Parameter während des letzten Schwangerschaftstrimenons schnell ändern (Lohsoonthorn et al., 2009).

Srinivas et al. untersuchten in ihrer multizentrischen prospektiven Kohortenstudie 786 Frauen und berücksichtigten sehr viele Störfaktoren. 90 % der Schwangeren mit einer Parodontitis waren Afro-Amerikanerinnen. Allerdings ließ sich keine Assoziation mit den Endpunkten der Studie feststellen, zu denen auch hier die Präeklampsie gehört. Vielmehr könnte eine Parodontitis ein Hinweis auf das Vorhandensein anderer Faktoren sein, die mit einem ungünstigen Schwangerschaftsverlauf assoziiert sind, wie beispielsweise ein niedriger sozioökonomischer Status, kein ausreichender Zugang zu Gesundheitsversorgung, negative Umwelteinflüsse und schlechter Ernährungsstatus. Ein weiterer Bias, der prinzipiell auch bei anderen Studien vorliegen kann, ist der Non-differential Selection Bias, nachdem eher gesündere Patientinnen bei einer Studie mitmachen und das Ergebnis somit schwerer auf die Allgemeinbevölkerung anwendbar machen (Srinivas et al., 2009).

In der strukturell schwachen Fall-Kontroll-Studie von Khader et al. unter jordanischen Frauen findet sich hingegen wieder ein positiver Zusammenhang. Für die Studienteilnehmerinnen wird einfach postuliert, dass sie keinen Alkohol trinken, nicht rauchen und nur einen Sexualpartner haben: „Die Mehrheit der jordanischen Frauen sind Nichtraucher, trinken keinen Alkohol und haben nur einen Sexualpartner ihr ganzes Leben lang“. Außerdem ist die Parodontitis nicht eindeutig definiert und die Verteilung in den beiden Gruppen bleibt unklar. Ebenso ist der Erhebungszeitraum unklar und ob die Teilnehmerinnenzahl für eine ausreichende Aussagekraft der Studie genügt (Khader et al., 2009).

Die von Marakoglu durchgeführte Fall-Kontroll-Studie ist mit 48 Teilnehmerinnen viel zu klein und die erhobenen soziodemographischen, geburtshilflichen und lebensstilbezogenen Daten werden nicht aufgeführt, sodass keine Verteilung in den Gruppen ersichtlich ist. Des Weiteren werden nur unadjustierte Odds Ratios aufgeführt. Zudem ist der Zeitpunkt der zahnmedizinischen Untersuchung nicht klar definiert. Abschließend fällt auf, dass die Zahlen 2003 erhoben worden sind, die Veröffentlichung aber erst 2008 im Yonsei Medical Journal stattfand, ein Paper mit einem sehr niedrigem Impact Factor (~ 0,12). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine Parodontitis das Risiko für ein untergewichtiges Neugeborenes fast vervierfacht (Marakoglu et al., 2008).

Auffällig in der Studie von Pitiphat et al. ist die Parodontitisdefinition: das Vorliegen einer Parodontitis wurde angenommen, wenn die Frauen berichteten, dass ihr Zahnarzt ihnen gegenüber dies einmal erwähnte. Nur bei gut 20 % wurde ein Vergleich mit zuvor angefertigten Röntgenaufnahmen des Gebisses vorgenommen und nur 3,7 % berichteten, eine Parodontitis zu haben, was eine sehr niedrige Prävalenz bedeutet. Hinzu kommt, dass das Studiendesign unklar ist. Die Autoren sprechen von einer prospektiven Studie, bedienen sich jedoch eines Studienkollektives einer zuvor durchgeführten Kohortenstudie aus dem USA (Gillman et al., 2004) und schließen nur die Frauen mit Lebendgeburten ein. Es könnte sich vielmehr um eine Querschnittsstudie handeln oder allenfalls um eine retrospektive Kohortenstudie (Pitiphat et al., 2008).

Die in Pakistan durchgeführte Kohortenstudie von Mobeen weist im Vergleich zu den anderen Studien eine sehr unterschiedliche Studienpopulation auf, bestehend aus sehr armen Frauen mit einem sehr niedrigen Bildungsstand, sowie einem hohen Anteil an Totgeburten und neo- und perinatalen Todesfällen. Nur 58 % der Studienteilnehmerinnen benutzten überhaupt Zahnpasta zum Zähneputzen, der Rest traditionelle Mittel wie miswak (kleines Ästchen zur Zahnreinigung des *Salvadora persica* Baumes, www.wikipedia.org). Die Geburtsparameter wurden zudem auch erst binnen 48 h nach Geburt erhoben und nicht unmittelbar danach. Zudem wurden nur sehr wenige Confounder berechnet und adjustierte relative Risiken nur für Alter, Bildungsstatus und Beruf errechnet. Die Autoren vermuten, dass aufgrund der hohen perinatalen Mortalität in Pakistan die Parodontitis einen vergleichsweise geringeren Anteil an negativen Geburtsfolgen hat als in entwickelten Ländern. Es wurden keine Ausschlusskriterien definiert und eine vorausgegangene Frühgeburt wurde nicht eruiert. Die Daten werden zum Teil nur unzureichend gezeigt, z.B. werden diejenigen für den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Parodontitis und einer Frühgeburt und niedrigem Geburtsgewicht nicht gezeigt. Außerdem sind einige Berechnungen und die Parodontitisabstufungen schwer nachvollziehbar. So bleibt unklar, ob nach der Adjustierung für Alter, Bildung und Beruf noch ein signifikanter Zusammenhang besteht oder ob die Studie nur einen Trend liefert (Mobeen et al., 2008).

Vettore schloss in seiner Fall-Kontroll-Studie mit letztlich 542 Teilnehmerinnen zuvor 70 % der potentiellen Probandinnen aus, was sicherlich zu einem Selektionsbias geführt haben muss. So wurden u.a. Frauen, die Antibiotika einnahmen, ausgeschlossen. Daher fehlt in dieser Studie eventuell der Zusammenhang zwischen urogenitalen Infektionen und Frühgeburten, da urogenitale Infektionen der Hauptgrund für Antibiotikaeinnahme in der Schwangerschaft sind. Dies gilt aber auch für andere Studien, denn eine Antibiotikaeinnahme galt vielfach auch in anderen Studien als Ausschlusskriterium. Auf die Durchführung einer multivariaten Analyse wurde verzichtet, da alle Frauen mit

untergewichtigen Frühgeborenen eine niedrigere Parodontitisprävalenz als die Kontrollen aufwiesen. Damit sinkt aber die Aussagekraft der ohnehin nur mit einer 79 %igen Power angegebenen Studie weiter. Herausstellungsmerkmal dieser Studie ist die Verwendung von 15 Parodontitisdefinitionen und das Ergebnis, dass nach allen Definitionen eine Parodontitis in der Kontrollgruppe häufiger vorkommt als in den drei Fallgruppen (Vettore et al., 2008a).

Aus demselben Studienkollektiv wurde eine weitere Studie angeschlossen mit sehr kleinen Fallzahlen und nur zwei mikrobiologischen Proben pro Patientin, die auch keinen Zusammenhang liefern kann (Vettore et al., 2008b).

In der relativ großen und methodisch guten Kohortenstudie von Agueda et al. mit über 1000 Teilnehmerinnen liegt hingegen eine milde Assoziation zwischen einer Parodontitis und einer Frühgeburt vor, allerdings nicht für ein untergewichtiges Neu- oder Frühgeborenes (Agueda et al., 2008b).

Saddki et al. untersuchen in ihrer Kohortenstudie 232 Schwangere in der exponierten Gruppe und 240 Schwangere in der nicht-exponierten Gruppe. In der nicht-exponierten Gruppe waren signifikant mehr Frauen mit höherem Einkommen und Bildungsstand. Außerdem waren in der exponierten Gruppe signifikant mehr Schwangere mit inadäquater Gewichtszunahme im zweiten Trimenon, kürzerer Schwangerschaftsdauer und zurückliegender Entbindung eines Kindes mit zu niedrigem Geburtsgewicht. Nach Durchführung einer multiplen logistischen Regressionsanalyse seien aber eine Parodontitis und ein niedriges Bildungsniveau mit einem erniedrigten Geburtsgewicht assoziiert. Die Daten sind allerdings nur unvollständig gezeigt. Unklar ist außerdem, wie die Autoren den Zusammenhang mit einer Frühgeburt werten oder ob er nicht signifikant war, denn von 41 untergewichtigen Neugeborenen waren 19 Frühgeborene, wovon 18 in der Parodontitisgruppe geboren wurden (Saddki et al., 2008).

Großer Vorteil der Therapiestudien ist die Möglichkeit, randomisierte kontrollierte klinische Studien durchführen zu können und somit ein höheres Evidenzlevel zu erreichen. Radnai et al. führten in einer Hochrisikogruppe mit nur 83 Schwangeren eine randomisierte klinische Studie durch, die einen eindeutigen Benefit zeigte (Radnai et al., 2009). Dieselben Daten wurden kurz darauf von Novak et al. in einer anderen Zeitschrift publiziert (Novak et al., 2009). Aufgrund der kleinen Studienpopulation müssen die Ergebnisse aber kritisch betrachtet werden. Als Reaktion auf das Ergebnis der Studie wurde in der geburtshilflichen Abteilung des Universitätskrankenhauses von Szeged jedoch eine spezielle zahnmedizinische Abteilung etabliert, die Untersuchungen und Therapieempfehlungen bei drohender Frühgeburt erbringt.

Im Gegensatz dazu gelingt es Offenbacher nicht, in seiner randomisierten kontrollierten klinischen Studie einen signifikanten Unterschied zwischen der behandelten Gruppe und der unbehandelten Gruppe herauszustellen. Allerdings konstatiert er auch, dass die Parodontitistherapie so, wie sie hier durchgeführt wurde (Scaling und Root Planning bis zur 23. SSW, meistens nur einmal) in den meisten Fällen nicht erfolgreich gewesen war (Offenbacher et al., 2009).

Ebenfalls keinen Benefit auf die verschiedenen Endpunkte Frühgeburt, Geburtsgewicht und Präeklampsie weist die randomisierte Studie mit 1078 Schwangeren von Newnham et al. nach, die sich auch auf Evidenzlevel Ib bewegt (Newnham et al., 2009).

Cruz et al. wiederum können in ihrer methodisch schwächeren Studie wieder einen positiven Zusammenhang nachweisen. Es handelt sich hier jedoch nicht um eine randomisierte Studie. Außerdem sind die Studiengruppen sehr unterschiedlich, denn die an Parodontitis erkrankten Frauen waren älter und in der unbehandelten Gruppe waren signifikant mehr Frauen mit einer Frühgeburtsanamnese (Cruz et al., 2010).

Die multizentrische, randomisierte klinische Studie von Macones et al., die in den USA durchgeführt wurde, findet hingegen wieder keine Verbesserung des Geburtsoutcomes durch eine Parodontitistherapie, allerdings wurde hier nur eine partielle Munduntersuchung durchgeführt. Überraschenderweise finden die Autoren sogar ein erhöhtes Risiko einer medizinisch indizierten Frühgeburt in der Interventionsgruppe, insbesondere bei Frauen, die bereits eine Frühgeburt hatten. Obwohl sie diesen besonderen Fall eventuell einem Fehler 1. Grades zuordnen, sollte er in weiteren Studien untersucht werden (Macones et al., 2010).

Oliveira et al. können ebenfalls keinen Benefit einer Parodontitisbehandlung feststellen. In dieser Studie aus Brasilien fällt jedoch auf, dass die Studienpopulation aus einer Schicht mit niedrigem sozioökonomischem Status kommt und in der Interventionsgruppe der parodontale Status zu Beginn schlechter ist, als in der Kontrollgruppe. Eine Verbesserung des parodontalen Status nach der Therapie wird nachgewiesen, jedoch ohne Auswirkung auf den Schwangerschaftsverlauf. Methodisch fällt auf, dass die Randomisierung unklar ist und die Parodontitistherapie nur als "nicht-chirurgisch" definiert wird (Oliveira et al., 2010).

Jeffcoat et al. überprüfen den Erfolg der Parodontitistherapie und stellen fest, dass nur eine erfolgreiche Therapie das Risiko für einer Frühgeburt unter 35 Schwangerschaftswochen senkt. Hier wurde allerdings ein anderer Endpunkt gewählt, eine Frühgeburt unter 35 Schwangerschaftswochen im Gegensatz zu den üblicherweise verwendeten 37 Schwangerschaftswochen. Außerdem wurde ein niedriges Geburtsgewicht nicht berücksichtigt. Zusätzlich wurde die Studie in einer Hochrisikogruppe

durchgeführt (Jeffcoat et al., 2011). Dies macht die Arbeit mit anderen Ergebnissen schwer vergleichbar.

Für die Reviews und Metaanalysen gilt, dass inadäquat gemischte Daten aus retrospektiven und prospektiven Daten eine Schwierigkeit in der Bewertung der Ergebnisse darstellen.

Die beiden im Jahr 2008 veröffentlichten Reviews kommen entsprechend der bereits inhomogenen Ergebnisse der oben aufgeführten Einzelarbeiten zu keinem eindeutigen Trend. Interessanterweise unterstützen fünf der von Agueda et al. untersuchten Interventionsstudien die Hypothese, dass eine Parodontitis zu einem ungünstigen Schwangerschaftsverlauf führen kann. Die miteingeschlossene Studie von Michalowicz et al. 2006, die keinen Zusammenhang nachweisen kann, sei allerdings methodisch von so hoher Qualität, dass sie die Ergebnisse der anderen in Frage stelle (Agueda et al., 2008a).

