

» Die Frühgeburt: Pathogenese, Risikoselektion und präventive Maßnahmen

Preterm Delivery: Pathogenesis, Detection of Patients at Risk and Preventive Measures

R. Berger, Y. Garnier

Universitätsfrauenklinik Bochum, Knappschafts Krankenhaus

Zusammenfassung

Bisherige Anstrengungen, die Frühgeburtenrate zu senken, waren meist nicht von Erfolg gekrönt. Dies resultierte aus einem mangelhaften Verständnis der zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen und somit unzureichender diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen. Wir wissen heute, daß den Frühgeburtsbestrebungen eine Aktivierung des zervikalen und placentaren Zellverbandes vorausgeht. Diese Aktivierung erfolgt durch lokale Mediatoren von maternalem-fetalem Streß (CRH), ascendierender genitaler Infektion (IL-1, IL-6, IL-8 und TNF) und dezidualer Blutung. Infolgedessen werden Prostaglandine, Oxytocin und Endothelin freigesetzt, die uterine Kontraktionen hervorrufen. Des weiteren führt die Sekretion von Kollagenasen und Elastasen zum Abbau der zervikalen extrazellulären Matrix und somit zu einer Auflockerung und Dilatation des Muttermundes. Eihäute und Plazenta sind dann der vaginalen Keimflora schutzlos ausgesetzt. Eine weitere Keimbesiedelung der Fruchthöhle und ein vorzeitiger Blasensprung können die Folge sein. Sorgfältige Anamneseerhebung, vaginale Untersuchung mit mikrobieller Diagnostik, Vaginalsonographie sowie biochemische Marker, insbesondere die Fibronektinkonzentration im Vaginalsekret, erscheinen geeignet, Risikopatienten zu selektionieren und präventiven Maßnahmen zuzuführen. Intensive psychosoziale Zuwendung, der Einsatz von Tokolytika und Antibiotika unter entsprechender Indikation können bei der unbedingt notwendigen Senkung der Frühgeburtenrate hilfreich sein.

Abstract

Previous efforts to prevent preterm delivery have been hampered by a poor understanding of the underlying pathophysiology, inadequate diagnostic tools, and generally ineffective therapies. There is increasing clinical and experimental evidence that many preterm deliveries result from premature activation of cells in the cervix, decidua, and fetal membranes in response to local mediators of maternal or fetal stress, ascending genital tract infection or decidual haemorrhage. Putative mediators include peptide hormones (e.g. corticotropin releasing

hormone [CRH]) and/or inflammatory-cytokines (e.g. IL-1, IL-6, IL-8, and TNF) which promote the production of oxytotic factors (e.g. prostanoids and endothelin) capable of eliciting uterine contractions and enhancing expression of proteases capable of initiating cervical change and/or membrane rupture. Identification of individual risk factors, vaginal examination accompanied by microbiological diagnostics, vaginal sonography as well as biochemical markers, especially concentration of cervicovaginal fibronectin, may provide new approaches to the detection of patients at high risk for preterm delivery. Intensive psychological and social support, tocolytic and antibiotic therapy may be helpful in decreasing preterm delivery rates.

Trotz weltweiter Anstrengungen ist die Frühgeburtslichkeit nach wie vor eines der herausragenden Themen der Perinatalmedizin. In Deutschland erleiden jährlich etwa 6–8% aller Schwangeren eine Frühgeburt. Obwohl die Anzahl der betroffenen Kinder zunächst gering erscheint, belasten diese Patienten die perinatale Mortalitäts- und Morbiditätsstatistik erheblich. Zwei Drittel aller Kinder, die perinatal versterben, sind Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 g (Perinatalstatistiken der Bundesländer). Zu den schwerwiegendsten Komplikationen der überlebenden Kinder gehören ausgedehnte intrazerebrale Blutungen und periventrikuläre Leukomalazien mit nachfolgenden neurologischen Entwicklungsstörungen (Abb. 1) [144]. Aber auch bronchopulmonale Dysplasien, nekrotisierende Enterokolitiden oder Retinopathien können das weitere Leben dieser Kinder schwer beeinträchtigen (Neonatalstatistiken der Bundesländer). Die Vermeidung der Frühgeburt oder zumindest die Verlängerung der Schwangerschaftsdauer ist deshalb gegenwärtig zu einer Herausforderung für jeden Geburtshelfer geworden. Basierend auf dem Verständnis pathogenetischer Mechanismen, die eine Frühgeburt induzieren, wird nun versucht, Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt bieten, frühzeitig zu erkennen und präventiven Maßnahmen zuzuführen.

Pathogenese

Mittlerweile belegt eine Reihe von Untersuchungen, daß molekularbiologischen und biochemischen Vorgängen an der Zervix, der Dezidua und den Eihäuten erhebliche Bedeutung bei der Induktion der Wehentätigkeit und Muttermundseröffnung zukommen [36, 74, 84, 150]. Chorion, Amnion und



Abb.1 Darstellung eines Kindes mit infantiler Zerebralparese, das während der Geburt einer schweren Asphyxie ausgesetzt war [82].

Dezidua reagieren auf verschiedene endokrine, parakrine oder autokrine Reize mit einer erhöhten Produktion an Prostaglandinen, die am Myometrium Kontraktionen auslösen können. Ebenso vermögen sie Proteasen freizusetzen, die einen Abbau der extrazellulären Matrix an Zervix und Eihäuten hervorrufen können. Die Folge davon ist eine Reifung der Zervix und/oder ein Blasensprung. Diese Vorgänge, die normalerweise erst jenseits der 38.SSW einsetzen, können durch verschiedene Faktoren bereits wesentlich früher ausgelöst werden. Hierzu gehören vor allem maternaler-fetaler Streß, ascendierende genitale Infektionen und deziduale Blutungen (Abb. 2).

Maternaler Streß

Wie epidemiologische Untersuchungen gezeigt haben, ist maternaler Streß eng mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko assoziiert. Mütter, die nicht verheiratet sind, einen niedrigen sozioökonomischen Status haben, starken beruflichen Belastungen ausgesetzt sind, sich subjektiv starkem Streß ausgesetzt sehen, neigen häufiger zu Frühgeburten. Auch ethnische Faktoren scheinen hier eine Rolle zu spielen. So ist bei Afro-Amerikanerinnen auch nach Berücksichtigung sozio-ökonomischer Faktoren wiederholt ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit nachgewiesen worden [11,27,78,83,98,100,148]. Es ist bekannt, daß der maternale Organismus auf Streßsituationen mit einer erhöhten Ausscheidung von Glu-

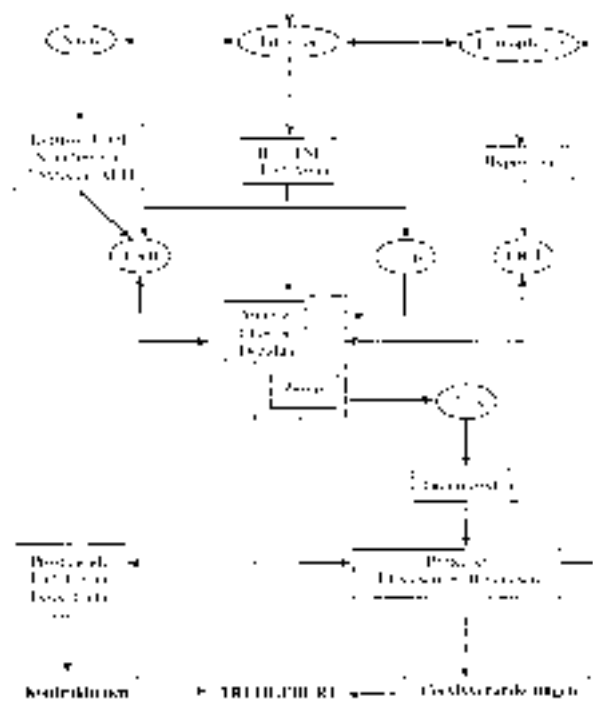


Abb.2 Pathophysiologie der Frühgeburt (modifiziert nach Lockwood, 1995 [84]). CRH = Kortikotropin-Releasing-Hormon; IL = Interleukin; TNF = Tumor-Nekrose Faktor; ADH = Adiuretin.

kokortikoiden reagiert (Abb.2). Glukokortikoide supprimieren am Hypothalamus die Freisetzung von CRH, an der Plazenta führen sie jedoch, wie jüngste Studien gezeigt haben, zu einer dramatischen Expression und Sekretion von CRH aus Amnion-, Chorion-, Trophoblast- und Deziduazellen [67]. CRH forciert die Prostaglandinproduktion in diesen Zellen über einen parakrinen Weg [68,69]. Die im plazentaren Gewebe gebildeten Prostaglandine diffundieren in das Myometrium und induzieren dort Muskelkontraktionen. Des weiteren fördern Prostaglandine über eine positive Rückkoppelung die Produktion von CRH in der Plazenta, womit sich der Kreis schließt [118]. CRH verstärkt zusätzlich die kontraktile Wirkung von Oxytocin am Uterus [121]. Neben Glukokortikoiden vermögen auch andere sogenannte Streßhormone wie Noradrenalin, Angiotensin II, Vasopressin und Acetylcholin die plazentare Freisetzung von CRH zu steigern (Abb.3) [118]. Über diesen pathophysiologischen Mechanismus kann die bekannte Assoziation zwischen körperlich-seelischer Belastung und Neigung zu Frühgeburtlichkeit erklärt werden.