Sacco et al. betrachteten recht unkritisch 36 Studien, die seit der Pionierstudie von Offenbacher aus dem Jahr 1996 veröffentlicht worden sind (Sacco et al., 2008). Eine Bewertung der Studien in qualitativ hochwertig und schlechter konzipierte Studien findet nicht statt, sodass die Aussage, dass eventuell ein Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und ungünstigen Schwangerschaftsverläufen existiert, der durch bessere Studien bestätigt werden muss, keinen großen Fortschritt darstellt.

Wimmer et al. stellen interessanterweise als wichtigstes Ergebnis ihrer Arbeit fest, dass Zahnärzte Schwangeren mehr Aufmerksamkeit widmen sollten und dass eine Behandlung der Parodontitis in der Schwangerschaft ungefährlich und effektiv in der Verbesserung der Mundgesundheit sei (Wimmer and Pihlstrom, 2008).

Der Ende 2010 erschienene Review von Matevosyan untersucht insgesamt 104 Studien unterschiedlichsten Studiendesigns, die zwischen 1998 und 2010 veröffentlicht wurden. Zusätzlich wird eine Metaanalyse mit 992 Studienteilnehmerinnen aus Level I und II-1-Studien durchgeführt. Allerdings werden hier auch Daten aus Fall-Kontroll-Studien mit eingerechnet; für Fall-Kontroll-Studien gelten im Allgemeinen niedrigere Evidenzlevel (IIIb). Eine Metaanalyse mit Daten aus verschiedenen Studiendesigns sollte jedoch eher nicht durchgeführt werden, da die Ergebnisse schwer zu verwerten sind. Hier wird zudem ein neuer Begriff, der „orale Entzündungsscore“ (OIS, oral inflammation score) eingeführt mit einem Level von 0 - 2, der sich aus klinischen und labortechnisch erhobenen Parametern zusammensetzt. Leider wird dies jedoch nicht genauer erläutert, die Autoren kommen jedoch zu dem Schluss, dass ein hoher Entzündungsscore mit einer Frühgeburt assoziiert ist (OR 2,27). Zudem sieht der Großteil der 104 untersuchten Studien ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen ei-

ner Parodontitis und ungünstigen Schwangerschaftsverläufen. Allerdings sind nur 8 % der Studien randomisierte Studien, den größten Anteil haben die methodisch schwächeren Fall-Kontroll-Studien (37,6 %). Die Aufarbeitung nach geographischen Regionen kommt interessanterweise zu dem Ergebnis, dass in Südamerika die Frühgeburtsrate bei Schwangeren mit einer Parodontitis doppelt so hoch ist, wie die demographisch erhobenen Frühgeburtsraten. In Asien hingegen, einer Region mit einer ähnlich hohen Parodontitisprävalenz wie in Südamerika, sind die Frühgeburtsraten annähernd gleich (Matevosyan, 2010). Dies könnte ein Hinweis auf die Wichtigkeit genetischer Faktoren sein.

Der methodisch beste systematische Review mit Metaanalyse wurde 2011 von Chambrone veröffentlicht. Durch die Maßgabe, nur prospektive Kohortenstudien einzuschließen, erreicht er ein Evidenzlevel IIa. Bei Vorliegen einer Parodontitis werden signifikant erhöhte Risiken für eine Frühgeburt und oder ein zu niedriges Geburtsgewicht berechnet. Allerdings dürfen die Ergebnisse nicht unkritisch betrachtet werden, da die Autoren gleichzeitig auch eine große Heterogenität der Studien feststellen, für deren Ausmaß der Zufall alleine nicht verantwortlich sein kann und deren Ursachen nicht eruiert werden konnten. Als wahrscheinliche Fehlerquelle gelten nicht ausreichende Angaben in allen betrachteten Studien bezüglich der Probengrößenkalkulation, Umgang mit Störvariablen, Ausbildung und Überprüfung der Untersucher und deren Verblindung, Definition und Analyse des Parodontalstatus und der ungünstigen Schwangerschaftsverläufe (Chambrone et al., 2011a). Prinzipiell gilt die Durchführung einer Metaanalyse mit Studien großer Heterogenität als problematisch (Deutsches Cochrane Zentrum). Außerdem sollte in Reviews und Metaanalysen der Publikationsbias durch akribische Literaturrecherche so gering wie möglich gehalten werden (Bennett, 2003).

In den methodisch guten und neuesten Metaanalysen bezüglich der Interventionsstudien von Fogacci et al. und Chambrone et al. werden nur randomisierte kontrollierte Studien untersucht, die viele Confounder berücksichtigten. Die Aussagen dieser Studien liegen somit auf höchstem Evidenzlevel (Ia). Diese Metaanalysen können keine Reduktion von Frühgeburtsraten oder niedrigen Geburtsgewichten nach einer Behandlung der Parodontitis nachweisen, obwohl zwei Drittel der einzeln betrachteten Studien von einer Reduktion dieser ungünstigen Schwangerschaftsergebnisse ausgehen. Allerdings interpretieren die Autoren ihre Ergebnisse gegensätzlich: während Fogacci et al. eine Parodontitisbehandlung mit der Absicht, eine Frühgeburt oder die Geburt eines untergewichtigen Kindes zu verhindern, nicht empfehlen, raten Chambrone et al., dass Schwangere mit einer Parodontitis auf die Wichtigkeit parodontaler Gesundheit hingewiesen werden und eine entsprechende Behandlung erhalten sollen. Des Weiteren

schlagen sie vor, Untersuchungen des Parodontalstatus in die pränatale Routinediagnostik aufzunehmen (Fogacci et al., 2010; Chambrone et al., 2011b).

Han betrachtet in seinem Review nur wenige Interventionsstudien und kommt zu dem vagen Schluss, dass eine steigende Evidenz für die Assoziation oralpathogener Keime und einer Parodontitis mit ungünstigen Schwangerschaftsverläufen existiert. Die beiden randomisierten Studien von Newnham et al. und Michalowicz et al. kommen, wie oben dargestellt, zu keinem signifikanten Benefit der Parodontitisbehandlung in der Schwangerschaft. Allerdings arbeitet Han heraus, dass beide Studien eine statistisch nicht signifikante Reduktion von Totgeburten durch die Behandlung verzeichnen. In der Kombination der beiden Studien in einer Metaanalyse jedoch errechnet sich eine signifikante Reduktion (Han, 2011). Man kann also zu der Überlegung kommen, dass die zumeist betrachteten Endpunkte Frühgeburt, untergewichtige Neugeborene und untergewichtige Frühgeborene nicht ausreichen und um weitere unerwünschte Schwangerschaftsverläufe ergänzt werden müssten.

Auf der anderen Seite ist es jedoch schwierig, die Parodontitis als tatsächlich den Ausschlag gebenden Faktor zu isolieren und die beobachteten Effekte dieser Erkrankung zuzuordnen, insbesondere da die Schwangerschaftsverläufe multifaktorieller Natur sind (Goffinet, 2005). Viele soziale, medizinische, geburtshilfliche, umgebungs- und umweltbedingte, sowie genetische Faktoren sind mit unterschiedlichen Schwangerschaftsverläufen assoziiert, sodass sie die reine Assoziation zwischen einer Parodontitis und einer Frühgeburt beeinflussen oder unterdrücken (Bassani et al., 2007; Vettore et al., 2008; Lunardelli et al., 2005).

Frühgeburt und Parodontitis teilen sich wichtige Risikofaktoren wie Nikotinabusus, schwarze Hautfarbe und einen niedrigen sozioökonomischen Status. Zusätzliche Schwierigkeiten in der Interpretation der Ergebnisse entstehen dann beispielsweise auch, wenn in Studien der Raucherinnenanteil anteilmäßig erhöht ist.

Interessanterweise wurde ein positiver Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und ungünstigen Schwangerschaftsverläufen in Populationen mit hoher Frühgeburtinzidenz, hohem Anteil Afro-Amerikanerinnen oder ökonomisch Benachteiligter nachgewiesen. Diese Studien wurden hauptsächlich in den USA und Brasilien durchgeführt (Agueda et al., 2008a). Allerdings kann dies in der methodisch guten prospektiven Kohortenstudie von Srinivas et al. 2009 aus den USA mit einem hohen Anteil Afro-Amerikanerinnen nicht bestätigt werden (Srinivas et al., 2009). Die höchsten Raten von Frühgeburten unter Afro-Amerikanerinnen und Hispanics in den USA seien allerdings durch ein kurzes Zwischenschwangerschaftsintervall bedingt, arbeitete Rawlings bereits 1995 heraus (Rawlings et al., 1995). Studien, bei denen hingegen kein Zusam-

menhang gezeigt werden konnte, wurden bislang häufig in europäischen Ländern oder Kanada durchgeführt (Agueda et al., 2008a). Die hier untersuchten Studien, die keinen Zusammenhang nachweisen konnten, stammen aus Italien, Frankreich, Korea, Thailand und Pakistan, aber auch aus den USA und Brasilien. Grundsätzlich ist zu überlegen, ob sich eine Parodontitis in verschiedenen Populationen anders auf den Schwangerschaftsverlauf auswirkt und ob die Ätiologie der Parodontitis in unterschiedlichen Populationen variiert.

Auf molekularbiologischer Ebene wird diskutiert, dass Parodontitis und Frühgeburt mit spezifischen Genpolymorphismen, die für Zytokine codieren, assoziiert sind. Eine der Hypothesen geht davon aus, dass das mutierte Gen oder ein vorliegender Polymorphismus zu einer erhöhten Produktion von Zytokinen auf inflammatorische Stimuli führt, zum Beispiel auf die mit Parodontitis oder vorzeitiger Wehentätigkeit assoziierten Bakterien. Die in diesem Fall verstärkt ablaufende Immunantwort des Menschen kann dann beide Ereignisse vermitteln und verbinden (Moore et al., 2004b). Vergnes und Sioux folgen dieser Annahme: Eine Parodontitis könnte die Frühgeburt nicht verursachen, sondern es könnten andere Faktoren vorliegen, wie zum Beispiel eine genetische Prädisposition für eine hyperinflammatorische Immunantwort, die sowohl eine Parodontitis als auch eine Frühgeburt auslösen kann (Vergnes and Sixou, 2007). Für eine aggressive Parodontitis weiß man bereits, dass sie mit erhöhten Interleukin-6-Spiegeln im Speichel einhergeht (Aurer et al., 1999). Von erhöhten Interleukin-6-Spiegeln im Serum oder der Amnionflüssigkeit weiß man auch, dass sie mit vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburt in Verbindung stehen können (Greci et al., 1998).

Der klinische Einfluss von bestimmten Bakterienspezies aus den parodontalen Taschen auf eine Frühgeburt oder ein zu niedriges Geburtsgewicht sei allerdings noch fragwürdig, wird an anderer Stelle von Novak konstatiert (Novak et al., 2008). Im Mausmodell konnte jetzt erstmalig nachgewiesen werden, dass eine Transmission von Keimen der Mundhöhle aus dem Blut in die Plazenta speziespezifisch stattfindet (Fardini et al., 2010). Außerdem gelang der Nachweis, dass die Lipopolysaccharide von *Porphyromonas gingivalis* eine Interleukin-6 und -8-Erhöhung über den Toll-like-Rezeptor-2 in Chorionzellen hervorrufen können (Hasegawa-Nakamura et al., 2011).

Große Schwierigkeiten existieren bei der Definition der Parodontitis. Da es keine einheitlich gültige Definition gibt, kommen in den Studien zahlreiche verschiedene zum Einsatz. Abhängig davon, wie die Parodontitis definiert wird, steigen die Prävalenzen, Schwankungen zwischen 12,1 % und 37,7 % konnten nachgewiesen werden (Kassab et al., 2011). Zusätzlich können sogar die Zusammenhänge invers werden, insbesondere in Kohortenstudien (Manau et al., 2008). Je nach der Parodontitisdefinition wer-

den hier die Ergebnisse also verändert, jedoch gibt es bei der Betrachtung von unterschiedlichen Parodontitisdefinitionen und dem Zusammenhang mit anderen systemischen Erkrankungen, wie dem Myokardinfarkt, keinen Verlust des Zusammenhangs (Agueda et al., 2008a). Die Inkonsistenz der Ergebnisse könnte eventuell dafür sprechen, dass bereits festgestellte Assoziationen nicht kausalen Zusammenhanges sind, sodass doch andere gesundheitliche Determinanten den Signifikanzmangel erklären könnten.

Ein weiteres Problem stellt der Zeitpunkt der Erhebung des parodontalen Status dar und welche Untersuchung des Gebisses durchgeführt wird (Untersuchung des gesamten Gebisses vs. partielle Untersuchung). Innerhalb der Kohortengruppen und klinisch randomisierten Studien herrscht kein Konsens über den günstigsten Zeitpunkt, bei Fall-Kontroll-Studien liegt der Zeitpunkt definitionsgemäß nach dem zu untersuchenden Ereignis. Anhand der unterschiedlichen Ergebnisse der Interventionsstudien weiß man, dass die Modalitäten der Behandlung und der Zeitpunkt der Behandlung zur Beeinflussung der Studienergebnisse führen. Progressives und reversibles Verhalten von Zahnfleischbluten und Sondierungstiefenzunahme sind schon lange während der Schwangerschaft beobachtet worden (Davenport et al., 2002; Offenbacher et al., 2001). Dies könnte zu einem Überschätzen der Prävalenz und Ausprägung der Parodontitis bei Schwangeren führen (Moore et al., 2004a). In der Tat sind in Kohortengruppen der prozentuale Anteil und oder die Ausprägung der Parodontitis direkt nach der Geburt untersucht höher, als wenn die Untersuchung im zweiten Trimenon stattfindet (Agueda et al., 2008b; Lopez et al., 2002a; Moore et al., 2004a).