Fetaler Streß

Ursache fetaler Streßzustände in utero ist häufig ein Sauerstoffmangel, der durch eine verminderte uterine oder umbilikale Perfusion bedingt ist. Auf einen Sauerstoffmangel reagiert der Fet mit einer erhöhten Ausschüttung von Kortisolulphat aus der Nebennierenrinde [1]. Dieses wird in der Plazenta enzymatisch zu Kortisol umgewandelt, das über einen positiven Feedback-Mechanismus die Sekretion von CRH aus der Plazenta stimuliert. Das sezernierte CRH bewirkt einerseits eine vermehrte plazentare Prostaglandinproduk-

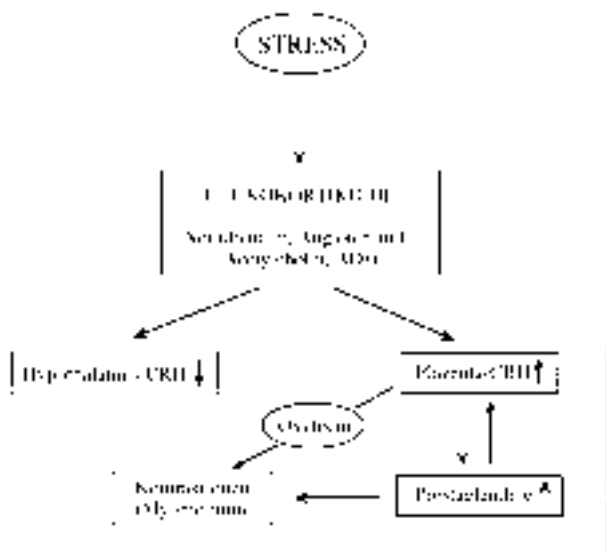


Abb. 3 Interaktionen zwischen maternalem Stress und Frühgeburtlichkeit. CRH = Kortikotropin-Releasing-Hormon; ADH = Adiuretin.

tion, andererseits fördert es beim Feten eine vermehrte ACTH-Ausschüttung aus der Hypophyse, die zu einer gesteigerten fetalen Kortisolproduktion führt [22]. Ebenso werden aufgrund der erhöhten ACTH-Konzentration im fetalen Blut vermehrt Östrogenvorläuferstufen aus der fetalen Nebennierenrinde freigesetzt, die mittels einer plazentaren Aromatase in Östrogene umgewandelt werden [139]. Östrogene stimulieren die Aktivität der plazentaren 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase, die die Oxidation von Kortisol zu Kortison bewirkt [8]. Damit wird die negative Feedback-Kontrolle von maternalem Kortisol auf die fetale Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse aufgehoben.

Aszendierende genitale Infektion

Eine der wesentlichsten Ursachen für Frühgeburtlichkeit ist, wie in zahlreichen Studien belegt wurde, die aszendierende genitale Infektion [31,41]. Haben pathogene Keime, wie z.B. Gonokokken, Chlamydien, Trichomonaden, Enterokokken, E. coli usw., die zervikale Barriere überschritten, führen sie sukzessive zu einer dezidualen und chorioamniotischen Infektion mit Keimbeseidlung des Fruchtwassers. Dabei kann ein vorzeitiger Blasensprung mit konsekutiver fetaler Infektion eintreten.

Eine Metaanalyse von 20 Studienergebnissen hat gezeigt, daß bei 12,8% aller Patienten mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intakter Fruchtblase eine Keimbeseidlung des Fruchtwassers vorliegt (Tab.1). Diese Patienten entwickelten im weiteren Schwangerschaftsverlauf gegenüber einer Kontrollgruppe wesentlich öfter klinische Zeichen einer Chorioamnionitis (37,5% vs. 6,6%), einen vorzeitigen Blasensprung (40% vs. 3,8%) und waren häufiger gegenüber einer Tokolyse refraktär (86,3% vs. 16,3%) [41]. In einer weiteren Metaanalyse von 11 klinischen Studien wurde nachgewiesen, daß bei Patienten mit einem verfrühten vorzeitigen Blasensprung in 33,8% der Fälle patho-

Tab.1 Keimbeseidlung des Fruchtwassers bei Patientinnen mit drohender Frühgeburt.

	Anzahl der Patienten	positive Kulturen (%)
vorzeitige Wehentätigkeit mit intakter Fruchtblase	1675	12,8
vorzeitiger Blasensprung	1110	33,8

Modifiziert nach Gomez et al., 1995 [41]

genes Keimwachstum im Fruchtwasser diagnostiziert werden kann [41] (Tab.1). Dieser Anteil wird vermutlich noch unterschätzt, da in den genannten Studien bei vielen Frauen mit verfrühtem vorzeitigem Blasensprung sehr wahrscheinlich gleichzeitig Wehentätigkeit bestand und deshalb auf eine Keimdiagnostik im Fruchtwasser mittels Amniozentese verzichtet wurde. Romero u. Mitarb. beobachteten, daß bei fortgeschrittenem Muttermundsbefund in der 14.- 24. SSW in 50% der Fälle eine Keimbeseidlung des Fruchtwassers vorlag und dies von einer Frühgeburt innerhalb der nächsten 48 h gefolgt war [128]. Weiterhin zeigte eine detaillierte Analyse von Hillier u. Mitarb., daß auch unter Berücksichtigung aller demographischen und geburtshilflichen Variablen die alleinige Variable „Keimbeseidlung des Fruchtwassers“ mit einem hohen Risiko für Frühgeburtlichkeit einhergeht [54].

Zwar konnte in jüngsten Studien auch im Fruchtwasser von Patientinnen mit termingerechter Wehentätigkeit pathogenes Keimwachstum nachgewiesen werden, die Inokulationsgröße war jedoch bedeutend kleiner als bei Patientinnen mit Frühgeburt. Ferner war in der ersteren Gruppe die lokale Konzentration an Zytokinen als Mediatoren der Entzündungsreaktion, wesentlich geringer, ebenso wie die histopathologischen und klinischen Anzeichen einer Chorioamnionitis [46,130,132]. Man nimmt deshalb an, daß die chorioamniotische Infektion bei Frauen, die Wehentätigkeit am Termin entwickeln, ein Sekundärphänomen ist, das aus der Öffnung des Muttermundes und damit der Exposition der Eihäute und Plazenta gegenüber der vaginalen Keimflora resultiert.

Die pathophysiologischen Mechanismen, die bei einer aszendierenden Infektion zu vorzeitiger Wehentätigkeit und Öffnung des Muttermundes führen, wurden in vitro und in vivo untersucht (Abb. 2). Die einwandernden Bakterien induzieren die Freisetzung von Zytokinen, IL-1 und TNF, aus aktivierten Makrophagen [125,129,131]. IL-1 und TNF sowie aus Bakterien freigesetztes Endotoxin regen Dezidua-, Chorion- und Amnionzellen zu einer vermehrten Produktion von Prostaglandinen, Endothelin und CRH an [21,92,102-104,114,119,127]. Prostaglandine und Endothelin lösen uterine Kontraktionen aus, während CRH parakrin erneut die plazentare Prostaglandinproduktion stimuliert. Darüber hinaus induzieren IL-1 und TNF die Freisetzung von IL-6 aus Dezidua- und Chorionzellen [28]. IL-6 steigert parakrin die Prostaglandin- und Endothelinsekretion aus der Plazenta, womit sich ein positiver Feedbackmechanismus ergibt (Abb. 2) [103,104].

IL-1 und TNF induzieren an Chorion- und Zervixzellen die Sekretion von Kollagenasen, die einen Abbau der extrazellulären Matrix am unteren Uterinsegment bewirken [63,73,

123]. Die Konsistenz dieses Gewebes wird damit erheblich reduziert, der Muttermund kann sich nun bei zunehmender Wehentätigkeit öffnen. Darüber hinaus vermittelt IL-1 die Freisetzung von IL-8 aus Dezidua-, Chorion-, Amnion- und Zervixzellen. Daraus resultiert eine Aktivierung und Einwanderung von Granulozyten, die ihrerseits Elastase in hoher Konzentration freisetzen und damit die extrazelluläre Matrix abbauen (Abb. 2) [75,143]. Dieses pathophysiologische Modell wird durch zahlreiche klinische Untersuchungen gestützt. So konnte unter anderem gezeigt werden, daß Endotoxin, die Zytokine IL-1, IL-6 und IL-8 wie auch die Konzentration von Prostaglandinen und Endothelin im Fruchtwasser von Patienten mit Chorioamnionitis deutlich erhöht sind [31,41].

Deziduale Blutung

Eine weitere wesentliche Ursache für Frühgeburtlichkeit ist die deziduale Blutung. Patienten, die während der Schwangerschaft eine vaginale Blutung entwickeln, haben ein dreifach höheres Risiko für eine Frühgeburt [147,148]. Harger u. Mitarb. konnten zeigen, daß eine vaginale Blutung in mehr als einem Schwangerschaftstrimester mit einer Odds ratio von 7,4 für einen verfrühten vorzeitigen Blasensprung einherging [49]. War zusätzlich in der vorausgegangenen Schwangerschaft ein verfrühter vorzeitiger Blasensprung eingetreten, lag die Odds ratio bei über 100 [32]. Risikofaktoren für eine vaginale Blutung waren Berufstätigkeit während der Schwangerschaft, Privatversicherung, höhere Schulbildung, höheres Alter der Patienten, ein epidemiologisches Profil, das sich wesentlich von dem unterscheidet, das im allgemeinen mit einer infektiösen Ursache für Frühgeburtlichkeit verbunden ist [84,141].

Die genaue pathophysiologische Kette, die die deziduale Blutung mit der Frühgeburt verbindet, ist unklar. Es ist denkbar, daß aufgrund der dezidualen Blutung eine lokale plazentare Ischämie hervorgerufen wird, die mit einer erhöhten Freisetzung von CRH einhergeht [118]. Die gesteigerte CRH-Sekretion könnte dann über die bereits beschriebenen Mechanismen Frühgeburtsbestrebungen hervorrufen (Abb. 2).

Ein zweites pathophysiologisches Modell, das die erhöhte Frühgeburtenrate nach dezidualer Blutung erklären könnte, zielt auf den Gewebefaktor, den primären Initiator der Homöostase. Interessanterweise steht dieser wie auch der Plasminogen Aktivator Inhibitor in den Deziduazellen unter Progesteronkontrolle [88,136]. Nimmt der Progesteroneinfluß auf die uteroplazentare Einheit aus verschiedenen Ursachen ab, wird das hämostatische Potential der Dezidua reduziert und die Aktivierung von Plasmin aus Plasminogen gesteigert. Plasmin spaltet Proteine der extrazellulären Matrix und aktiviert Kollagenasen [84]. Infolge des verminderten hämostatischen Potentials treten deziduale Blutungen auf, die einen guten Nährboden für aufsteigende Keime mit einer nachfolgenden Chorioamnionitis und Frühgeburtsbestrebungen bieten [26].

Selektion von Risikopatienten

Angesichts der hohen Mortalität und Morbidität frühgeborener Kinder gilt es, Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt rechtzeitig zu erkennen und entsprechenden therapeutischen Maßnahmen zuzuführen. Eine Identifizie-

rung von Risikopatienten kann anhand anamnestischer Daten, manuell oder sonographisch gemessener Zervixlänge, biochemischer Untersuchungen etc. erfolgen. Saling entwickelte unter der Vorstellung, daß ein großer Anteil der Frühgeburtsbestrebungen durch ascendierende genitale Infektionen bedingt ist, ein Selbsthilfeprogramm für Schwangere [135]. Die Qualität einer solchen Selektion wird in der Regel anhand von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert geklärt. Hohe Bedeutung kommt dabei dem positiven Vorhersagewert zu, da er angibt, wieviel von den Patienten, für die das selektionierende Verfahren eine Frühgeburt prognostiziert, auch tatsächlich betroffen sind.

Epidemiologische und anamnestische Risikofaktoren

Wir wissen heute, daß verschiedene epidemiologische und anamnestische Risikofaktoren, wie afro-amerikanische Herkunft, niedriger sozioökonomischer Status, starke berufliche Belastung, Schwangere, die selbst vor der 37.SSW geboren wurden, vorausgehende Frühgeburt, reduzierte Fertilität, vaginale Blutungen, vorzeitige Wehen, niedriger „body mass index“, geringe Gewichtszunahme während des letzten Drittels der Schwangerschaft, Lungenerkrankungen etc. mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt einhergehen [14,17,20,24,53,100,108,115,120,138,141]. Wenn man jedoch anhand dieser Faktoren Patienten selektioniert, die ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt haben, muß man feststellen, daß der positive Vorhersagewert für das tatsächliche Eintreten einer Frühgeburt bei diesem Verfahren lediglich 20–30% beträgt. Annähernd $\frac{3}{4}$ aller Schwangeren, die eine Frühgeburt erleiden, werden also hierdurch nicht erfaßt.

Vorsorgeprogramm nach Saling

Saling entwickelte unter der Vorstellung, daß die ascendierende intrauterine Infektion bei der Frühgeburt eine wesentliche Rolle spielt, ein spezielles Vorsorgeprogramm [135]. Hierbei messen schwangere Frauen in regelmäßigen Abständen ihren vaginalen pH-Wert. Liegt dieser über 4,5, führt die Patientin eine Lokalbehandlung mit Milchsäurebakterien durch. Gelingt es hierdurch nicht, den pH-Wert abzusenken, sollte eine mikrobiologische Diagnostik und, falls notwendig, antibiotische Therapie erfolgen. Die ersten Ergebnisse dieses Vorsorgeprogramms waren sehr ermutigend. Weitere Studien werden allerdings notwendig sein, um die Validität der Ergebnisse zu erhärten.

Vaginale Untersuchung

Da einer Frühgeburt in der Regel eine Verkürzung und Reifung der Zervix vorausgeht, wurde zunächst versucht, durch manuelle vaginale Untersuchung Patienten mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko zu selektionieren. Bei der Beurteilung der Länge, Konsistenz und Öffnung des Muttermundes gilt es jedoch zu berücksichtigen, daß bei ca. 30% aller Frauen bis zur 38. SSW, insbesondere bei Mehrgebärenden, eine Öffnung des Muttermundes auf 1 cm oder eine 50%ige Verkürzung zu beobachten ist [116]. Eine derartige diagnostische Methode erlaubt daher erst bei sehr weit fortgeschrittenem Muttermundsbefund prognostische Aussagen über das Frühgeburtsrisiko. So konnten Leveno u. Mitarb. zeigen, daß erst bei einer Dilatation des Muttermundes auf >2 cm zwischen der 25. und 36.SSW durch manuelle Beurteilung der Zervix eine

Tab. 2 Klinische Studien zur Wertigkeit der vaginalsonographischen Zervix-Längen-Messung bei Patienten mit und ohne Frühgeburtsrisiko.

Referenz	Jahr	Kollektiv	Anzahl Patienten	Gestationsalter (Wochen)	Zervixlänge (mm)	RR	Sensitivität %	Spezifität %	PPW %	NPW %
Gomez et al.	1994	symptomatisch	59	20–35	≥ 0,52**	3,9	74	94	89	86
Iams et al.	1994	symptomatisch	60	24–35	≤ 30		100	42	53	100
Sherif u. Shalan*	1997	asymptomat.-HR	47	14–24			64	53	41	83
Berghella et al.	1997 a	asymptomat.-HR	43	16–28	< 20		78	56	56	78
					< 15		50	88	75	71
Berghella et al.	1997 b	asymptomat.-HR	96	14–30	< 25	4,8	59	85	45	91
Guzman et al.*	1997	asymptomat.-HR	89	15–24			83	97	88	96
Anderson et al.	1990	asymptomat.-LR	113		< 39		76	59	25	93
					< 34		47	84	53	90
Iams et al.	1996	asymptomat.-LR	2915	24	≤ 30		54	76	9	97
			2531	28	≤ 30		70	69	7	99
Hasegawa et al.	1996	asymptomat.-LR	705	15–34	27–29	4,9				

PPW = Positiver Prädiktiver Wert; NPW = Negativer Prädiktiver Wert

* Vaginalsonographie gekoppelt mit Streß-Test (Druck auf Fundus uteri)

** Zervikal-Index = (Trichterlänge + 1)/Zervixlänge

R = Hoch-Risiko Kollektiv

LR = Niedrig-Risiko Kollektiv

Sensitivität von ca. 60% und Spezifität von 94% für das Eintreten einer Frühgeburt zu erreichen war. Der positive Vorhersagewert lag bei 27% [81]. Auch wiederholte manuelle Untersuchungen der Zervix während der Schwangerschaft können diesen positiven Vorhersagewert nicht wesentlich steigern [13]. Die alleinige manuelle Untersuchung der Zervix ist deshalb nicht geeignet, Risikopatienten zu erkennen.

Vaginalsonographie

Die manuelle Untersuchung der Zervix unterliegt einer hohen intra- und interpersonellen Variabilität. Nach Einführen der Vaginalsonographie in den Bereich der Geburtshilfe erhoffte man sich von dieser Methode eine bessere Selektion von Risikopatienten (Tab. 2). Iams u. Mitarb. bestimmten bei Frauen, deren vorzeitige Wehentätigkeit mit Tokolytika zwischen der 24. und 35. SSW erfolgreich behandelt worden war, sonographisch die Zervixlänge. Lag diese unter 30 mm, war der positive Vorhersagewert für eine Frühgeburt bei 53% [61]. Gomez u. Mitarb. konnten an Patienten mit vorzeitiger Wehentätigkeit in puncto Frühgeburt für die Vaginalsonographie eine Sensitivität von 76%, eine Spezifität von 94%, einen positiven und negativen Vorhersagewert von 89% bzw. 86% ermitteln [40]. Es gilt jedoch festzuhalten, daß in diesen Studien symptomatische Patienten untersucht wurden. Da jedoch ca. 30–50% aller Frühgeburten ein verfrühter vorzeitiger Blasensprung z.T. ohne jegliche klinische Symptome vorausgeht, muß bei asymptomatischen Patienten mit einem wesentlich schlechteren Resultat gerechnet werden. Wie neuere Studien zeigen, liegt bei asymptomatischen Frauen, die per se kein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt haben, der positive Vorhersagewert der Vaginalsonographie für eine Frühgeburt bei 20% (Tab. 2) [5, 50, 57]. Selbst wenn man neben der Zervixlänge eine mögliche Trichterbildung des inneren Muttermundes in die Diagnostik miteinbezieht, kann dieser Wert nicht wesentlich gesteigert werden. Wie eine kürzlich publizierte Untersuchung jedoch gezeigt hat, erscheint es möglich, bei der Vaginalsonographie durch manuellen Druck auf den Fundus uteri eine sich anbahnende zervikale Insuffizienz früher zu erkennen [47]. Ob hierdurch die diagnostische Wertigkeit dieser Methode im Hinblick auf eine Frühgeburt verbessert werden kann, bleibt abzuwarten.