In zwei der aktuellsten Metaanalysen und Reviews wird ein Trend gesehen, dass orale Pathogene eine kausale Rolle bezüglich ungünstiger Schwangerschaftsverläufe spielen und dass eine Parodontitis eng mit Präeklampsie und Frühgeburt verlinkt ist (Han, 2011; Matevosyan et al., 2010). Hier stellt sich sicherlich die Frage, wie mit dem Zeitpunkt der Präeklampsie umgegangen werden soll. Denn eine Präeklampsie kann zu einer medizinisch indizierten Frühgeburt führen und in einigen Studien wurden Schwangere mit Präeklampsie gar von der Beobachtung ausgeschlossen. In einer Veröffentlichung von Ruma et al. wurde festgestellt, dass Schwangere mit einer Parodontitis und erhöhten CRP-Spiegeln einem erhöhten Risiko für eine Präeklampsie unterliegen (Ruma et al., 2008). Der genaue Mechanismus, wie eine Parodontitis eine Präeklampsie oder eine Frühgeburt auslösen kann, müsste allerdings weiter erforscht werden, um erfolgreiche Therapieansätze zu entwickeln. Das Ergebnis wäre letztlich jedoch das gleiche: eine Frühgeburt - durch eine Präeklampsie aufgrund einer Parodontitis oder durch die Parodontitis selbst.

Als Auslöser für eine Präeklampsie gelten erhöhte fetale Tyrosinkinasespiegel (sFlt-1), sollten diese durch eine Parodontitis hervorgerufen werden können, wäre man diesem Pathomechanismus ein Stück näher auf der Spur. Bestätigt wurden kürzlich erhöhte Serumkonzentrationen des sVEGFR-1 (soluble Vascular Endothelial Growth Factor) bzw. der sFlt-1 bei Frauen mit einer Gingivitis und einer Frühgeburt. Bei an einer Parodontitis erkrankten Frauen, die ein untergewichtiges Frühgeborenes geboren haben, wurden erhöhte IL-1 β , VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), sVEGFR-2 und IL-1 β /IL-10-Spiegel nachgewiesen, was die These weiter unterstützt, dass eine Parodontitis eine Dysfunktion der Plazenta hervorrufen kann und somit einen Risikofaktor für ungünstige Schwangerschaftsverläufe darstellt (Sert et al., 2011).

Zur spezifischeren Charakterisierung parodontaler Pathogene und der Immunantworten müsste also zunächst weiter in die Grundlagenforschung investiert werden.

Für klinische Studien gilt, dass die Ergebnisse großer randomisierter kontrollierter Studien auf einem Evidenzlevel Ib am hochwertigsten sind. Da dieses Studiendesign jedoch nur auf Therapiestudien anwendbar ist, müssten zukünftig vermehrt solche Studien durchgeführt werden. Möchte man weiterhin nur die Hypothese untersuchen, dass eine Parodontitis gehäuft mit Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht assoziiert ist, sollte man sich gut geplanter Kohortenstudien bedienen, um zumindest auf einem Evidenzlevel IIb arbeiten zu können. In jeder Studie sollte darauf geachtet werden, den Selektionsbias so gering wie möglich zu halten. Durch selektive Teilnahme exponierter oder nicht exponierter Personen kann es zu einer Über- oder Unterschätzung des tatsächlichen Risikos kommen. Einen Informationsbias, also eine Fehlklassifikation der Parodontitis, sollte man auf jeden Fall dadurch zu verhindern versuchen, indem der parodontale Status von unabhängigen Untersuchern mehrfach erhoben wird. Außerdem müssen die Gruppen homogen sein und eine ausreichende Berücksichtigung der möglichen Störvariablen stattfinden. Bezüglich der Definition der Parodontitis wäre es wünschenswert, sich auf eine einheitliche Definition festzulegen oder ein Diagnoseverfahren zu entwerfen, das nicht untersucherabhängig und allgemein anwendbar ist. Einen Versuch machten Chan et al. mit der Einführung des BANA-Testes zur Diagnose einer aktiven Parodontitis und auch Matevosyan, der einen oralen Entzündungsscore entworfen hat (Chan et al., 2010; Matevosyan et al., 2010). Weitere Forschungen müssten zudem durchgeführt werden, um den optimalen Zeitpunkt zur Erhebung des Zahnstatus zu ermitteln. Uneinigkeit herrscht des Weiteren über die optimale Parodontistherapie und zu welchem Zeitpunkt sie stattfinden sollte. Zu Bedenken ist, dass Scaling und Root Planning eine transiente Bakteriämie hervorrufen können und somit ein Risiko für das Ungeborene darstellen können (Lafaurie et al., 2007). Allerdings wurden in den meisten bisher durchgeführten randomisierten kontrollierten Interventi-

onsstudien, eine Ausnahme stellt die Studie von Macones et al. dar (Macones et al., 2010), keine negativen Effekte oder Komplikationen in den Behandlungsgruppen beobachtet (Chambrone et al., 2011b). Des Weiteren könnte eine Parodontitistherapie während der Schwangerschaft bereits zu spät sein (Ryu et al., 2010). Bujold diskutiert, dass in Studien, in denen nur Scaling und Root Planning zur Behandlung der Parodontitis angewendet wurden, keine Reduktion der Frühgeburtseignisse erzielt werden konnte, beim gleichzeitigen Einsatz von Chlorhexidinmundspüllösung oder Antibiotika jedoch schon (Bujold et al., 2010). In den hier betrachteten Studien kann dies jedoch nicht nachvollzogen werden, vielmehr fällt auf, dass insbesondere Hochrisikopopulationen von einer Therapie profitieren.

Es wäre sinnvoll, randomisierte kontrollierte klinische Studien mit drei Therapiearmen (Placebo, Scaling und Root Planning, Scaling und Root Planning plus supportive Therapie wie Mundspüllösungen oder Antibiotika) zu entwerfen, mit zuvor festgelegten Therapiezielen und individueller Anpassung der entsprechend gewählten Behandlungsmethode an die jeweilige Patientin, um eine erfolgreiche Therapie zu sichern.

Zum jetzigen Zeitpunkt kann noch keine allgemein gültige Aussage hinsichtlich der Auswirkungen einer Parodontitis und deren therapeutischer Behandlung auf den Schwangerschaftsverlauf und das Geburtsergebnis gemacht werden.

Zu beachten ist, dass diese Arbeit einem Reader- und Publikationsbias unterliegen mag und somit eine entsprechende Verzerrung der Ergebnisse vorliegen kann.

Als Empfehlung für die Praxis zum jetzigen Zeitpunkt sollte eine Untersuchung des Parodontalstatus in die pränatale Routinevorsorge integriert werden und Schwangere bei entsprechender Erkrankung auch behandelt werden.

5 Zusammenfassung

Die Reduktion perinataler Morbidität und Mortalität ist ein wichtiges medizinisches Ziel. Als wesentlicher Faktor, der für die perinatale Morbidität und Mortalität verantwortlich gemacht wird, ist die Frühgeburtlichkeit zu nennen. Durch die Unreife der Organsysteme Frühgeborener kann es zu zahlreichen akuten Erkrankungen, wie Atemnotsyndrom, intrazerebralen Blutungen und septischen Krankheitsbildern aufgrund der erhöhten Infektdisposition, kommen. Infolge dessen treten chronische, insbesondere pulmonale und neurologische Folgeschäden auf, die nicht nur für das Frühgeborene und dessen Familie eine Belastungssituation darstellen, sondern auch vom Gesundheits- und Sozialsystem enorme Leistungen erfordern, die mit hohen Kosten verbunden sind. Neuesten Schätzungen zufolge belaufen sich diese Kosten in den USA auf 26 Milliarden US-Dollar jährlich. Schätzungen zufolge waren im Jahr 2006 ca. 12,8 % der Geburten Frühgeburten. Eine Frühgeburt liegt definitionsgemäß vor, wenn die Entbindung vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche oder 259 Gestationstagen stattfindet. Sie kann in mehrere Schweregrade nach den Kriterien Gestationsalter und Gewicht eingeteilt werden. Insbesondere intrauterin wachstumsretardierte Kinder mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht unter 1500 g oder Neugeborene mit einem Gestationsalter von unter 32 Wochen leiden an akuten postpartalen Erkrankungen und deren Folgeschäden. Die höchsten Frühgeburtsraten werden in Afrika und Südamerika gefunden, die niedrigsten existieren in Europa, wobei Deutschland mit ca. 9 % über dem europäischen Mittelwert von ca. 7 % liegt. Leider muss festgestellt werden, dass die Frühgeburtsraten aus unterschiedlichen Gründen in den letzten zwei Jahrzehnten weltweit angestiegen sind. Hauptverantwortlich hierfür sind die Zunahme der medizinisch indizierten Entbindungen, sowie die Zunahme der späten Frühgeburten zwischen 34 und 36 Gestationswochen. Ca. 70 % der Frühgeburten ereignen sich spontan, wovon 45 % auf eine vorzeitige Wehentätigkeit und 25 % auf einen vorzeitigen Blasensprung zurückzuführen sind. Die restlichen 30 % sind medizinisch indizierte Frühgeburten aufgrund mütterlicher oder fetaler Gefährdung. Zur Reduktion der Frühgeburtsraten ist es entscheidend, insbesondere die Genese der spontanen Frühgeburten besser zu kennen, um sinnvolle Präventionsmaßnahmen ergreifen zu können. Die bei einer spontanen Frühgeburt ablaufenden molekulargenetischen Signalwege und Mechanismen unterscheiden sich von einer Termingeburt nur durch den Zeitpunkt. Die Auslösung einer spontanen Frühgeburt ist allerdings komplex und wird daher als ein Syndrom erachtet, das durch verschiedene Risikofaktoren getriggert werden kann. Viele Risiko-

faktoren wurden in den vergangenen Jahren identifiziert, z.B. Nikotin- und Alkoholabusus, schwarze Hautfarbe, Infektionen, niedriger sozioökonomischer Status und zurückliegende Frühgeburten. Insbesondere Infektionen spielen beim Einsetzen vorzeitiger Wehen eine große Rolle. Für sie wurde sowohl ein kausaler Zusammenhang mit frühzeitiger Wehentätigkeit, als auch ein molekulares pathophysiologisches Modell etabliert. Die bei einer Entzündungsreaktion vermehrte Zytokinproduktion durch externe Stimuli, wie bakterielle Produkte, oder endogene Stimuli aus Makrophagen, kann entweder über eine gesteigerte Prostaglandinsynthese oder direkt zu vorzeitiger Wehentätigkeit oder Aufweichung der Zervix führen. Schätzungen zufolge sind 25 % - 50 % der spontanen Frühgeburten auf eine Infektion zurückzuführen. Seit Offenbacher et al. 1996 ihre Arbeit zum möglichen Zusammenhang einer Parodontitis mit Frühgeburt und niedrigem Geburtsgewicht veröffentlichten, wird ein verstärkter Fokus auf die Untersuchung dieser Theorie gelegt. Offenbacher et al. postulierten, dass eine Parodontitis einen unabhängigen Risikofaktor für die Entbindung untergewichtiger Frühgeborener darstellt. Die Parodontitis gehört neben der Gingivitis zu den parodontalen Erkrankungen und kann als chronische entzündliche Antwort auf einen zahnassoziierten bakteriellen Biofilm, der eine Entzündung im umliegenden Gewebe induziert und eine lokale Gewebeschädigung mit Lockerung des Zahnhalteapparates zur Folge hat, definiert werden. Die am häufigsten nachgewiesenen Keime sind *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* und *Fusobacterium nucleatum*. Die pathophysiologischen Überlegungen umfassen verschiedene Wege, wie eine Parodontitis eine Frühgeburt auslösen könnte: entweder kann es durch hämatogene Streuung der oralen pathogenen Keime in die Plazenta oder Amnionflüssigkeit zu einer intrauterinen Infektion kommen, oder die chronische parodontale Entzündung selbst führt zu einer systemischen Infektion, die letztlich über erhöhte Zytokin- und Prostaglandinspiegel eine Frühgeburt auslösen kann. Beispielsweise gelang der Nachweis, dass die Lipopolysaccharide von *Porphyromonas gingivalis* eine Interleukin-6 und -8-Erhöhung in den Chorionzellen hervorrufen können. Außerdem gelang es, diesen Keim in den Plazenten von Frühgeburten und in der Amnionflüssigkeit bei drohenden Frühgeburten nachzuweisen. Wie Daten für Deutschland aus der IV. Mundgesundheitsstudie zeigen, ist die Parodontitis eine weit verbreitete Erkrankung. Es konnten Prävalenzen von bis zu 50 % gefunden werden und steigende Inzidenzen festgestellt werden. Leider existieren keine einheitlichen Kriterien zur Definition einer Parodontitis. Bei der Erfassung werden der klinische Attachmentlevel und die Sondierungstiefe der Zahnfleischtaschen bestimmt. Da die Erkrankung mit Scaling und Root planning gut behandelbar ist, wäre es wichtig, sie als Risikofaktor für eine Frühgeburt zu identifizieren und somit zur Senkung der Frühgeburtsraten beizutragen.