Tokometrie

Nageotte u. Mitarb. beobachteten mittels intensiver Wehenschreibung an einem Kollektiv von 2446 Patienten einen Anstieg der uterinen Wehentätigkeit zwischen der 30. und 44. SSW, der der eigentlichen Geburt um ca. 5 Wochen vorausgeht [111]. Es wurde aber auch eine erhebliche Anzahl an Patienten registriert, die trotz vorzeitiger Wehentätigkeit am Termin entbunden wurden. Eine geringe Sensitivität und Spezifität dieser Methode liegt damit auf der Hand. Zudem belegt mittlerweile eine Reihe von Untersuchungen, daß durch häusliche Kardiotokographieschreibung, die Frühgeburtenrate bei Risikopatienten nicht gesenkt werden kann [29, 45, 59, 60]. Lediglich eine kürzlich publizierte Studie konnte einen grenzwertigen Effekt nachweisen [24].

Fibronektin

Nachdem klar wurde, welche bedeutende Rolle der Abbau der extrazellulären Matrix an der Zervix uteri bei der drohenden Frühgeburt spielt, begann man die Konzentration von Fibronektin im Zervikalsekret zu messen. Fibronektin ist ein 450 kD schweres Glykoprotein, das sich vorwiegend im Plasma und in der extrazellulären Matrix befindet. Es dient der Zelladhäsion und vermittelt somit die Haftung der Plazenta an der Dezidua.

Gegen Ende der Schwangerschaft wird dieses Protein zunehmend glykolisiert, verliert damit seine Adhäsionseigenschaften und ermöglicht ein Abscheren der Plazenta von der Dezidua. Infolge einer erhöhten proteolytischen Aktivität wird Fibronektin aus der extrazellulären Matrix der Zervix bei beginnenden Geburtsbestrebungen freigesetzt und kann dort mit entsprechenden Assays gemessen werden [16, 30, 34, 56, 79]. Eine Fibronektinkonzentration von mehr als 50 ng/ml hat bei symptomatischen Patienten einen positiven Vorhersagewert von ca. 60–80%, bei asymptomatischen Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt liegt er etwas niedriger. Der negative Vorhersagewert für eine Geburt innerhalb von 7 Tagen beträgt 99% und für eine Geburt vor der 37. SSW ca. 92% [7, 112]. Gerade durch den hohen negativen Vorhersagewert können möglicherweise einer Reihe von Patienten

Tab. 3 Klinische Studien zum Nachweis von fetalem Fibronectin im Zervix- und Vaginalabstrich (modifiziert nach Ascarelli und Morrison, 1997).

Referenz	Jahr	Kollektiv	Anzahl Patienten	Gestationsalter (Wochen)	Endpunkt	Frühgeburtsrate %	Sensitivität %	Spezifität %	PPW %	NPW %
Iams et al.	1990	symptomatisch	192	24–34	< 7 die	7,3	92,9	82,0	38,9	99,3
					< 14 die	13,5	69,0	84,0	40,0	95,0
					< 37 W.	32,3	44,0	86,0	60,0	76,0
					< 37 W.	51,7	81,7	82,5	83,1	81,0
Lockwood et al.	1991 b	symptomatisch	117	22–37	< 37 W.	35,7	90,0	72,2	64,3	92,9
Morrison et al.	1993	symptomatisch	28	24–34	< 37 W.	42,1	43,8	90,0	77,8	69,0
Inglis et al.	1994	symptomatisch	38	< 37	< 34 W.	70,3	88,5	45,4	79,3	62,5
Burrus et al.	1995	symptomatisch	37	24–34	< 37 W.	39,4	70,1	91,7	84,6	82,5
Bartnicki et al.	1996	symptomatisch	119	22–34	< 1500 g GG	21,9	93,3	100	100	98,0
Peaceman et al.	1997	symptomatisch	763	24–34	< 37 W.	31,0	41,0	86,0	45,0	85,0
Nageotte et al.	1994	asymptomat.-HR	87	24–34	< 37 W.	16,5	92,6	51,7	46,3	93,9
Morrison et al.	1996	asymptomat.-HR	85	26–28	< 34 W.	49,1	85,7	67,6	34,3	96,0
Bittar et al.	1996	asymptomat.-HR	57	24–34	< 37 W.	8,0	85,7	86,2	85,7	86,2
Hellemans et al.	1995	asymptomat.-LR	133	26–36	< 37 W.	10,0	60,0	85,0	25,0	96,0
Greenhagen et al.	1996	asymptomat.-LR	108	24–34	< 37 W.	8,0	64,0	82,0	32,0	97,0
Lockwood et al.	1993 c	asymptomat.*	251	24–34	< 37 W.	0,6	80,0	84,0	30,2	98,0
Goldenberg et al.	1996 a	asymptomat.*	2929	22–30	28 W.	0,6	63,2	97,8	14,7	99,7

PPW = Positiver prädiktiver Wert; NPW = Negativer prädiktiver Wert

* high und low risk

unnötige therapeutische Interventionen erspart werden. Bei asymptomatischen Patienten ohne erhöhtes Frühgeburtsrisiko liegt der positive Vorhersagewert lediglich bei 15–30% (Tab. 3) [7]. Doch auch dieser Hinweis kann sehr wichtig sein, da ein positiver Fibronectinwert einer Frühgeburt im Mittel um ca. 3 Wochen vorausgeht und solche Patienten oftmals keine zusätzlichen Symptome bieten, die eine Frühgeburt ankündigen [33]. Durch eine wiederholte Anwendung des Fibronectin-Testes in der Schwangerschaft, eventuell kombiniert mit der Vaginalsonographie, läßt sich die diagnostische Wertigkeit dieses Verfahrens steigern [37,39,58,80,91,124,125].

Weitere biochemische Parameter

Wie bereits eingangs erwähnt, scheinen den Interleukinen insbesondere im Zusammenhang mit aufsteigenden Infektionen große Bedeutung bei der Genese der Frühgeburt zuzukommen. So konnte gezeigt werden, daß Patienten, bei denen im Laufe des zweiten Trimenons IL-6 im Fruchtwasser nachgewiesen werden konnte, ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt hatten [35,48,87,146]. Auch erhöhte maternale Serum-Konzentrationen von IL-6 sind mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko assoziiert [109]. Lockwood u. Mitarb. bestimmten die Konzentration von IL-6 im Zervixsekret von 161 Frauen zwischen der 24. und 36. SSW, die keine Hinweise für Frühgeburtsbestrebungen boten [84]. Wurde eine Konzentration von IL-6 > 250 pg/ml gemessen, konnten Patientinnen, die eine Frühgeburt erlitten, mit einer Sensitivität von 50%, einer Spezifität von 85% und einem positiven Vorhersagewert von 47% selektioniert werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Inglis u. Mitarb. [62]. Verschiedene Arbeitsgruppen haben mit unterschiedlichem Erfolg die diagnostische Wertigkeit von Kollagenasen und Elastasen geprüft, die bei Frühgeburtsbestrebungen ins Zervikalsekret freigesetzt werden [71,72,122].

Wie bereits ausgeführt, kann bei einer Stresssituation die fetale ACTH-Serumkonzentration ansteigen. Dies führt zu einer erhöhten Dehydroepiandrosteronsynthese in der fetalen Nebennierenrinde. Nach einer 16 α -Hydroxylierung in der Leber gelangt 16 α -Hydroxydehydroepiandrosteron in die Plazenta und wird dort zu Östron, Östradiol und Östriol transformiert [85]. Mittlerweile liegen vereinzelt Untersuchungen vor, bei denen durch Messen der Speichel- bzw. Urinkonzentration von Östriol oder der Plasmakonzentration von Östradiol versucht wurde, das Risiko für eine Frühgeburt abzuschätzen [9,64,94]. Diese Ansatzpunkte bedürfen jedoch noch einer weiteren Abklärung.

In einer prospektiven longitudinalen Kohortenstudie wurde nachgewiesen, daß die maternale Serumkonzentration von CRH mit zunehmender Schwangerschaftsdauer ansteigt und zum Zeitpunkt der Entbindung ihr Maximum erreicht [97]. Dieser antenatale Anstieg der Serumkonzentration ist bei Frauen mit einer Frühgeburt wesentlich steiler als bei Frauen mit einer Termingeburt. Möglicherweise läßt sich die unterschiedliche Dynamik im Anstieg der CRH-Konzentration für diagnostische Verfahren zur Vorhersage einer Frühgeburt nutzen.