Die seit 1996 durchgeführten klinischen Studien variieren sehr in ihren Ergebnissen. So können einige Studien einen positiven Zusammenhang zwischen einer mütterlichen Parodontitis und einer Frühgeburt und einem niedrigen Geburtsgewicht nachweisen, andere wiederum können diese These nicht unterstützen. Bis 2007 kann kein einheitlicher Trend definiert werden. Die in dieser Arbeit betrachteten 37 Veröffentlichungen seit 2008 liefern weiterhin unterschiedliche Ergebnisse. Ein großes Problem in der Interpretation der Resultate stellen die verschiedenen Studiendesigns, die unterschiedlichen Probengrößen, die Populationsheterogenität und das Fehlen einer einheitlichen Parodontitisdefinition dar. Die Studien sind daher nur begrenzt miteinander vergleichbar. Bei den untersuchten Studien handelt es sich um Beobachtungs- und Interventionsstudien. Zusätzlich wurden die Metaanalysen und Reviews seit 2008 berücksichtigt. Bei den 21 Beobachtungsstudien herrscht ein relativ ausgeglichenes Verhältnis zwischen Studien, die einen Zusammenhang nachweisen können und denen, die ihn nicht bestätigt sehen. Methodisch handelt es sich bei ca. der Hälfte (52 %) um Fall-Kontroll-Studien, deren Aussagekraft allgemein schwächer eingestuft wird, als die der Kohortenstudien. Bei den Studien, die einen positiven Zusammenhang postulieren, finden sich zwei Drittel der Kohortenstudien. Eine Metaanalyse von Chambrone et al. aus dem Jahr 2011 schließt elf prospektive Kohorten ein und befindet sich somit auf einem hohen Evidenzlevel (IIa). In ihren Berechnungen kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass eine Parodontitis mit erhöhten relativen Risiken für eine Frühgeburt oder niedrigem Geburtsgewicht einhergeht. Allerdings unterliegen die Ergebnisse einer großen Heterogenität, die nicht durch Zufall zu erklären ist. Die Ergebnisse können somit nur mit größter Vorsicht interpretiert werden. Bei den sieben Interventionsstudien wurden sechs in Form einer randomisierten kontrollierten Studie durchgeführt. Vier können keinen Benefit einer Behandlung der Parodontitis auf den Schwangerschaftsverlauf nachweisen, und zwei können günstige Auswirkungen nachweisen. In der zweiten Metaanalyse von Chambrone et al. aus dem Jahr 2011 werden nur RCTs untersucht, womit die Studie auf dem höchsten Evidenzlevel liegt (Ia). Zwei Drittel der dort eingeschlossenen Studien kommen zu dem Ergebnis, dass eine Parodontistherapie die Frühgeburtsraten senkt. Allerdings kann dieser Zusammenhang in den metaanalytischen Berechnungen nicht mehr nachgewiesen werden. In den restlichen Metaanalysen seit 2008 werden häufig Beobachtungs- und Interventionsstudien gemeinsam untersucht, was eine Schwierigkeit in der Interpretation der Ergebnisse darstellt. Allerdings kommt ca. die Hälfte dieser Studien auch zu keinem klaren Ergebnis. Vielmehr werden vage Äußerungen, dass eine steigende Evidenz für die Assoziation von oralpathogenen Keimen mit ungünstigen Schwangerschaftsverläufen existiere und dass weitere Studien zur Klärung des Zusammenhanges nötig sind, getroffen. Problema-

tisch ist außerdem, dass schwarze Hautfarbe, Nikotinabusus und niedriger sozioökonomischer Status wichtige Risikofaktoren sowohl für eine Frühgeburt als auch für eine Parodontitis darstellen.

Zum jetzigen Zeitpunkt der Forschung kann also weiterhin keine allgemein gültige Aussage gemacht werden, ob eine Parodontitis einen unabhängigen Risikofaktor für eine Frühgeburt und niedriges Geburtsgewicht darstellt oder nicht. Es müssten vermehrt Anstrengungen in die Durchführung gut geplanter randomisierter kontrollierter Studien gelegt werden, beispielsweise dreiarmlige Studien mit einer Placebogruppe, und zwei tatsächlichen Therapiegruppen, mit einer Therapie durch Scaling und Root planning und einer Therapie ergänzt durch supportive Maßnahmen, wie Mundspüllösungen oder Antibiotika.

Interessante Details für mögliche weitere Studienansätze konnten in den untersuchten Studien entdeckt werden. So wäre es möglich, dass eine Parodontitistherapie in der Schwangerschaft bereits zu spät ist, denn es konnte gezeigt werden, dass eine Parodontitistherapie vor der Schwangerschaft mit einem erniedrigten Frühgeburtsrisiko einhergeht. Einige Studien konnten einen positiven Effekt der Parodontitistherapie in Hochrisikogruppen nachweisen, sodass zu überlegen wäre, eine Therapie in den bekannten Risikogruppen auf jeden Fall durchzuführen. Eine Therapie in der Schwangerschaft wurde zum überwiegenden Teil als sicher und ohne negative Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf erachtet. Des Weiteren sollte der Erfolg der Parodontitistherapie überprüft werden, denn Jeffcoat et al. konnten einen positiven Effekt auf das Schwangerschaftsergebnis beispielsweise nur bei erfolgreicher Therapie nachweisen. Außerdem gibt es zunehmende Hinweise darauf, dass eine Parodontitis eine Präeklampsie auslösen kann. Hier müsste weiter in die Grundlagenforschung investiert werden, um spezifische Signalwege aufzudecken und therapeutische Optionen zu entwickeln.

Eine große Erleichterung wäre es schließlich, eine allgemein gültige Definition für das Vorliegen einer Parodontitis zu finden. Eine AAP/CDC-Arbeitsgruppe schlug 2007 eine Parodontitisdefinition in verschiedenen Schweregraden vor, auf die man sich international verständigen könnte.

Zusammenfassend werden weitere randomisierte klinisch kontrollierte Studien, eine einheitliche Parodontitisdefinition, definierte Therapiestrategien und deren Erfolgskontrolle sowie weitere Investitionen in die Grundlagenforschung benötigt. Zum jetzigen Stand der Forschung sollte allen schwangeren Frauen ein Parodontitisscreening angeboten werden und bei entsprechender Erkrankung auch eine Behandlung stattfinden.

6 Summary

Preterm birth, defined as a childbirth occurring at less than completed 37 weeks or 259 days of gestation, is a major cause of perinatal mortality and morbidity. Additionally, it has adverse long-term consequences for health as well as economic consequences for the health services and the society. According to latest estimates the annual costs amount to US\$ 26 billion in the United States. For different reasons, its rate has been increasing worldwide during the last two decades. The WHO estimated that there were 12.9 Mio. preterm deliveries or 9.6 % of all births in 2005. Highest rates were found in Africa and North America with 11.9 % and 10.6 %. Lowest rates exist in Europe with about 6.2 % to 7 %. In Germany, the prevalence with about 9 % is higher than the European standard. In 2006, there was an increase of the worldwide incidence of preterm delivery of 12.8 %. About 70 % of the preterm deliveries occur spontaneously, whereof 45 % follow spontaneous preterm labour and 25 % follow preterm premature rupture of the membranes (PROM). The remaining 30 % are indicated preterm deliveries either for maternal or fetal reasons. A better understanding of the genesis of spontaneous preterm labour is needed to improve access to obstetric and neonatal care to lower the incidence of preterm birth and preterm low birth weight with all its adverse sequelae. Many risk factors like tobacco use, drug use, alcohol consumption, level of prenatal care, parity, genitourinary infections, low socioeconomic status and previous preterm deliveries have already been identified, but in this work, the possible risk factor periodontitis shall be discussed. As data for Germany of the fourth study of oral health shows, periodontitis is a common disease. An increasing incidence of periodontitis and prevalences of up to 50 % can be found.

After Offenbacher et al. demonstrated the results of their study "Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight" in 1996, research on this new risk factor increased. Offenbacher et al. postulated that periodontal disease is an independent risk factor for preterm low birth weight and estimated that 18.2 % of all preterm low birthweight cases may be attributable to periodontal disease. Even though much the topic has been discussed widely, no clear trend of the association between maternal periodontitis and preterm birth and/or low birth weight could be shown and much debate over this topic has been carried out. Findings suggest that pregnant women with periodontitis and with high amniotic fluid levels of IL-6, IL-8 and PGE₂ are at higher risk for preterm delivery. Such pro-inflammatory cytokines could stimulate a host re-

sponse in the chorioamnion that may lead to preterm birth. However, the results of the numerable studies that have been conducted differ or are even contradictory. Some studies are claiming that periodontal disease is an independent risk factor for preterm delivery and/or low birthweight, whereas other studies do not support this claim. Studies also differ a lot concerning their design, i.e. prospective or retrospective, sample size, population differences or criteria to define periodontal disease. On account of such confounding variables, results may differ and make it difficult to compare the studies. Another problem is that periodontitis and preterm delivery share the main risk factors like tobacco use, black race and low socioeconomic status. However, even intervention studies, where treatment of periodontitis is carried out and their effect on pregnancy outcome is measured, varies considerably in design and results.

The studies considered in this work since 2008 continue to differ in its findings. Considering the observational studies, there is an almost balanced proportion of studies which found a positive correlation between maternal periodontitis and adverse pregnancy outcomes and those who did not. A trend to the positive correlation is given by a meta-analysis that considered eleven prospective cohort studies from 2001 - 2010 and found significant elevated relative risks for maternal periodontitis and preterm delivery and/or low birth weight. But the limiting factor is, that they did also find a big heterogeneity between studies, which is unexplained by random. That means that the results should be interpreted with cautiousness. Concerning the intervention studies, most of them did not find a benefit in the therapy. Another systematic review regarding only RCTs from 2002 - 2011, found that two thirds of these studies ascertained a positive correlation between periodontal therapy and decreasing rates of adverse pregnancy outcomes. In contrast, the pooled estimates failed to sustain this correlation.

In summary, we cannot make a definitive conclusion about the impact of maternal periodontitis and their therapy on an ongoing pregnancy and pregnancy outcomes. Further research is needed on the molecular pathways. We also need a clear definition of periodontitis as well as defined strategies of therapy and their surveillance. At the moment, all we can say is that pregnant women should be screened for periodontal disease as a part of routine prenatal care and should also be treated in case of corresponding disease.

7 Literaturverzeichnis

- ACOG Practice Bulletin #56 (2004): Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 104, 869-883.
- Aarnoudse-Moens, C.S., Weisglas-Kuperus, N., van Goudoever, J.B., and Oosterlaan, J. (2009). Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics* 124, 717-728.
- Agueda, A., Echeverria, A., and Manau, C. (2008a). Association between periodontitis in pregnancy and preterm or low birth weight: Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 13, E609-615.
- Agueda, A., Ramon, J.M., Manau, C., Guerrero, A., and Echeverria, J.J. (2008b). Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study. *Journal of clinical periodontology* 35, 16-22.
- Ainamo, J., Barmes, D., Beagrie, G., Cutress, T., Martin, J., and Sardo-Infirri, J. (1982). Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN). *International dental journal* 32, 281-291.
- Aksel, S. (1992). Immunologic aspects of reproductive diseases. *Jama* 268, 2930-2934.
- Albandar, J.M. (2007). Periodontal disease surveillance. *Journal of periodontology* 78, 1179-1181.
- Amsel, R., Totten, P.A., Spiegel, C.A., Chen, K.C., Eschenbach, D., and Holmes, K.K. (1983). Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 74, 14-22.
- Ancel, P.Y., Lelong, N., Papiernik, E., Saurel-Cubizolles, M.J., and Kaminski, M. (2004). History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: results of the EUROPOP survey. *Hum Reprod* 19, 734-740.
- Andrews, W.W., Goldenberg, R.L., Mercer, B., Iams, J., Meis, P., Moawad, A., Das, A., Vandorsten, J.P., Caritis, S.N., Thurnau, G., *et al.* (2000a). The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology* 183, 662-668.
- Andrews, W.W., Hauth, J.C., and Goldenberg, R.L. (2000b). Infection and preterm birth. *Am J Perinatol* 17, 357-365.
- Armitage, G.C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 4, 1-6.
- Armitage, G.C. (2004). Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology* 2000 34, 9-21.
- Athayde, N., Edwin, S.S., Romero, R., Gomez, R., Maymon, E., Pacora, P., and Me-non, R. (1998). A role for matrix metalloproteinase-9 in spontaneous rupture of the fetal membranes. *American journal of obstetrics and gynecology* 179, 1248-1253.
- Baskaradoss, J.K., Geevarghese, A., and Kutty, V.R. Maternal periodontal status and preterm delivery: a hospital based case-control study. *Journal of periodontal research* 46, 542-549.

- Bassani, D.G., Olinto, M.T., and Kreiger, N. (2007). Periodontal disease and perinatal outcomes: a case-control study. *Journal of clinical periodontology* 34, 31-39.
- Bearfield, C., Davenport, E.S., Sivapathasundaram, V., and Allaker, R.P. (2002). Possible association between amniotic fluid micro-organism infection and microflora in the mouth. *Bjog* 109, 527-533.
- Beck, J.D., Caplan, D.J., Preisser, J.S., and Moss, K. (2006). Reducing the bias of probing depth and attachment level estimates using random partial-mouth recording. *Community dentistry and oral epidemiology* 34, 1-10.
- Beck, S., Wojdyla, D., Say, L., Betran, A.P., Merialdi, M., Requejo, J.H., Rubens, C., Menon, R., and Van Look, P.F. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization* 88, 31-38.
- Bejar, R., Curbelo, V., Davis, C., and Gluck, L. (1981). Premature labor. II. Bacterial sources of phospholipase. *Obstetrics and gynecology* 57, 479-482.
- Bennett, D.A. (2003). Review of analytical methods for prospective cohort studies using time to event data: single studies and implications for meta-analysis. *Statistical methods in medical research* 12, 297-319.
- Bennett, P.R., Rose, M.P., Myatt, L., and Elder, M.G. (1987). Preterm labor: stimulation of arachidonic acid metabolism in human amnion cells by bacterial products. *American journal of obstetrics and gynecology* 156, 649-655.
- Berkowitz, G.S., and Papiernik, E. (1993). Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev* 15, 414-443.
- Bermudez, E.A., Rifai, N., Buring, J.E., Manson, J.E., and Ridker, P.M. (2002). Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 89, 1117-1119.
- Billings, F. (1930). Focal Infection as the Cause of General Disease. *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 6, 759-773.
- Blickstein, I. (2006). Does assisted reproduction technology, per se, increase the risk of preterm birth? *Bjog* 113 Suppl 3, 68-71.
- Blondel, B., and Zuber, M.C. (1988). Marital status and cohabitation during pregnancy: relationship with social conditions, antenatal care and pregnancy outcome in France. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2, 125-137.
- Boggess, K.A. (2005). Pathogenicity of periodontal pathogens during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 193, 311-312.
- Boggess, K.A., Moss, K., Madianos, P., Murtha, A.P., Beck, J., and Offenbacher, S. (2005). Fetal immune response to oral pathogens and risk of preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology* 193, 1121-1126.
- Borrell, L.N., and Papapanou, P.N. (2005). Analytical epidemiology of periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 32 Suppl 6, 132-158.
- Brettell, R., Yeh, P.S., and Impey, L.W. (2008). Examination of the association between male gender and preterm delivery. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 141, 123-126.
- Buduneli, N., Baylas, H., Buduneli, E., Turkoglu, O., Kose, T., and Dahlen, G. (2005). Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study. *Journal of clinical periodontology* 32, 174-181.
- Bujold, E., Morency, A.R., and Chandad, F. (2010) Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology* 115, 386; author reply 386.

- Burt, B. (2005). Position paper: epidemiology of periodontal diseases. *Journal of periodontology* 76, 1406-1419.
- Buscher, U., Horstkamp, B., Wessel, J., Chen, F.C., and Dudenhausen, J.W. (2000). Frequency and significance of preterm delivery in twin pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet* 69, 1-7.
- Calabrese, N., Calabrese, A., Nibali, L., Rosati, A., Fiengo, S., and Di Renzo, G.C. (2010) Is there any association between periodontitis and preterm low birth weight? *J Matern Fetal Neonatal Med* 23, 1288-1293.
- Casey, M.L., Cox, S.M., Beutler, B., Milewich, L., and MacDonald, P.C. (1989). Cachectin/tumor necrosis factor- α formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection-induced preterm labor. *J Clin Invest* 83, 430-436.
- Challis, J.R., and Hooper, S. (1989). Birth: outcome of a positive cascade. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 3, 781-793.
- Chambrone, L., Guglielmetti, M.R., Pannuti, C.M., and Chambrone, L.A. (2011a) Evidence grade associating periodontitis to preterm birth and/or low birth weight: I. A systematic review of prospective cohort studies. *Journal of clinical periodontology* 38, 795-808.
- Chambrone, L., Pannuti, C.M., Guglielmetti, M.R., and Chambrone, L.A. (2011b) Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight: II: a systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. *Journal of clinical periodontology* 38, 902-914.
- Chan, H.C., Wu, C.T., Welch, K.B., and Loesche, W.J. (2010) Periodontal disease activity measured by the benzoyl-DL-arginine-naphthylamide test is associated with preterm births. *Journal of periodontology* 81, 982-991.
- Chwalisz, K. (1994). The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery. *Hum Reprod* 9 *Suppl* 1, 131-161.
- Chwalisz, K., Benson, M., Scholz, P., Daum, J., Beier, H.M., and Hegele-Hartung, C. (1994). Cervical ripening with the cytokines interleukin 8, interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha in guinea-pigs. *Hum Reprod* 9, 2173-2181.
- Clothier, B., Stringer, M., and Jeffcoat, M.K. (2007). Periodontal disease and pregnancy outcomes: exposure, risk and intervention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 21, 451-466.
- Cnattingius, S. (2004). The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 6 *Suppl* 2, S125-140.
- Cohen-Wolkowicz, M., Moran, C., Benjamin, D.K., Cotten, C.M., Clark, R.H., Benjamin, D.K., Jr., and Smith, P.B. (2009). Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 28, 1052-1056.
- Collins, J.G., Smith, M.A., Arnold, R.R., and Offenbacher, S. (1994a). Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infection and immunity* 62, 4652-4655.
- Collins, J.G., Windley, H.W., 3rd, Arnold, R.R., and Offenbacher, S. (1994b). Effects of a *Porphyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infection and immunity* 62, 4356-4361.
- Conde-Agudelo, A., Rosas-Bermudez, A., and Kafury-Goeta, A.C. (2006). Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *Jama* 295, 1809-1823.
- Copper, R.L., Goldenberg, R.L., Das, A., Elder, N., Swain, M., Norman, G., Ramsey, R., Cotroneo, P., Collins, B.A., Johnson, F., *et al.* (1996). The preterm prediction study:

maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *American journal of obstetrics and gynecology* 175, 1286-1292.

Cotch, M.F., Pastorek, J.G., 2nd, Nugent, R.P., Hillier, S.L., Gibbs, R.S., Martin, D.H., Eschenbach, D.A., Edelman, R., Carey, J.C., Regan, J.A., *et al.* (1997). *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Sex Transm Dis* 24, 353-360.

Crider, K.S., Whitehead, N., and Buus, R.M. (2005). Genetic variation associated with preterm birth: a HuGE review. *Genet Med* 7, 593-604.

Cruz, S.S., Costa Mda, C., Gomes-Filho, I.S., Rezende, E.J., Barreto, M.L., Dos Santos, C.A., Vianna, M.I., Passos, J.S., and Cerqueira, E.M. (2009). Contribution of periodontal disease in pregnant women as a risk factor for low birth weight. *Community dentistry and oral epidemiology* 37, 527-533.

Cruz, S.S., Costa Mda, C., Gomes-Filho, I.S., Barreto, M.L., dos Santos, C.A., Martins, A.G., Passos Jde, S., de Freitas, C.O., Sampaio, F.P., and Cerqueira Ede, M. (2010) Periodontal therapy for pregnant women and cases of low birthweight: an intervention study. *Pediatr Int* 52, 57-64.

Dasanayake, A.P., Li, Y., Wiener, H., Ruby, J.D., and Lee, M.J. (2005). Salivary *Actinomyces naeslundii* genospecies 2 and *Lactobacillus casei* levels predict pregnancy outcomes. *Journal of periodontology* 76, 171-177.

Davenport, E.S., Williams, C.E., Sterne, J.A., Murad, S., Sivapathasundram, V., and Curtis, M.A. (2002). Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *Journal of dental research* 81, 313-318.

Davenport, E.S., Williams, C.E., Sterne, J.A., Sivapathasundram, V., Fearn, J.M., and Curtis, M.A. (1998). The East London Study of Maternal Chronic Periodontal Disease and Preterm Low Birth Weight Infants: study design and prevalence data. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 3, 213-221.

Daya, S. (1994). Issues in the etiology of recurrent spontaneous abortion. *Curr Opin Obstet Gynecol* 6, 153-159.

DeFranco, E.A., Stamilio, D.M., Boslaugh, S.E., Gross, G.A., and Muglia, L.J. (2007). A short interpregnancy interval is a risk factor for preterm birth and its recurrence. *American journal of obstetrics and gynecology* 197, 264 e261-266.

Deutsches Cochrane Zentrum, <http://www.cochrane.de/de/cochrane-glossar>

Dole, N., Savitz, D.A., Hertz-Picciotto, I., Siega-Riz, A.M., McMahon, M.J., and Buekens, P. (2003). Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol* 157, 14-24.

Dortbudak, O., Eberhardt, R., Ulm, M., and Persson, G.R. (2005). Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *Journal of clinical periodontology* 32, 45-52.

Durand, R., Gunselman, E.L., Hodges, J.S., Diangelis, A.J., and Michalowicz, B.S. (2009). A pilot study of the association between cariogenic oral bacteria and preterm birth. *Oral Dis* 15, 400-406.

Edwards, L.E., Barrada, M.I., Hamann, A.A., and Hakanson, E.Y. (1978). Gonorrhoea in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 132, 637-641.

El-Shazly, S., Makhseed, M., Azizieh, F., and Raghupathy, R. (2004). Increased expression of pro-inflammatory cytokines in placentas of women undergoing spontaneous preterm delivery or premature rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol* 52, 45-52.

Evidence-based Public Health, Bundesamt für Gesundheit.
http://www.henet.ch/ebph/11_studientypen/studientypen_112.php

- Facco, F.L., Nash, K., and Grobman, W.A. (2007). Are women who have had a preterm twin delivery at greater risk of preterm birth in a subsequent singleton pregnancy? *American journal of obstetrics and gynecology* 197, 253 e251-253.
- Fardini, Y., Chung, P., Dumm, R., Joshi, N., and Han, Y.W. (2010) Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection. *Infection and immunity*.
- Fidel, P.I., Jr., Romero, R., Maymon, E., and Hertelendy, F. (1998). Bacteria-induced or bacterial product-induced preterm parturition in mice and rabbits is preceded by a significant fall in serum progesterone concentrations. *J Matern Fetal Med* 7, 222-226.
- Fidel, P.L., Jr., Romero, R., Wolf, N., Cutright, J., Ramirez, M., Araneda, H., and Cotton, D.B. (1994). Systemic and local cytokine profiles in endotoxin-induced preterm parturition in mice. *American journal of obstetrics and gynecology* 170, 1467-1475.
- Fogacci, M.F., Vettore, M.V., and Leao, A.T. (2010) The effect of periodontal therapy on preterm low birth weight: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology* 117, 153-165.
- Froen, J.F., Gardosi, J.O., Thurmann, A., Francis, A., and Stray-Pedersen, B. (2004). Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 83, 801-807.
- Garcia, R.I., Henshaw, M.M., and Krall, E.A. (2001). Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol* 2000 25, 21-36.
- Gardosi, J., Mul, T., Mongelli, M., and Fagan, D. (1998). Analysis of birthweight and gestational age in antepartum stillbirths. *British journal of obstetrics and gynaecology* 105, 524-530.
- Genco, R.J. (1996). Current view of risk factors for periodontal diseases. *Journal of periodontology* 67, 1041-1049.
- Gillman, M.W., Rich-Edwards, J.W., Rifas-Shiman, S.L., Lieberman, E.S., Kleinman, K.P., and Lipshultz, S.E. (2004). Maternal age and other predictors of newborn blood pressure. *The Journal of pediatrics* 144, 240-245.
- Goffinet, F. (2005). Primary predictors of preterm labour. *Bjog* 112 *Suppl* 1, 38-47.
- Goldenberg, R.L. (2002). The management of preterm labor. *Obstetrics and gynecology* 100, 1020-1037.
- Goldenberg, R.L., Cliver, S.P., Cutter, G.R., Davis, R.O., Hoffman, H.J., and Wen, S.W. (1992). Blood pressure, growth retardation, and preterm delivery. *Int J Technol Assess Health Care* 8 *Suppl* 1, 82-90.
- Goldenberg, R.L., Cliver, S.P., Mulvihill, F.X., Hickey, C.A., Hoffman, H.J., Klerman, L.V., and Johnson, M.J. (1996). Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *American journal of obstetrics and gynecology* 175, 1317-1324.
- Goldenberg, R.L., and Culhane, J.F. (2006). Preterm birth and periodontal disease. *The New England journal of medicine* 355, 1925-1927.
- Goldenberg, R.L., Culhane, J.F., Iams, J.D., and Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371, 75-84.
- Goldenberg, R.L., Goepfert, A.R., and Ramsey, P.S. (2005). Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology* 192, S36-46.
- Goldenberg, R.L., and Tamura, T. (1996). Prepregnancy weight and pregnancy outcome. *Jama* 275, 1127-1128.

- Gomez, R., Ghezzi, F., Romero, R., Munoz, H., Tolosa, J.E., and Rojas, I. (1995). Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol* 22, 281-342.
- Gomez, R., Romero, R., Ghezzi, F., Yoon, B.H., Mazor, M., and Berry, S.M. (1998). The fetal inflammatory response syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology* 179, 194-202.
- Grant, W.B. (2008). High vitamin D and calcium requirements during pregnancy and tooth loss. *American journal of public health* 98, 1931-1932.
- Greci, L.S., Gilson, G.J., Nevils, B., Izquierdo, L.A., Qualls, C.R., and Curet, L.B. (1998). Is amniotic fluid analysis the key to preterm labor? A model using interleukin-6 for predicting rapid delivery. *American journal of obstetrics and gynecology* 179, 172-178.
- Guimaraes, A.N., Silva-Mato, A., Miranda Cota, L.O., Siqueira, F.M., and Costa, F.O. Maternal periodontal disease and preterm or extreme preterm birth: an ordinal logistic regression analysis. *Journal of periodontology* 81, 350-358.
- Hack, M., and Fanaroff, A.A. (2000). Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol* 5, 89-106.
- Hack, M., Taylor, H.G., Schluchter, M., Andreias, L., Drotar, D., and Klein, N. (2009). Behavioral outcomes of extremely low birth weight children at age 8 years. *J Dev Behav Pediatr* 30, 122-130.
- Han, Y.W. (2011) Oral health and adverse pregnancy outcomes - what's next? *Journal of dental research* 90, 289-293.
- Harsanyi, J., and Kiss, D. (1985). [Hypotension in pregnancy]. *Zentralblatt fur Gynakologie* 107, 363-369.
- Hasegawa-Nakamura, K., Tateishi, F., Nakamura, T., Nakajima, Y., Kawamata, K., Douchi, T., Hatae, M., and Noguchi, K. (2011) The possible mechanism of preterm birth associated with periodontopathic *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of periodontal research* 46, 497-504.
- Heimonen, A., Janket, S.J., Kaaja, R., Ackerson, L.K., Muthukrishnan, P., and Meurman, J.H. (2009). Oral inflammatory burden and preterm birth. *Journal of periodontology* 80, 884-891.
- Heinonen, P.K. (1997). Unicornuate uterus and rudimentary horn. *Fertil Steril* 68, 224-230.
- Hill, G.B. (1998). Preterm birth: associations with genital and possibly oral microflora. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 3, 222-232.
- Hill, L.M., Breckle, R., Thomas, M.L., and Fries, J.K. (1987). Polyhydramnios: ultrasonically detected prevalence and neonatal outcome. *Obstetrics and gynecology* 69, 21-25.
- Hillier, S.L., Nugent, R.P., Eschenbach, D.A., Krohn, M.A., Gibbs, R.S., Martin, D.H., Cotch, M.F., Edelman, R., Pastorek, J.G., 2nd, Rao, A.V., *et al.* (1995). Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *The New England journal of medicine* 333, 1737-1742.
- Horton, A.L., Boggess, K.A., Moss, K.L., Jared, H.L., Beck, J., and Offenbacher, S. (2008). Periodontal disease early in pregnancy is associated with maternal systemic inflammation among African American women. *Journal of periodontology* 79, 1127-1132.