Präventive Maßnahmen

Patienten mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko müssen präventiven Maßnahmen zugeführt werden [151]. In den letzten Jahren gibt es deutliche Hinweise, daß bei maternalem Stress eine verstärkte psychosoziale Zuwendung das Frühgeburtsrisiko mindern kann [55,93]. Überbelastung im häuslichen oder beruflichen Umfeld können durch die Verordnung einer Haushaltshilfe, Krankschreibung oder notfalls auch stationäre Aufnahme reduziert werden.

Tab. 4 Plazebokontrollierte, randomisierte klinische Studien zur Antibiotikatherapie bei Patienten mit vorzeitiger Wehentätigkeit und intakter Fruchtblase (modifiziert nach Lockwood, 1994).

Referenz	Jahr	Anzahl der Patienten	Therapie und Behandlungsdauer	Schwangerschaftsdauer ab Therapiebeginn MW (die) \pm SD Behandlung	Plazebo	p-Wert
McGregor et al.	1986	17	Erythromycin 3 \times 333 mg/die p.o. \times 7d	32,5 \pm 11,2	22,4 \pm 7,2	0,03
Morales et al.	1988	100	Ampicillin 4 \times 500 mg/die p.o. \times 7d	31,7 \pm 23,2	16,6 \pm 17,7	< 0,05
Winkler et al.	1988	19	Erythromycin 3 \times 1,2 g/die p.o. \times 7d	43,0 \pm 25,0	20,0 \pm 19,0	< 0,05
Newton et al.	1989	95	Ampicillin 4 \times 2 g/die i. v. \times 12d dann Erythromycin 3 \times 333 mg/die p.o.	34,2 \pm 21,0	43,1 \pm 24,0	n.s.
Romero et al.	1993 b	277	Ampicillin/Amoxicillin+ Erythromycin p.o.	35,0	32,0	n.s.
Gordon et al.	1995	117	Ceftizoxim 3 \times 2 g i. v. bis zum Partus 4 \times 1 g \times 2d Ampicillin/Clavulansäure 3 \times 250 mg \times 5d	34,5 \pm 21,1	34,0 \pm 24,5	n.s.
Klebanoff et al.*	1995		Erythromycin 3 \times 333 mg/die p.o. bis zur 35.+ 6 SSW	FGR = 11,4%	FGR = 12,3%	n.s.
Cox et al.	1996	78	Ampicillin/Sulbactam i. v. 4 \times 2 g/1 g \times 2d Ampicillin/Clavulansäure p.o. 3 \times 250 mg \times 5d	30,8	24,5	n.s.
Svare et al.	1997	112	Ampicillin 4 \times 2 g i. v. \times 24 h Pivampicillin 3 \times 500 i. v. \times 7d	47,5	27,0	< 0,05
Antsaklis et al.	1997	35	Metronidazol 3 \times 400 mg p.o. \times 7d Erythromycin 3 \times 500 mg p.o. \times 10d	36,4	23,1	< 0,05
<i>Bakterielle Vaginose ohne Wehentätigkeit (14.– 26. SSW)</i>						
Hauth et al. †	1995	624	Metronidazol und Erythromycin	FGR = 26%	FGR = 36%	0,01
Joeseof et al.	1995	681	Clindamycin Vaginalsupp.	FGR = 15%	FGR = 13%	n.s.

* Vaginale Kolonisation mit Typ-B-Streptokokken

† high risk Kollektiv

FGR = Frühgeburtenrate (< 37. SSW)

Tokolyse

Vorzeitige Wehen können durch orale oder intravenöse Gabe von β -Sympathikomimetika gehemmt werden. Metaanalysen belegen allerdings, daß hieraus nur eine kurzfristige Schwangerschaftsverlängerung resultiert [19,76]. Diese reicht aber meist aus, um bei den betroffenen Kindern eine vorzeitige Reifung der Lungen mit Glukokortikoiden zu induzieren, die die Inzidenz an neonatalen Atemstörungen erheblich zu reduzieren vermag. Mit Tokolytika alleine kann keine Senkung der Frühgeburtenrate erzielt werden. Ebenso wenig haben diese Einfluß auf die perinatale Mortalität oder die Inzidenz schwerer neonataler Atemstörungen [76].

Antibiotika

Da die ascendierende Infektion bei der Genese der Frühgeburt wohl eine entscheidende Rolle spielt, wurde versucht, bei Patienten mit vorzeitiger Wehentätigkeit durch orale bzw. intravenöse Gabe von Antibiotika eine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer zu erreichen (Tab. 4). In einigen Studien konnte die Schwangerschaft bis zu 3 Wochen prolongiert

werden, in anderen wurde dieser Effekt nicht bestätigt [6, 25, 42, 95, 99, 105, 113, 133, 142, 149]. Dies mag zum Teil daraus resultieren, daß die eingesetzten Antibiotika nicht den Anaerobierbereich abdeckten oder bekanntermaßen wie Erythromycin erhebliche gastrointestinale Beschwerden hervorrufen können, die zu einer reduzierten Compliance führen. Auch gilt es zu bedenken, daß in diesen Studien sicherlich viele Patienten behandelt wurden, deren Ursache für eine drohende Frühgeburt nicht eine chorioamniotische Infektion war und die damit therapierefraktär sein mußten. Weiterhin war bei der überwiegenden Anzahl der Patienten der Muttermund zum Behandlungszeitpunkt bereits eröffnet. Möglicherweise sind in diesem Stadium die pathophysiologischen Prozesse am Uterus bereits derart weit fortgeschritten, daß eine Frühgeburt zwangsweise mit oder ohne antibiotischer Therapie eintritt. Aber auch bei der antibiotischen Behandlung asymptomatischer Patienten mit einer pathologischen Scheidenflora gibt es widersprüchliche Ergebnisse [51, 65, 77].

Bei Patientinnen mit verfrühtem vorzeitigem Blasensprung konnte nach Antibiotikagabe nahezu konstant eine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer um mehrere Tage beobachtet

Tab. 5 Plazebo-kontrollierte, randomisierte klinische Studien zur Antibiotikatherapie bei Patienten mit verfrühtem vorzeitigem Blasensprung.

Referenz	Jahr	Anzahl der Patienten	Therapie und Behandlungsdauer	Verlängerung der Schwangerschaft > 7 Tage		p-Wert
				Behandlung	Plazebo	
Amon et al.	1988	82	Ampicillin 1. Tag: 4 × 1 g i. v. 2. Tag: 4 × 500 mg/die p.o. bis zur Entbindung	46,5%	25,6%	0,040
Johnston et al.	1990	85	Mezlocillin i. v. für 48 h anschl. Ampicillin p.o. bis zur Entbindung	45,0%	17,8%	0,006
McGregor et al.	1991	55	Erythromycin 3 × 333 mg/die p.o. × 7d	53,6%	33,3%	0,001
Christmas et al.	1992	94	Ampicillin 4 × 2 g/die i. v. × 4d Gentamicin 3 × 60 mg/die i. v. × 3d Clindamycin 3 × 900 mg/die i. v. × 3d Ampicillin/Clavulansäure alle 8 h × 7d	41,7%	15,2%	0,004
Mercer et al.	1992	220	Erythromycin 3 × 333 mg/die p.o. bis zur Entbindung	27,4%	17,5%	0,056
Lockwood et al.	1993 a	75	Piperacillin 4 × 3 g/die i. v. × 3d	42,1%	10,8%	0,002
Grale et al.*	1996	60	Ampicillin 4 × 2 g/die i. v. × 24 h anschl. Ampicillin p.o. bis zur Entbindung	63% 100% †	29% 43% †	0,190 0,010
Almeida et al.	1996	106	Amoxicillin 3 × 750 mg p.o.	91,7 h#	68,4 h#	0,030

* Vaginale Kolonisation mit Typ-B-Streptokokken

† Verlängerung der Schwangerschaftsdauer um 48 h

durchschnittliche Verlängerung der Schwangerschaft

tet werden [2–4,23,43,66,86,96,99,101] (Tab. 5). Dies ist nicht verwunderlich, da bei diesen Patienten wesentlich häufiger eine Keimbeseidlung der Fruchthöhle gefunden werden kann als bei Patienten mit alleiniger vorzeitiger Wehentätigkeit und der Therapieansatz damit kausal ist.

Experimentelle Therapieansätze – Antizytokine und Antiproteasen

Neben einer antibiotischen Therapie könnten sich eines Tages weitere Behandlungsmöglichkeiten aus dem Einsatz von Antizytokinen oder Antiproteasen ergeben. So konnten Romero und Tartakovsky mit einem IL-1-Antagonist tierexperimentell eine Verlängerung der Tragzeit bei intrauteriner Infektion erreichen [134]. Weitere Studien müssen jedoch abgewartet werden, um eine Interferenz des Antagonisten mit den physiologischen, immunregulatorischen Aufgaben von IL-1 auszuschließen. Kanayama u. Mitarb. erzielten bei Patienten mit vorzeitiger Wehentätigkeit eine deutliche Reduktion der Wehenrate, durch Applikation von Inhibitoren der Elastaseproduktion als Vaginalsuppositorien [70]. Die Wertigkeit dieser Therapie muß allerdings erst noch in weiteren Untersuchungen geprüft werden.

Literatur

- Albrecht, E. D., G. J. Pepe: Endocrinology of pregnancy. In: Brans, Y. W., T. J. Kuehl (Hrsg.). Non-human Primates in Perinatal Research. John Wiley & Sons, New York (1988) 13–78.
- Almeida, L., A. Schmauch, S. Bergstrom: A randomised study on the impact of peroral amoxicillin in women with prelabour rupture of membranes preterm. Gynecol. Obstet. Invest. 41 (1996) 82–84.
- Amon, E., S. V. Lewis, B. M. Sibai, M. A. Villar, K. L. Arheart: Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of membranes: A prospective randomized study. Amer. J. Obstet. Gynecol. 159 (1988) 539–543.
- Ananth, C. V., J. M. Guise, J. M. Thorp: Utility of antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: a meta-analysis. Obstet. Gynecol. Surv. 51 (1996) 324–328.
- Anderson, H. F., C. E. Nugent, S. D. Wanty, R. H. Hayashi: Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. Amer. J. Obstet. Gynecol. 163 (1990) 859–867.
- Antsaklis, A., G. Daskalakis, S. Michalas, D. Aravantinos: Erythromycin treatment for subclinical Ureaplasma urealyticum infection in preterm labor. Fetal. Diagn. Ther. 12 (1997) 89–92.
- Ascarelli, M. H., J. C. Morrison: Use of fetal fibronectin in clinical practice. Obstet. Gynecol. Surv. 52 (1997) 1–12.
- Baggia, S., E. D. Albrecht, G. Pepe: Regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in the baboon placenta by estrogen. Endocrinol. 126 (1990) 2742–2748.
- Banaczek, Z., F. Kolosa, Z. Nita: Evaluation of the usefulness of enzymatic determination of estriol in urine and placental lactogen in serum of pregnant women with threatened preterm labor. Ginekologia Polska 63 (1992) 385–387.
- Bartnicki, J., D. Casal, U. S. Kreaden, E. Saling, K. Vetter: Fetal fibronectin in vaginal specimens predicts preterm delivery and very-low-birth-weight infants. Amer. J. Obstet. Gynecol. 174 (1996) 971–974.
- Behrman, R. E.: Premature births among black women. (Editorial) New Engl. J. Med. 317 (1987) 763–765.

- ¹² Berghella, V., K. Kuhlman, S. Weiner, L. Texeira, R. J. Wapner: Cervical funneling: sonographic criteria predictive of preterm delivery. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 10 (1997 a) 161 – 166.
- ¹³ Berghella, V., J. E. Tolosa, K. Kuhlman, S. Weiner, R. J. Bolognese, R. J. Wapner: Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 177 (1997 b) 723 – 730.
- ¹⁴ Birnbach, K., P. Bung, J. Schmolling, D. Krebs: Frühgeburt: Auslösende Faktoren und Folgen für die neonatale Prognose. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 58 (1998) 246 – 250.
- ¹⁵ Bittar, R. E., A. A. Yamasaki, S. Sasaki, M. Zugaib: Cervical fetal fibronectin in patients at increased risk for preterm delivery. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 175 (1996) 178 – 181.
- ¹⁶ Blanch, G., K. S. J. Oláh, W. Walkinshaw: The presence of fetal fibronectin in the cervicovaginal secretions of women at term – Its role in the assessment of women before labor induction and in the investigation of the physiologic mechanisms of labor. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 174 (1996) 262 – 266.
- ¹⁷ Brett, K. M., D. S. Strogatz, D. A. Savitz: Employment, job strain, and preterm delivery among women in North Carolina. *Amer. J. Public Health.* 87 (1997) 199 – 204.
- ¹⁸ Burrus, D. R., J. M. Ernest, J. C. Veille: Fetal fibronectin, interleukin-6, and C-reactive protein are useful in establishing prognostic subcategories of idiopathic preterm labor. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 173 (1995) 1258 – 1262.
- ¹⁹ Canadian Preterm Labor Investigators Group: Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. *New Engl. J. Med.* 327 (1992) 308 – 312.
- ²⁰ Carmichael, S., B. Abrams, S. Selvin: The association of pattern of maternal weight gain with length of gestation and risk of spontaneous preterm delivery. *Paed. Perinat. Epidemiol.* 11 (1997) 392 – 406.
- ²¹ Casey, M. L., S. M. Cox, B. Beutler, L. Milewich, P. C. MacDonald: Cachectin tumor necrosis factor-alpha formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection-induced preterm labor. *J. Clin. Invest.* 83 (1989) 430 – 436.
- ²² Challis, J. R. G., S. G. Matthews, C. Van Meir, M. M. Ramirez: The placental corticotropin-releasing hormone-adrenocorticotropic axis. *Placenta* 16 (1995) 481 – 502.
- ²³ Christmas, J. T., S. M. Cox, W. Andrews, J. Dax, K. J. Leveno, L. C. Gilstrap: Expectant management of preterm ruptured membranes: Effects of antimicrobial therapy. *Obstet. Gynecol.* 80 (1992) 759 – 762.
- ²⁴ Corwin, M. J., S. M. Mou, S. G. Sunderji, S. Gall, H. How, V. Patel, M. Gray: Multicenter randomized clinical trial of home uterine activity monitoring: pregnancy outcomes for all women randomized. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 175 (1996) 1281 – 1285.
- ²⁵ Cox, S. M., V. R. Bohman, M. L. Sherman, K. J. Leveno: Randomized investigation of antimicrobials for the prevention of preterm birth. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 174 (1996) 206 – 210.
- ²⁶ Darby, M. J., S. N. Caritis, S. Shen-Schwarz: Placental abruption in the preterm gestation: an association with chorioamnionitis. *Obstet. Gynecol.* 74 (1989) 88 – 92.
- ²⁷ De Haas, I., B. L. Harlow, D. W. Cramer, F. D. Frigiletto: Spontaneous preterm birth: a case-control study. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 165 (1991) 1290 – 1296.
- ²⁸ Dudley, D. J., M. S. Trautman, B. A. Araneo, S. S. Edwin, M. D. Mitchell: Decidual cell biosynthesis of interleukin-6: Regulation of inflammatory cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74 (1992) 884 – 889.
- ²⁹ Dyson, D. C., Y. M. Crites, D. A. Ray, M. A. Armstrong: Prevention of preterm birth in high risk patients: The role of education and provider contact versus home uterine monitoring. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 164 (1991) 756 – 762.
- ³⁰ Earl, U., C. Estlin, J. N. Bulmer: Fibronectin and laminin in the early human placenta. *Placenta* 11 (1990) 223 – 231.
- ³¹ Egarter, Ch., P. Husslein: Frühgeburtlichkeit und intrauterine Infektion. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 56 (1996) M138 – M140.
- ³² Ekwo, E. E., C. A. Gosselink, A. Moawad: Unfavorable outcome in penultimate pregnancy and premature rupture of membranes in successive pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 80 (1992) 166 – 172.
- ³³ Faron, G., M. Boulvain, J.-P. Lescrainier, A. Vokaer: A single fetal fibronectin screening test in a population at low risk for preterm delivery: an improvement on clinical indicators? *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 104 (1997) 697 – 701.
- ³⁴ Feinberg, R. F., H. J. Kliman, C. J. Lockwood: Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Amer. J. Pathol.* 138 (1991) 537 – 543.
- ³⁵ Ghidini, A., C. B. Jenkins, C. Y. Spong, J. C. Pezzulo, C. M. Salafia, G. S. Eglinton: Elevated amniotic fluid interleukin-6 levels during the early second trimester are associated with greater risk of subsequent preterm delivery. *Amer. J. Reprod. Immunol.* 37 (1997) 227 – 231.
- ³⁶ Gibbs, R. S., R. Romero, S. L. Hillier, D. A. Eschenbach, R. L. Sweet: A review of premature birth and subclinical infection. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 166 (1992) 1515 – 1528.
- ³⁷ Goldenberg, R. L., M. Mercer, J. D. Iams, A. H. Moawad, P. J. Meis, A. Das, D. McNellis, M. Miodovnik, M. K. Menard, S. N. Caritis, G. R. Thurnau, S. F. Bottoms: The preterm prediction study: Patterns of cervicovaginal fetal fibronectin as predictors of spontaneous preterm delivery. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 177 (1997) 8 – 12.
- ³⁸ Goldenberg, R. L., M. Mercer, P. J. Meis, R. L. Copper, A. Das, D. McNellis: The preterm prediction study: Fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet. Gynecol.* 87 (1996 a) 643 – 648.
- ³⁹ Goldenberg, R. L., E. Thom, A. H. Moawad, F. Johnson, J. Roberts, S. N. Caritis: The preterm prediction study: Fetal fibronectin, bacterial vaginosis, and peripartum infection. *Obstet. Gynecol.* 87 (1996 b) 656 – 660.
- ⁴⁰ Gomez, R., M. Galasso, R. Romero, M. Maror, Y. Sorokin, L. Goncalves, M. Treadwell: Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 171 (1994) 956 – 964.
- ⁴¹ Gomez, R., F. Ghezzi, R. Romero, H. Muñoz, J. E. Tolosa, I. Rojas: Premature labor and intra-amniotic infection. *Clin. Perinat.* 22 (1995) 281 – 342.
- ⁴² Gordon, M., P. Samuels, P. Shubert, F. Johnson, C. Gebauer, J. Iams: A randomized, prospective study of adjunctive ceftiozime in preterm labor. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 172 (1995) 1546 – 1552.
- ⁴³ Grable, I. A., P. M. Garcia, D. Perry, M. L. Socol: Group B Streptococcus and preterm premature rupture of membranes: a randomized, double-blind clinical trial of antepartum ampicillin. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 175 (1996) 1036 – 1042.
- ⁴⁴ Greenhagen, J. B., J. Van Wagoner, D. Dudley, C. Hunter, M. Mitchell, V. Logsdon, D. Casal, M. Varner: Value of fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery for a low-risk population. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 175 (1996) 1054 – 1056.
- ⁴⁵ Grimes, D. A., K. F. Schulz: Randomized controlled trials of home uterine activity monitoring: A review and critique. *Obstet. Gynecol.* 79 (1992) 137 – 142.
- ⁴⁶ Guzik, D. S., K. Winn: The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet. Gynecol.* 65 (1985) 11.
- ⁴⁷ Guzman, E., D. M. Pisatowski, A. M. Vintzileos, C. W. Benito, M. L. Hanley, C. V. Ananth: A comparison of ultrasonographically detected cervical changes in response to transfundal pressure, coughing, and standing in predicting cervical incompetence. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 177 (1997) 660 – 665.