- Hossain, R., Harris, T., Lohsoonthorn, V., and Williams, M.A. (2007). Risk of preterm delivery in relation to vaginal bleeding in early pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 135, 158-163.
- Iams, J.D., Goldenberg, R.L., Meis, P.J., Mercer, B.M., Moawad, A., Das, A., Thom, E., McNellis, D., Copper, R.L., Johnson, F., *et al.* (1996). The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *The New England journal of medicine* 334, 567-572.
- Jeffcoat, M., Parry, S., Sammel, M., Clothier, B., Catlin, A., and Macones, G. (2011) Periodontal infection and preterm birth: successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. *Bjog* 118, 250-256.
- Jeffcoat, M.K., Geurs, N.C., Reddy, M.S., Cliver, S.P., Goldenberg, R.L., and Hauth, J.C. (2001a). Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *Journal of the American Dental Association (1939)* 132, 875-880.
- Jeffcoat, M.K., Geurs, N.C., Reddy, M.S., Goldenberg, R.L., and Hauth, J.C. (2001b). Current evidence regarding periodontal disease as a risk factor in preterm birth. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 6, 183-188.
- Jeffcoat, M.K., Hauth, J.C., Geurs, N.C., Reddy, M.S., Cliver, S.P., Hodgkins, P.M., and Goldenberg, R.L. (2003). Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *Journal of periodontology* 74, 1214-1218.
- Jones, G.S. (1991). Luteal phase defect: a review of pathophysiology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 3, 641-648.
- Kaltreider, D.F., and Kohl, S. (1980). Epidemiology of preterm delivery. *Clinical obstetrics and gynecology* 23, 17-31.
- Kassab, P., Colombier, M.L., Kaminski, M., Lelong, N., Sixou, M., and Nabet, C. (2011) Impact of periodontitis definition in epidemiological research. Results from the EPIPAP study in postpartum women. *European journal of oral sciences* 119, 156-162.
- Katz, J., Chegini, N., Shiverick, K.T., and Lamont, R.J. (2009). Localization of *P. gingivalis* in preterm delivery placenta. *Journal of dental research* 88, 575-578.
- Keelan, J.A., Blumenstein, M., Helliwell, R.J., Sato, T.A., Marvin, K.W., and Mitchell, M.D. (2003). Cytokines, prostaglandins and parturition--a review. *Placenta* 24 Suppl A, S33-46.
- Kelly, R.W., Leask, R., and Calder, A.A. (1992). Chorionic production of interleukin-8 and mechanism of parturition. *Lancet* 339, 776-777.
- Ketterlinus, R.D., Henderson, S.H., and Lamb, M.E. (1990). Maternal age, sociodemographics, prenatal health and behavior: influences on neonatal risk status. *J Adolesc Health Care* 11, 423-431.
- Khader, Y., Al-shishani, L., Obeidat, B., Khassawneh, M., Burgan, S., Amarin, Z.O., Alomari, M., and Alkafajei, A. (2009). Maternal periodontal status and preterm low birth weight delivery: a case-control study. *Archives of gynecology and obstetrics* 279, 165-169.
- Khader, Y.S., and Ta'ani, Q. (2005). Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *Journal of periodontology* 76, 161-165.
- Kiechle, *Gynäkologie und Geburtshilfe*, Urban und Fischer Verlag, 2007, 1. Auflage, S.410
- Kilpatrick, D.C. (1987). Immune mechanisms and pre-eclampsia. *Lancet* 2, 1460-1461.
- Kimberlin, D.F., and Andrews, W.W. (1998). Bacterial vaginosis: association with adverse pregnancy outcome. *Semin Perinatol* 22, 242-250.

- Klebanoff, M., and Searle, K. (2006). The role of inflammation in preterm birth--focus on periodontitis. *Bjog* 113 *Suppl* 3, 43-45.
- Klein, L.L., and Gibbs, R.S. (2005). Infection and preterm birth. *Obstet Gynecol Clin North Am* 32, 397-410.
- Kloeck, F.K., and Jung, H. (1973). In vitro release of prostaglandins from the human myometrium under the influence of stretching. *American journal of obstetrics and gynecology* 115, 1066-1069.
- Korebits, C., Ramirez, M.M., Watson, L., Brinkman, E., Bocking, A.D., and Challis, J.R. (1998). Maternal corticotropin-releasing hormone is increased with impending preterm birth. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 1585-1591.
- Künzel, Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Geburt II, 2003, 4.Auflage, S.129f
- Kumar, J., and Samelson, R. (2009). Oral health care during pregnancy recommendations for oral health professionals. *The New York state dental journal* 75, 29-33.
- Kyrklund-Blomberg, N.B., and Cnattingius, S. (1998). Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. *American journal of obstetrics and gynecology* 179, 1051-1055.
- Lafaurie, G.I., Mayorga-Fayad, I., Torres, M.F., Castillo, D.M., Aya, M.R., Baron, A., and Hurtado, P.A. (2007). Periodontopathic microorganisms in peripheric blood after scaling and root planing. *Journal of clinical periodontology* 34, 873-879.
- Laine, M.A. (2002). Effect of pregnancy on periodontal and dental health. *Acta odontologica Scandinavica* 60, 257-264.
- Lange, D.E., Plagmann, H.C., Eenboom, A., and Promesberger, A. (1977). [Clinical methods for the objective evaluation of oral hygiene]. *Dtsch Zahnarztl Z* 32, 44-47.
- Laudanski, T., and Rocki, W. (1975). The effects on stretching and prostaglandin F2alpha on the contractile and bioelectric activity of the uterus in rat. *Acta Physiol Pol* 26, 385-393.
- Launer, L.J., Villar, J., Kestler, E., and de Onis, M. (1990). The effect of maternal work on fetal growth and duration of pregnancy: a prospective study. *British journal of obstetrics and gynaecology* 97, 62-70.
- Leitich, H., Bodner-Adler, B., Brunbauer, M., Kaider, A., Egarter, C., and Husslein, P. (2003). Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 189, 139-147.
- Leon, R., Silva, N., Ovalle, A., Chaparro, A., Ahumada, A., Gajardo, M., Martinez, M., and Gamonal, J. (2007). Detection of Porphyromonas gingivalis in the amniotic fluid in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. *Journal of periodontology* 78, 1249-1255.
- Little, B.B., Snell, L.M., Klein, V.R., Gilstrap, L.C., 3rd, Knoll, K.A., and Breckenridge, J.D. (1990). Maternal and fetal effects of heroin addiction during pregnancy. *J Reprod Med* 35, 159-162.
- Lockwood, C.J. (1999). Stress-associated preterm delivery: the role of corticotropin-releasing hormone. *American journal of obstetrics and gynecology* 180, S264-266.
- Loe, H., and Silness, J. (1963). Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta odontologica Scandinavica* 21, 533-551.
- Loesche, W.J. (1979). Clinical and microbiological aspects of chemotherapeutic agents used according to the specific plaque hypothesis. *Journal of dental research* 58, 2404-2412.

- Lohsoonthorn, V., Kungsadalpipob, K., Chanchareonsook, P., Limpongsanurak, S., Vanichjakvong, O., Sutdhibhisal, S., Wongkittikraiwan, N., Sookprome, C., Kamolpornwijiit, W., Jantarasaengaram, S., *et al.* (2009). Is maternal periodontal disease a risk factor for preterm delivery? *Am J Epidemiol* 169, 731-739.
- Lopez, N.J., Gamonal, J.A., and Martinez, B. (2000). Repeated metronidazole and amoxicillin treatment of periodontitis. A follow-up study. *Journal of periodontology* 71, 79-89.
- Lopez, N.J., Smith, P.C., and Gutierrez, J. (2002a). Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *Journal of dental research* 81, 58-63.
- Lopez, N.J., Smith, P.C., and Gutierrez, J. (2002b). Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *Journal of periodontology* 73, 911-924.
- Lopez, R. (2005). Periodontal disease, preterm birth and low birthweight. *Evidence-based dentistry* 6, 90-91.
- Lopez, R. (2007). Periodontal treatment in pregnant women improves periodontal disease but does not alter rates of preterm birth. *Evidence-based dentistry* 8, 38.
- Ludmir, J., Samuels, P., Brooks, S., and Mennuti, M.T. (1990). Pregnancy outcome of patients with uncorrected uterine anomalies managed in a high-risk obstetric setting. *Obstetrics and gynecology* 75, 906-910.
- Lunardelli, A.N., and Peres, M.A. (2005). Is there an association between periodontal disease, prematurity and low birth weight? A population-based study. *Journal of clinical periodontology* 32, 938-946.
- Macones, G.A., Parry, S., Nelson, D.B., Strauss, J.F., Ludmir, J., Cohen, A.W., Stamilio, D.M., Appleby, D., Clothier, B., Sammel, M.D., *et al.* (2010) Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth: results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). *American journal of obstetrics and gynecology* 202, 147 e141-148.
- Madianos, P.N., Bobetsis, G.A., and Kinane, D.F. (2002). Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births? *Journal of clinical periodontology* 29 *Suppl* 3, 22-36; discussion 37-28.
- Madianos, P.N., Lieff, S., Murtha, A.P., Boggess, K.A., Auten, R.L., Jr., Beck, J.D., and Offenbacher, S. (2001). Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 6, 175-182.
- Manau, C., Echeverria, A., Agueda, A., Guerrero, A., and Echeverria, J.J. (2008). Periodontal disease definition may determine the association between periodontitis and pregnancy outcomes. *Journal of clinical periodontology* 35, 385-397.
- Mandrizzato, G., Antsaklis, A., Botet, F., Chervenak, F.A., Figueras, F., Grunebaum, A., Puerto, B., Skupski, D., and Stanojevic, M. (2008). Intrauterine restriction (IUGR). *Journal of perinatal medicine* 36, 277-281.
- Mannem, S., and Chava, V.K. The relationship between maternal periodontitis and preterm low birth weight: A case-control study. *Contemporary clinical dentistry* 2, 88-93.
- Marakoglu, I., Gursoy, U.K., Marakoglu, K., Cakmak, H., and Ataoglu, T. (2008). Periodontitis as a risk factor for preterm low birth weight. *Yonsei Med J* 49, 200-203.
- March of Dimes trial (1993). Multicenter randomized, controlled trial of a preterm birth prevention program. Collaborative Group on Preterm Birth Prevention. *American journal of obstetrics and gynecology* 169, 352-366.

- Martin, JA, Hamilton, BE, Sutton, PD et al. Births: Final Data for 2006. Natl Vital Stat Rep 2009. www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr57/nvsr57_07.pdf.
- Matevosyan, N.R. Periodontal disease and perinatal outcomes. Archives of gynecology and obstetrics 283, 675-686.
- McDonald, S.D., Han, Z., Mulla, S., and Beyene, J. (2010) Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. BMJ (Clinical research ed) 341, c3428.
- McGregor, J.A., French, J.I., Lawellin, D., and Todd, J.K. (1988). Preterm birth and infection: pathogenic possibilities. Am J Reprod Immunol Microbiol 16, 123-132.
- McManemy, J., Cooke, E., Amon, E., and Leet, T. (2007). Recurrence risk for preterm delivery. American journal of obstetrics and gynecology 196, 576 e571-576; discussion 576 e576-577.
- Meis, P.J., Goldenberg, R.L., Mercer, B., Moawad, A., Das, A., McNellis, D., Johnson, F., Iams, J.D., Thom, E., and Andrews, W.W. (1995). The preterm prediction study: significance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. American journal of obstetrics and gynecology 173, 1231-1235.
- Mercer, B.M., Goldenberg, R.L., Das, A., Moawad, A.H., Iams, J.D., Meis, P.J., Copper, R.L., Johnson, F., Thom, E., McNellis, D., et al. (1996). The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. American journal of obstetrics and gynecology 174, 1885-1893; discussion 1893-1885.
- Mercer, B.M., Goldenberg, R.L., Moawad, A.H., Meis, P.J., Iams, J.D., Das, A.F., Caritis, S.N., Miodovnik, M., Menard, M.K., Thurnau, G.R., et al. (1999). The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. American journal of obstetrics and gynecology 181, 1216-1221.
- Mercer, B.M., Macpherson, C.A., Goldenberg, R.L., Goepfert, A.R., Haugel-De Mouzon, S., Varner, M.W., Iams, J.D., Meis, P.J., Moawad, A.H., Miodovnik, M., et al. (2006). Are women with recurrent spontaneous preterm births different from those without such history? American journal of obstetrics and gynecology 194, 1176-1184; discussion 1184-1175.
- Mesiano, S. (2001). Roles of estrogen and progesterone in human parturition. Front Horm Res 27, 86-104.
- Michalowicz, B.S., and Durand, R. (2007). Maternal periodontal disease and spontaneous preterm birth. Periodontology 2000 44, 103-112.
- Michalowicz, B.S., Hodges, J.S., DiAngelis, A.J., Lupo, V.R., Novak, M.J., Ferguson, J.E., Buchanan, W., Bofill, J., Papapanou, P.N., Mitchell, D.A., et al. (2006). Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. The New England journal of medicine 355, 1885-1894.
- Michalowicz, B.S., Hodges, J.S., Novak, M.J., Buchanan, W., DiAngelis, A.J., Papapanou, P.N., Mitchell, D.A., Ferguson, J.E., Lupo, V.R., Bofill, J., et al. (2009). Change in periodontitis during pregnancy and the risk of pre-term birth and low birthweight. Journal of clinical periodontology 36, 308-314.
- Micheelis W, Schiffner U. Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Institut der Deutschen Zahnärzte (IDZ Materialreihe Band 31). Deutscher Ärzte Verlag, Köln (2006)