- ⁴⁸ Hampl, M., K. Friese, I. Pracht, W. Zieger, M. Weigel, H. Gallati: Bestimmung der Zytokine und Zytokinrezeptoren bei Frühgeburtlichkeit. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 55 (1995) 483–489.
- ⁴⁹ Harger, J. H., A. W. Hsing, R. E. Tuomala, R. S. Gibbs, P. B. Mead, D. A. Eschenbach, G. E. Knox, B. F. Polk: Risk factors for preterm rupture of fetal membranes: A multicenter case-control study. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 163 (1990) 130–137.
- ⁵⁰ Hasegawa, I., K. Tanaka, K. Takahashi, T. Tanaka, K. Aoki, Y. Torii, T. Okai, F. Saji, T. Takahashi, K. Sato, M. Fujimura, Y. Ogawa: Transvaginal ultrasonographic cervical assessment for the prediction of preterm delivery. *J. Mat. Fetal Med.* 5 (1996) 305–309.
- ⁵¹ Hauth, J. C., R. L. Goldenberg, W. W. Andrews, M. B. DuBard, R. L. Copper: Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *New Engl. J. Med.* 333 (1995) 1732–1736.
- ⁵² Hellemans, P., J. Gerris, P. Verdonk: Fetal fibronectin detection for prediction of preterm birth in low risk women. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 102 (1995) 207–212.
- ⁵³ Henriksen, T. B., D. D. Baird, J. Olsen, M. Hedegaard, N. J. Secher, A. J. Wilcox: Time to pregnancy and preterm delivery. *Obstet. Gynecol.* 89 (1997) 594–599.
- ⁵⁴ Hillier, S. L., J. Martius, M. Krohn, N. Kiviat, K. K. Holmes, D. A. Eschenbach: A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *New Engl. J. Med.* 319 (1988) 972–978.
- ⁵⁵ Hoffman, S., M. C. Hatch: Stress, social support and pregnancy outcome: a reassessment based on recent research. *Paed. Perinat. Epidemiol.* 10 (1996) 380–405.
- ⁵⁶ Hynes, R. O.: *Fibronectins*. Springer, New York (1990).
- ⁵⁷ Iams, J. D., R. L. Goldenberg, P. J. Meis, B. M. Mercer, A. Moawad, A. Das, E. Thom, D. McNellis, R. L. Copper, F. Johnson, J. M. Roberts: The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *New Engl. J. Med.* 334 (1996) 567–572.
- ⁵⁸ Iams, J. D., R. L. Goldenberg, B. M. Mercer, A. Moawad, E. Thom, P. J. Meis, D. McNellis, S. C. Caritis, M. Miodovnik, M. K. Menard, G. R. Thurnau, S. F. Bottoms, J. M. Roberts: The preterm prediction study: Recurrence risk of spontaneous preterm birth. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 178 (1998) 1035–1040.
- ⁵⁹ Iams, J. D., F. F. Johnson, C. Harmer: Uterine activity and symptoms as predictors of preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 76 (1990) 42–46.
- ⁶⁰ Iams, J. D., F. F. Johnson, R. W. O'Saughnessy, L. C. West: A prospective randomized trial of home uterine activity monitoring in pregnancies at increased risk of preterm labor. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 157 (1987b) 638–643.
- ⁶¹ Iams, J. D., J. Paraskos, M. B. Landon, J. N. Teteris, F. F. Johnson: Cervical sonography in preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 84 (1994) 40–46.
- ⁶² Inglis, S. R., J. Jeremias, K. Kuno, K. Lescale, Q. Peeper, F. A. Chervenak, S. S. Witkin: Detection of tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy: relation to outcome. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 171 (1994) 5–10.
- ⁶³ Ito, A., T. Sato, Y. Ojima, L. C. Chen, H. Nagase, Y. Mori: Calmodulin differentially modulates the interleukin-1-induced biosynthesis of tissue inhibitor of metalloproteinases and matrix metalloproteinases in human uterine cervical fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 266 (1991) 13598–13601.
- ⁶⁴ Jackson, G. M., J. A. McGregor, G. C. L. Lachelin, T. M. Goodwin, R. Artal, V. Dullien: Salivary estriol rise predicts preterm labor. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 172 (1995) 406.
- ⁶⁵ Joesoef, M. R., S. L. Hillier, G. Wiknjosastro, H. Sumampouw, M. Linnan, W. Norojono, A. Idajadi, B. Utomo: Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 173 (1995) 1527–1531.
- ⁶⁶ Johnston, M. M., L. Sanchez-Ramos, A. J. Vaughn, M. W. Todd, G. I. Benrubi: Antibiotic therapy in preterm rupture of membranes: A randomized prospective, double-blind trial. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 163 (1990) 743–747.
- ⁶⁷ Jones, S. A., A. N. Brooks, J. R. G. Challis: Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 68 (1989a) 825–830.
- ⁶⁸ Jones, S. A., J. R. G. Challis: Local stimulation of prostaglandin production by corticotropin-releasing hormone in human fetal membranes and placenta. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 159 (1989b) 192–199.
- ⁶⁹ Jones, S. A., J. R. G. Challis: Steroids, corticotropin-releasing hormone, ACTH and prostaglandin interactions in the amnion and placenta of early pregnancy in man. *J. Endocrinol.* 124 (1990) 153–159.
- ⁷⁰ Kanayama, N., L. Chinabrong, H. Naruse, N. Yamamoto, S. Fujishiro, K. Maehara, Y. Morita, T. Terao: Effects of urinastatin vaginal suppositories in patients with imminent premature delivery. *Acta Obstet. Gynaecol. Jpn.* 44 (1992) 110–115.
- ⁷¹ Kanayama, N., T. Terao: The relationship between granulocyte elastase-like activity of cervical mucus and cervical maturation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 70 (1991a) 29–34.
- ⁷² Kanayama, N., T. Terao: Granulocyte elastase in cervical secretions is a sensitive marker for preterm delivery. *J. Perinat. Med.* 19 (1991b) 81–92.
- ⁷³ Katsura, M., A. Ito, S. Hirakawa, Y. Mori: Human recombinant interleukin-1 alpha increases biosynthesis of collagenase and hyaluronic acid in cultured human chorionic cells. *FEBS Lett.* 244 (1989) 315–318.
- ⁷⁴ Keelan, J. A., M. Coleman, M. D. Mitchell: The molecular mechanisms of term and preterm labor: recent progress and clinical implications. *Clin. Obstet. Gynecol.* 40 (1997) 460–478.
- ⁷⁵ Kelly, R. W., R. Leask, A. A. Calder: Choriodecidual production of interleukin-8 and mechanism of parturition. *Lancet* 339 (1992) 776–777.
- ⁷⁶ King, J. F., A. Grant, M. J. N. C. Keirse, I. Chalmers: Beta-mimetics in preterm labor: An overview of the randomized controlled trials. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 95 (1988) 211–222.
- ⁷⁷ Klebanoff, M. A., J. A. Regan, A. V. Rao, R. P. Nugent, W. C. Blackwelder, D. A. Eschenbach, J. G. Pastorek, S. Williams, R. S. Gibbs, J. C. Carey: Outcome of the vaginal infections and prematurity study: Results of a clinical trial of erythromycin among pregnant women colonized with group B streptococci. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 172 (1995) 1540–1545.
- ⁷⁸ Kleinman, J. C., S. S. Kessel: Racial differences in low birth weight: trends and risk factors. *New Engl. J. Med.* 317 (1987) 749–753.
- ⁷⁹ Langer, B., E. Boudier, G. Schlaeder: Cervico-vaginal fetal fibronectin: predictive value during false labor. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 76 (1997) 218–221.
- ⁸⁰ Leeson, S. C., M. J. A. Maresh, E. A. Martindale, T. Mahmood, A. Muotune, N. Hawkes, K. J. Baldwin: Detection of fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery in high risk asymptomatic pregnancies. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 103 (1996) 48–53.
- ⁸¹ Leveno, K. J., K. Cox, M. L. Roark: Cervical dilatation and prematurity revisited. *Obstet. Gynecol.* 68 (1986) 434–435.
- ⁸² Little, W. J.: Course of lectures on the deformities of the human frame. *Lancet* I (1844) 350–354.
- ⁸³ Lobel, M., C. Dunkle-Schetter, S. C. M. Scrimshaw: Prenatal maternal stress and prematurity: a prospective study of socio-economically disadvantaged women. *Health Psychol.* 11 (1992) 32–40.
- ⁸⁴ Lockwood, C. J.: Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk, and preventative therapies. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 6 (1994) 7–18.