- Mobeen, N., Jehan, I., Banday, N., Moore, J., McClure, E.M., Pasha, O., Wright, L.L., and Goldenberg, R.L. (2008). Periodontal disease and adverse birth outcomes: a study from Pakistan. *American journal of obstetrics and gynecology* 198, 514 e511-518.
- Molin, A. (1993). Risk of damage to the cervix by dilatation for first-trimester-induced abortion by suction aspiration. *Gynecol Obstet Invest* 35, 152-154.
- Moore, S., Ide, M., Coward, P.Y., Randhawa, M., Borkowska, E., Baylis, R., and Wilson, R.F. (2004a). A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *British dental journal* 197, 251-258; discussion 247.
- Moore, S., Ide, M., Randhawa, M., Walker, J.J., Reid, J.G., and Simpson, N.A. (2004b). An investigation into the association among preterm birth, cytokine gene polymorphisms and periodontal disease. *Bjog* 111, 125-132.
- Morken, N.H., Kallen, K., and Jacobsson, B. (2006). Fetal growth and onset of delivery: a nationwide population-based study of preterm infants. *American journal of obstetrics and gynecology* 195, 154-161.
- Mumghamba, E.G., and Manji, K.P. (2007). Maternal oral health status and preterm low birth weight at Muhimbili National Hospital, Tanzania: a case-control study. *BMC Oral Health* 7, 8.
- Nabet, C., Lelong, N., Colombier, M.L., Sixou, M., Musset, A.M., Goffinet, F., and Kaminski, M. Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control Epi-pap study. *Journal of clinical periodontology* 37, 37-45.
- Naeye, R.L. (1979). Causes of the excessive rates of perinatal mortality and prematurity in pregnancies complicated by maternal urinary-tract infections. *The New England journal of medicine* 300, 819-823.
- Naeye, R.L. (1981). Maternal blood pressure and fetal growth. *American journal of obstetrics and gynecology* 141, 780-787.
- Neggers, Y., and Goldenberg, R.L. (2003). Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome. *J Nutr* 133, 1737S-1740S.
- Newman, R.B., Goldenberg, R.L., Moawad, A.H., Iams, J.D., Meis, P.J., Das, A., Miodovnik, M., Caritis, S.N., Thurnau, G.R., Dombrowski, M.P., *et al.* (2001). Occupational fatigue and preterm premature rupture of membranes. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine, Units Network. *American journal of obstetrics and gynecology* 184, 438-446.
- Newnham, J.P., Newnham, I.A., Ball, C.M., Wright, M., Pennell, C.E., Swain, J., and Doherty, D.A. (2009). Treatment of Periodontal Disease During Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology* 114, 1239-1248.
- Novak, M.J., Novak, K.F., Hodges, J.S., Kirakodu, S., Govindaswami, M., Diangelis, A., Buchanan, W., Papapanou, P.N., and Michalowicz, B.S. (2008). Periodontal bacterial profiles in pregnant women: response to treatment and associations with birth outcomes in the obstetrics and periodontal therapy (OPT) study. *Journal of periodontology* 79, 1870-1879.
- Novak, T., Radnai, M., Gorzo, I., Urban, E., Orvos, H., Eller, J., and Pal, A. (2009). Prevention of preterm delivery with periodontal treatment. *Fetal diagnosis and therapy* 25, 230-233.
- O'Leary, C.M., Nassar, N., Kurinczuk, J.J., and Bower, C. (2009). The effect of maternal alcohol consumption on fetal growth and preterm birth. *Bjog* 116, 390-400.
- Offenbacher, S., and Beck, J.D. (2001). Periodontitis: a potential risk factor for spontaneous preterm birth. *Compend Contin Educ Dent* 22, 17-20.

- Offenbacher, S., Beck, J.D., Jared, H.L., Mauriello, S.M., Mendoza, L.C., Couper, D.J., Stewart, D.D., Murtha, A.P., Cochran, D.L., Dudley, D.J., *et al.* (2009). Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology* 114, 551-559.
- Offenbacher, S., Boggess, K.A., Murtha, A.P., Jared, H.L., Lieff, S., McKaig, R.G., Mauriello, S.M., Moss, K.L., and Beck, J.D. (2006a). Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstetrics and gynecology* 107, 29-36.
- Offenbacher, S., Jared, H.L., O'Reilly, P.G., Wells, S.R., Salvi, G.E., Lawrence, H.P., Socransky, S.S., and Beck, J.D. (1998). Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 3, 233-250.
- Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., Collins, J., Boyd, D., Maynor, G., McKaig, R., and Beck, J. (1996). Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *Journal of periodontology* 67, 1103-1113.
- Offenbacher, S., Lieff, S., Boggess, K.A., Murtha, A.P., Madianos, P.N., Champagne, C.M., McKaig, R.G., Jared, H.L., Mauriello, S.M., Auten, R.L., Jr., *et al.* (2001). Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 6, 164-174.
- Offenbacher, S., Lin, D., Strauss, R., McKaig, R., Irving, J., Barros, S.P., Moss, K., Barrow, D.A., Hefti, A., and Beck, J.D. (2006b). Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *Journal of periodontology* 77, 2011-2024.
- Oliveira, A.M., de Oliveira, P.A., Cota, L.O., Magalhaes, C.S., Moreira, A.N., and Costa, F.O. Periodontal therapy and risk for adverse pregnancy outcomes. *Clinical oral investigations*.
- Ou, C.W., Chen, Z.Q., Qi, S., and Lye, S.J. (1998). Increased expression of the rat myometrial oxytocin receptor messenger ribonucleic acid during labor requires both mechanical and hormonal signals. *Biol Reprod* 59, 1055-1061.
- Ou, C.W., Orsino, A., and Lye, S.J. (1997). Expression of connexin-43 and connexin-26 in the rat myometrium during pregnancy and labor is differentially regulated by mechanical and hormonal signals. *Endocrinology* 138, 5398-5407.
- Ovalle, A., and Levancini, M. (2001). Urinary tract infections in pregnancy. *Curr Opin Urol* 11, 55-59.
- Page, R.C., and Eke, P.I. (2007). Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *Journal of periodontology* 78, 1387-1399.
- Peacock, J.L., Bland, J.M., and Anderson, H.R. (1995). Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. *BMJ (Clinical research ed)* 311, 531-535.
- Peiffer, J., Majewski, F., Fischbach, H., Bierich, J.R., and Volk, B. (1979). Alcohol embryo- and fetopathy. Neuropathology of 3 children and 3 fetuses. *J Neurol Sci* 41, 125-137.
- Pennell, C.E., Jacobsson, B., Williams, S.M., Buus, R.M., Muglia, L.J., Dolan, S.M., Morken, N.H., Ozcelik, H., Lye, S.J., and Relton, C. (2007). Genetic epidemiologic studies of preterm birth: guidelines for research. *American journal of obstetrics and gynecology* 196, 107-118.
- PeriStats, March of Dimes. White Plains, NY: Peri-Stats.
www.marchofdimes.com/peristats/

- Petrou, S. (2005). The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *Bjog* 112 *Suppl* 1, 10-15.
- Petrou, S., Mehta, Z., Hockley, C., Cook-Mozaffari, P., Henderson, J., and Goldacre, M. (2003). The impact of preterm birth on hospital inpatient admissions and costs during the first 5 years of life. *Pediatrics* 112, 1290-1297.
- Pitiphat, W., Joshipura, K.J., Gillman, M.W., Williams, P.L., Douglass, C.W., and Rich-Edwards, J.W. (2008). Maternal periodontitis and adverse pregnancy outcomes. *Community dentistry and oral epidemiology* 36, 3-11.
- Pretorius, C., Jagatt, A., and Lamont, R.F. (2007). The relationship between periodontal disease, bacterial vaginosis, and preterm birth. *Journal of perinatal medicine* 35, 93-99.
- Pschyrembel, 259.Auflage, S.1261f
- Purisch, S.E., DeFranco, E.A., Muglia, L.J., Odibo, A.O., and Stamilio, D.M. (2008). Preterm birth in pregnancies complicated by major congenital malformations: a population-based study. *American journal of obstetrics and gynecology* 199, 287 e281-288.
- Radnai, M., Pal, A., Novak, T., Urban, E., Eller, J., and Gorzo, I. (2009). Benefits of periodontal therapy when preterm birth threatens. *Journal of dental research* 88, 280-284.
- Rakoto-Alson, S., Tenenbaum, H., and Davideau, J.L. Periodontal diseases, preterm births, and low birth weight: findings from a homogeneous cohort of women in Madagascar. *Journal of periodontology* 81, 205-213.
- Rawlings, J.S., Rawlings, V.B., and Read, J.A. (1995). Prevalence of low birth weight and preterm delivery in relation to the interval between pregnancies among white and black women. *The New England journal of medicine* 332, 69-74.
- Reddy, U.M., Baschat, A.A., Zlatnik, M.G., Towbin, J.A., Harman, C.R., and Weiner, C.P. (2005). Detection of viral deoxyribonucleic acid in amniotic fluid: association with fetal malformation and pregnancy abnormalities. *Fetal diagnosis and therapy* 20, 203-207.
- Resnik, R. (2002). Intrauterine growth restriction. *Obstetrics and gynecology* 99, 490-496.
- Rice, J.P., Kay, H.H., and Mahony, B.S. (1989). The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 160, 1212-1216.
- Richardus, J.H., Graafmans, W.C., Verloove-Vanhorick, S.P., and Mackenbach, J.P. (2003). Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *Bjog* 110, 97-105.
- Roberts, A.K., Monzon-Bordonaba, F., Van Deerlin, P.G., Holder, J., Macones, G.A., Morgan, M.A., Strauss, J.F., 3rd, and Parry, S. (1999). Association of polymorphism within the promoter of the tumor necrosis factor alpha gene with increased risk of preterm premature rupture of the fetal membranes. *American journal of obstetrics and gynecology* 180, 1297-1302.
- Romero, R., Avila, C., Brekus, C.A., and Morotti, R. (1991a). The role of systemic and intrauterine infection in preterm parturition. *Ann N Y Acad Sci* 622, 355-375.
- Romero, R., Brody, D.T., Oyarzun, E., Mazor, M., Wu, Y.K., Hobbins, J.C., and Durum, S.K. (1989a). Infection and labor. III. Interleukin-1: a signal for the onset of parturition. *American journal of obstetrics and gynecology* 160, 1117-1123.

- Romero, R., Durum, S., Dinarello, C.A., Oyarzun, E., Hobbins, J.C., and Mitchell, M.D. (1989b). Interleukin-1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion. *Prostaglandins* 37, 13-22.
- Romero, R., Espinoza, J., Goncalves, L.F., Kusanovic, J.P., Friel, L., and Hassan, S. (2007). The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med* 25, 21-39.
- Romero, R., Espinoza, J., Goncalves, L.F., Kusanovic, J.P., Friel, L.A., and Nien, J.K. (2006a). Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med* 11, 317-326.
- Romero, R., Espinoza, J., Kusanovic, J.P., Gotsch, F., Hassan, S., Erez, O., Chaiworapongsa, T., and Mazor, M. (2006b). The preterm parturition syndrome. *Bjog* 113 *Suppl* 3, 17-42.
- Romero, R., Manogue, K.R., Mitchell, M.D., Wu, Y.K., Oyarzun, E., Hobbins, J.C., and Cerami, A. (1989c). Infection and labor. IV. Cachectin-tumor necrosis factor in the amniotic fluid of women with intraamniotic infection and preterm labor. *American journal of obstetrics and gynecology* 161, 336-341.
- Romero, R., Mazor, M., Munoz, H., Gomez, R., Galasso, M., and Sherer, D.M. (1994). The preterm labor syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 734, 414-429.
- Romero, R., Mazor, M., and Tartakovsky, B. (1991b). Systemic administration of interleukin-1 induces preterm parturition in mice. *American journal of obstetrics and gynecology* 165, 969-971.
- Romero, R., Mazor, M., Wu, Y.K., Sirtori, M., Oyarzun, E., Mitchell, M.D., and Hobbins, J.C. (1988). Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin Perinatol* 12, 262-279.
- Romero, R., Sirtori, M., Oyarzun, E., Avila, C., Mazor, M., Callahan, R., Sabo, V., Athanassiadis, A.P., and Hobbins, J.C. (1989d). Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *American journal of obstetrics and gynecology* 161, 817-824.
- Romero, R., and Tartakovsky, B. (1992). The natural interleukin-1 receptor antagonist prevents interleukin-1-induced preterm delivery in mice. *American journal of obstetrics and gynecology* 167, 1041-1045.
- Romero, R., Wu, Y.K., Brody, D.T., Oyarzun, E., Duff, G.W., and Durum, S.K. (1989e). Human decidua: a source of interleukin-1. *Obstetrics and gynecology* 73, 31-34.
- Ruma, M., Boggess, K., Moss, K., Jared, H., Murtha, A., Beck, J., and Offenbacher, S. (2008). Maternal periodontal disease, systemic inflammation, and risk for preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology* 198, 389 e381-385.
- Rydhstroem, H. (1998). Gestational duration in the pregnancy after a preterm twin delivery. *American journal of obstetrics and gynecology* 178, 136-139.
- Ryu, J.I., Oh, K., Yang, H., Choi, B.K., Ha, J.E., Jin, B.H., Kim, H.D., and Bae, K.H. (2010). Health behaviors, periodontal conditions, and periodontal pathogens in spontaneous preterm birth: a case-control study in Korea. *Journal of periodontology*.
- Sacco, G., Carmagnola, D., Abati, S., Luglio, P.F., Ottolenghi, L., Villa, A., Maida, C., and Campus, G. (2008). Periodontal disease and preterm birth relationship: a review of the literature. *Minerva Stomatol* 57, 233-246, 246-250.
- Sadatmansouri, S., Sedighpoor, N., and Aghaloo, M. (2006). Effects of periodontal treatment phase I on birth term and birth weight. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 24, 23-26.

- Saddki, N., Bachok, N., Hussain, N.H., Zainudin, S.L., and Sosroseno, W. (2008). The association between maternal periodontitis and low birth weight infants among Malay women. *Community dentistry and oral epidemiology* 36, 296-304.
- Sadler, L., and Safflas, A. (2007). Cervical surgery and preterm birth. *Journal of perinatal medicine* 35, 5-9.
- Sadowsky, D.W., Novy, M.J., Witkin, S.S., and Gravett, M.G. (2003). Dexamethasone or interleukin-10 blocks interleukin-1beta-induced uterine contractions in pregnant rhesus monkeys. *American journal of obstetrics and gynecology* 188, 252-263.
- Salafia, C.M., Vogel, C.A., Vintzileos, A.M., Bantham, K.F., Pezzullo, J., and Silberman, L. (1991). Placental pathologic findings in preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology* 165, 934-938.
- Scanlon, K.S., Yip, R., Schieve, L.A., and Cogswell, M.E. (2000). High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstetrics and gynecology* 96, 741-748.
- Scannapieco, F.A. (1998). Position paper of The American Academy of Periodontology: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *Journal of periodontology* 69, 841-850.
- Scannapieco, F.A., Bush, R.B., and Paju, S. (2003). Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes. A systematic review. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 8, 70-78.
- Schneider, H., Naiem, A., Malek, A., and Hanggi, W. (1994). [Etiologic classification of premature labor and its importance for prevention]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 54, 12-19.
- Scholl, T.O. (2005). Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 81, 1218S-1222S.
- Sert, T., Kirzioglu, F.Y., Fentoglu, O., Aylak, F., and Mungan, T. (2011) Serum Placental Growth Factor (PlGF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Soluble VEGF Receptor -1 and -2 Levels In Periodontal Disease and Adverse Pregnancy Outcomes. *Journal of periodontology*.
- Shah, P.S., and Zao, J. (2009). Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *Bjog* 116, 1425-1442.
- Sheiner, E., Mazor-Drey, E., and Levy, A. (2009). Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 22, 423-427.
- Sherwood, R.A., Keating, J., Kavvadia, V., Greenough, A., and Peters, T.J. (1999). Substance misuse in early pregnancy and relationship to fetal outcome. *Eur J Pediatr* 158, 488-492.
- Silness, J., and Loe, H. (1964). Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta odontologica Scandinavica* 22, 121-135.
- Silness, J., and Loe, H. (1966). Periodontal disease in pregnancy. 3. Response to local treatment. *Acta odontologica Scandinavica* 24, 747-759.
- Singer, L., Arendt, R., Song, L.Y., Warshawsky, E., and Kliegman, R. (1994). Direct and indirect interactions of cocaine with childbirth outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 148, 959-964.
- Siqueira, F.M., Cota, L.O., Costa, J.E., Haddad, J.P., Lana, A.M., and Costa, F.O. (2007). Intrauterine growth restriction, low birth weight, and preterm birth: adverse pregnancy outcomes and their association with maternal periodontitis. *Journal of periodontology* 78, 2266-2276.

- Slattery, M.M., and Morrison, J.J. (2002). Preterm delivery. *Lancet* 360, 1489-1497.
- Speer, Gahr: Pädiatrie, Springer Verlag 2005, 2.Auflage, S. 172f
- Srinivas, S.K., Sammel, M.D., Stamilio, D.M., Clothier, B., Jeffcoat, M.K., Parry, S., Macones, G.A., Elovitz, M.A., and Metlay, J. (2009). Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: is there an association? *American journal of obstetrics and gynecology* 200, 497 e491-498.
- Steinborn, A., Kuhnert, M., and Halberstadt, E. (1996). Immunmodulating cytokines induce term and preterm parturition. *Journal of perinatal medicine* 24, 381-390.
- Strauss, A., Paek, B.W., Genzel-Boroviczeny, O., Schulze, A., Janssen, U., and Hepp, H. (2002). Multifetal gestation--maternal and perinatal outcome of 112 pregnancies. *Fetal diagnosis and therapy* 17, 209-217.
- Taylor, G.W., Burt, B.A., Becker, M.P., Genco, R.J., Shlossman, M., Knowler, W.C., and Pettitt, D.J. (1998). Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol* 69, 76-83.
- TambyRaja, R.L., and Ratnam, S.S. (1981). Plasma steroid changes in twin pregnancies. *Prog Clin Biol Res* 69A, 189-195.
- Tamura, T., Goldenberg, R.L., Freeberg, L.E., Cliver, S.P., Cutter, G.R., and Hoffman, H.J. (1992). Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationships to pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 56, 365-370.
- Tarannum, F., and Faizuddin, M. (2007). Effect of periodontal therapy on pregnancy outcome in women affected by periodontitis. *Journal of periodontology* 78, 2095-2103.
- Thompson, J.M., Irgens, L.M., Rasmussen, S., and Daltveit, A.K. (2006). Secular trends in socio-economic status and the implications for preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 20, 182-187.
- Tomar, S.L., and Asma, S. (2000). Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. *National Health and Nutrition Examination Survey. J Periodontol* 71, 743-751.
- Toygar, H.U., Seydaoglu, G., Kurklu, S., Guzeldemir, E., and Arpak, N. (2007). Periodontal health and adverse pregnancy outcome in 3,576 Turkish women. *Journal of periodontology* 78, 2081-2094.
- Tracy, R.P., Psaty, B.M., Macy, E., Bovill, E.G., Cushman, M., Cornell, E.S., and Kuller, L.H. (1997). Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17, 2167-2176.
- Tsai, C., Hayes, C., and Taylor, G.W. (2002). Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 30, 182-192.
- Valkenburg-van den Berg, A.W., Sprij, A.J., Dekker, F.W., Dorr, P.J., and Kanhai, H.H. (2009). Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 88, 958-967.
- van Baar, A.L., van Wassenaer, A.G., Briet, J.M., Dekker, F.W., and Kok, J.H. (2005). Very preterm birth is associated with disabilities in multiple developmental domains. *J Pediatr Psychol* 30, 247-255.
- Van Dyke, T.E., and Sheilsh, D. (2005). Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 7, 3-7.
- Van Meir, C.A., Sangha, R.K., Walton, J.C., Matthews, S.G., Keirse, M.J., and Challis, J.R. (1996). Immunoreactive 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (PGDH) is re-

duced in fetal membranes from patients at preterm delivery in the presence of infection. *Placenta* 17, 291-297.

Velez, D.R., Fortunato, S., Thorsen, P., Lombardi, S.J., Williams, S.M., and Menon, R. (2009). Spontaneous preterm birth in African Americans is associated with infection and inflammatory response gene variants. *American journal of obstetrics and gynecology* 200, 209 e201-227.

Vergnes, J.N., and Sixou, M. (2007). Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 196, 135 e131-137.

Vettore, M.V., Lamarca Gde, A., Leao, A.T., Thomaz, F.B., Sheiham, A., and Leal Mdo, C. (2006). Periodontal infection and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of epidemiological studies. *Cad Saude Publica* 22, 2041-2053.

Vettore, M.V., Leal, M., Leao, A.T., da Silva, A.M., Lamarca, G.A., and Sheiham, A. (2008a). The relationship between periodontitis and preterm low birthweight. *Journal of dental research* 87, 73-78.

Vettore, M.V., Leao, A.T., Leal Mdo, C., Feres, M., and Sheiham, A. (2008b). The relationship between periodontal disease and preterm low birthweight: clinical and microbiological results. *Journal of periodontal research* 43, 615-626.

Villar, J., Gulmezoglu, A.M., and de Onis, M. (1998). Nutritional and antimicrobial interventions to prevent preterm birth: an overview of randomized controlled trials. *Obstetrical & gynecological survey* 53, 575-585.

Wang, M.L., Dorer, D.J., Fleming, M.P., and Catlin, E.A. (2004). Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 114, 372-376.

Ward, R.M., and Beachy, J.C. (2003). Neonatal complications following preterm birth. *Bjog* 110 Suppl 20, 8-16.

Watari, M., Watari, H., DiSanto, M.E., Chacko, S., Shi, G.P., and Strauss, J.F., 3rd (1999). Pro-inflammatory cytokines induce expression of matrix-metabolizing enzymes in human cervical smooth muscle cells. *Am J Pathol* 154, 1755-1762.

Watts, D.H., Krohn, M.A., Hillier, S.L., and Eschenbach, D.A. (1992). The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstetrics and gynecology* 79, 351-357.

Weiss, G., Goldsmith, L.T., Sachdev, R., Von Hagen, S., and Lederer, K. (1993). Elevated first-trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity risk and preterm delivery. *Obstetrics and gynecology* 82, 821-828.

Williams, R.C. (1990). Periodontal disease. *The New England journal of medicine* 322, 373-382.

Wimmer, G., and Pihlstrom, B.L. (2008). A critical assessment of adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *Journal of clinical periodontology* 35, 380-397.

www.who.int/childgrowth/standards/cht_wfa_girls_p_0_6.pdf

<http://de.wikipedia.org/wiki/Miswak>

Xiong, X., Buekens, P., Vastardis, S., and Yu, S.M. (2007). Periodontal disease and pregnancy outcomes: state-of-the-science. *Obstetrical & gynecological survey* 62, 605-615.

Zimbeck, M., Mohangoo, A., and Zeitlin, J. (2009). The European perinatal health report: delivering comparable data for examining differences in maternal and infant health. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 146, 149-151.

8 Abkürzungsverzeichnis

AAP	American Academy of Periodontology
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGA	appropriate for gestational age
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
API	Aproximaler Plaqueindex
BANA	Benzoyl-DL-Arginin-Naphthylamid
BMI	Body Mass Index
BOP	bleeding-on-probing
CAL	clinical attachment loss/level
CDC	Centers for Disease Control
CI	Confidence Interval
CPI	Community Periodontal Index
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
CRP	C-Reaktives Protein
DMS	Deutsche Mundgesundheitsstudie
Fit	fetale Tyrosinkinase
FG	Frühgeburt
FIRS	fetal inflammatory response syndrome
ELBW	extremely low birthweighth
GI	Gingivaindex
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
HIV	Human Immunodeficiency Syndrome
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IUGR	intrauterine growth restriction/retardation
IVF	In-Vitro-Fertilisation
LBW	low birthweight
LGA	large for gestational age

LLTEZ	large loop excision of the transformation zone
MIAC	microbial infection of the amniotic cavity
OIS	oral inflammation score
OR	Odds Ratio
PCR	polymerase chain reaction
PD	probing depth
PG	Prostaglandin
PGDH	Prostaglandin-Dehydrogenase-Aktivität
PI	Plaqueindex, Periodontal Index
PROM	premature rupture of the membranes
RCT	Randomisierte klinisch kontrollierte Studie
RF	Risikofaktor
RR	Blutdruck nach Riva Rocci; Relatives Risiko
SGA	small for gestational age
SRP	Scaling und Root Planning
SSW	Schwangerschaftswoche
sVEGFR	soluble Vascular Endothelial Growth Factor
TNF	Tumornekrosefaktor, Tumor necrosis factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor
VLBW	very low birthweight
WHO	World Health Organization

9 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Perzentilenkurve nach Alter und Gewicht, exemplarisch für Mädchen.

Quelle:http://www.who.int/childgrowth/standards/cht_wfa_girls_p_0_6.pdf

Abbildung 2: Ätiologie der Frühgeburt

Abbildung 3: Verteilung der untersuchten Studien

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Daten der IV. Mundgesundheitsstudie. Parodontitisprävalenzen für Deutschland, erhoben auf dem Boden des Community Periodontal Index. Quelle: Micheelis W, Schiffner U. Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Institut der Deutschen Zahnärzte (IDZ Materialreihe Band 31). Deutscher Ärzte Verlag, Köln (2006)

Tabelle 2: Beobachtungsstudien und deskriptive Studien

Tabelle 3: Interventionsstudien

11 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrerinnen und Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren Aigner, Alter, Aumüller, Bartsch, Basler, Baum, Bien, Bolm, Boudriot, Burchert, Czubyko, Daut, Donner-Banzhoff, Eilers, Ellenrieder, Engenhardt-Cabilic, Fuchs-Winkelmann, Galambos, Geks, Gerdes, Görg, C., Görg, K., Grimm, Gress, Grundmann, Grzeschik, Herrmann-Lingen, Hertl, Höffken, Höglinger, Hoffmann, Hofmann, Holst, Hoyer, Jungclas, Kann, Kim-Berger, Klenk, Klingmüller, Klose, Knipper, König, Kolb-Niemann, Koolmann, Krieg, Kroll, Krüger, Kühnert, Kuhlmann, Lang, Lohoff, Maier, Maisch, Martin, Michl, Mittag, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller-Brüsselbach, Mutters, Neubauer, Nimsky, Nockher, Oertel, Opitz, Pagenstecher, Plant, Ramaswamy, Remschmidt, Renz, Richter, Riße, Röhm, Rosenow, Ruchholtz, Schäfer, H., Schäfer, J., Schäfer, M., Schmidt, L., Schmidt, S., Schrader, Schulze, Sekundo, Sierra, Skrzypek, Steiniger, Stief, Tackenberg, Teymoortash, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Woernle, Wulf und Zettl.

12 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Maritta Kühnert, durch deren Einsatz dieses neue Promotionsthema überhaupt erst ermöglicht wurde und durch deren hervorragenden und ermutigenden Beistand diese Arbeit stetig geformt werden konnte.

Herrn PD Dr. med. Michael Zemlin danke ich für die freundliche Übernahme der Zweitbegutachtung.