- ⁸⁵ Lockwood, C. J.: The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin. Obstet. Gynecol.* 38 (1995) 675–687.
- ⁸⁶ Lockwood, C. J., K. Costigan, A. Ghidini, R. Wein, D. Chien, B. L. Brown, M. Alvarez, C. L. Cetrulo: Double-blind, placebo-controlled trial of piperacillin prophylaxis in preterm membrane rupture. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 169 (1993 a) 970–976.
- ⁸⁷ Lockwood, C. J., A. Ghidini, R. Wein, R. Lapinski, D. Casal, R. L. Berkowitz: Increased interleukin-6 concentrations in cervical secretions are associated with preterm delivery. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 165 (1991 a) 120–124.
- ⁸⁸ Lockwood, C. J., Y. Nemerson, S. Guller, G. Krikun, M. Alvarez, V. Hausknecht, E. Gulpide, F. Schatz: Progestational regulation of human endometrial stromal cell tissue factor expression during decidualization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76 (1993 b) 231–236.
- ⁸⁹ Lockwood, C. J., A. E. Senyei, M. R. Dische, D. Casal, K. D. Shah, S. N. Thung, L. Jones, L. Deligdisch, T. J. Garite: Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions defines a patient population at high risk for preterm delivery. *New Engl. J. Med.* 325 (1991 b) 669–674.
- ⁹⁰ Lockwood, C. J., R. Wein, R. Lapinski, D. Casal, G. Berkowitz, M. Alvarez, R. L. Berkowitz: The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner city obstetric population. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 169 (1993 c) 798–804.
- ⁹¹ Lukes, A. S., J. M. Thorp, B. Eucker, L. Pahel-Short: Predictors of positivity for fetal fibronectin in patients with symptoms of preterm labor. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 176 (1997) 639–641.
- ⁹² Lundin-Schiller, S., M. D. Mitchell: Prostaglandin production by human chorion leave cells in response to inflammatory mediators. *Placenta* 12 (1991) 353–363.
- ⁹³ Mamelle, N., M. Segueilla, F. Munoz, M. Berland: Prevention of preterm birth in patients with symptoms of preterm labor – The benefits of psychologic support. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 177 (1997) 947–952.
- ⁹⁴ Mazor, M., R. Hershkovitz, W. Chaim, J. Levy, J. R. Leiberman, M. Glezman: Human preterm birth is associated with systemic and local changes in progesterone/17-beta-estradiol ratios. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 171 (1994) 231–236.
- ⁹⁵ McGregor, J. A., J. I. French, L. B. Reller, J. K. Todd, E. L. Makowski: Adjunctive erythromycin treatment for idiopathic preterm labor: Results of a randomized, double blinded, placebo-controlled trial. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 154 (1986) 98–103.
- ⁹⁶ McGregor, J. A., J. I. French, K. Seo: Antimicrobial therapy in preterm rupture of membranes: Results of a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 165 (1991) 632–640.
- ⁹⁷ McLean, M., A. Bisits, J. Davies, R. Woods, P. Lowry, R. Smith: A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nature Medicine* 1 (1995) 460–463.
- ⁹⁸ Meis, P. J., J. M. Ernest, M. L. Moore: Causes of low birth weight births in public and private patients. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 156 (1987) 1165–1168.
- ⁹⁹ Mercer, B. M., R. Lewis: Preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. Diagnosis and management. *Infect. Dis. Clin. North Amer.* 11 (1997) 177–201.
- ¹⁰⁰ Mercer, B. M., R. L. Goldenberg, A. Das, A. H. Moawad, J. D. Iams, P. J. Meis, R. L. Copper, F. Johnson, E. Thom, D. McNellis, M. Miodovnik, M. K. Menard, S. N. Caritis, G. R. Thurnau, S. F. Bottoms, J. Roberts: The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 174 (1996) 1885–1895.
- ¹⁰¹ Mercer, B. M., M. L. Moretti, R. R. Prevost, B. M. Sibai: Erythromycin therapy in preterm premature rupture of the membranes: A prospective, randomized trial of 220 patients. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 166 (1992) 794–802.
- ¹⁰² Mitchell, M. D., S. Edwin, R. J. Romero: Prostaglandin biosynthesis by human decidua cells: Effects of inflammatory mediators. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty. Acids.* 41 (1990) 35–38.
- ¹⁰³ Mitchell, M. D., D. J. Dudley, S. S. Edwin, S. Lundin-Schiller: Interleukin-6 stimulates prostaglandin production by human amnion and decidua cells. *Europ. J. Pharmacol.* 192 (1991a) 189–191.
- ¹⁰⁴ Mitchell, M. D., S. Lundin-Schiller, S. S. Edwin: Endothelin production by amnion and its regulation by cytokines. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 165 (1991b) 120–124.
- ¹⁰⁵ Morales, W. J., J. L. Angel, W. F. O'Brien, R. A. Knuppel, M. Finazzo: A randomized study of antibiotic therapy in idiopathic preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 72 (1988) 829–833.
- ¹⁰⁶ Morrison, J. C., J. R. Albert, B. N. McLaughlin, N. S. Whitworth, W. E. Roberts, R. W. Martin: Oncofetal fibronectin in patients with false labor as a predictor of preterm delivery. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 168 (1993) 538–542.
- ¹⁰⁷ Morrison, J. C., R. W. III Naef, J. J. Botti, M. Katz, J. M. Belluomini, B. N. McLaughlin: Prediction of spontaneous preterm birth by fetal fibronectin and uterine activity. *Obstet. Gynecol.* 87 (1996) 649–655.
- ¹⁰⁸ Mueller-Heubach, E., D. S. Guzick: Evaluation of risk scoring in a preterm birth prevention study of indigent patients. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 160 (1989) 829–837.
- ¹⁰⁹ Murtha, A. P., P. C. Greig, C. E. Jimmerson, W. Herbert: Maternal serum interleukin-6 concentration as a marker for impending preterm delivery. *Obstet. Gynecol.* 91 (1998) 161–164.
- ¹¹⁰ Nageotte, M. P., D. Casal, A. E. Senyei: Fetal fibronectin in patients at increased risk for premature birth. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 170 (1994) 20–25.
- ¹¹¹ Nageotte, M. P., W. Dorchester, M. Porto, K. A. Keegan, R. K. Freeman: Quantitation of uterine activity preceding preterm, term, and postterm labor. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 158 (1988) 1254–1259.
- ¹¹² Nageotte, M. P., K. A. Hollenbach, B. A. Vonderwahl, K. M. Hutch: Oncofetal fibronectin in patients at increased risk for preterm delivery. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 166 (1992) 274.
- ¹¹³ Newton, E. R., M. J. Dinsmoor, R. S. Gibbs: A randomized, blinded, placebo-controlled trial of antibiotics in preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 74 (1989) 562–566.
- ¹¹⁴ Norwitz, E. R., A. Lopez Bernal, P. M. Starkey: Tumor necrosis factor-alpha selectively stimulates prostaglandin F2alpha production by macrophages in human term decidua. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 167 (1992) 815–820.
- ¹¹⁵ Owen, J., R. L. Goldenberg, R. O. Davis, K. A. Kirk, R. L. Copper: Evaluation of a risk scoring system as a predictor of preterm birth in an indigent population. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 163 (1990) 873–879.
- ¹¹⁶ Papiernik, E., J. Bouyer, D. Collin, G. Winisdoerffer, J. Dreyfus: Precocious cervical ripening and preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 67 (1986) 238–242.
- ¹¹⁷ Peaceman, A. M., W. W. Andrews, J. M. Thorp, S. P. Cliver, A. Lukes, J. D. Iams, L. Coultrip, N. Erikson, H. Holbrook, J. Elliott, C. Ingardia, M. Pietrantonio: Fetal Fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 177 (1997) 13–18.
- ¹¹⁸ Petraglia, F., G. Coukos, A. Volpe, R. Genazzani, W. Vale: Involvement of placental neurohormones in human parturition. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 622 (1991) 331–340.
- ¹¹⁹ Petraglia, F., G. C. Garuti, B. De Ramundo, S. Angioni, A. R. Genazzani, L. M. Bilezikjian: Mechanism of action of interleukin-1beta in increasing corticotropin-releasing factor and adrenocorticotropin hormone release from cultured human placental cell. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 163 (1990) 1307–1312.

- ¹²⁰ Porter, T. F., A. M. Fraser, C. Y. Hunter, R. H. Ward, M. W. Varner: The risk of preterm birth across generations. *Obstet. Gynecol.* 90 (1997) 63–70.
- ¹²¹ Quartero, H. W. P., C. H. Fry: Placental corticotropin-releasing factor may modulate parturition. *Placenta* 10 (1989) 439–443.
- ¹²² Rajabi, M., D. D. Dean, J. F. Woessner: High levels of serum collagenase in premature labor: a potential biochemical marker. *Obstet. Gynecol.* 69 (1987) 179–186.
- ¹²³ Rechberger, T., J. F. Woessner: Collagenase, its inhibitors, and decorin in the lower uterine segment in pregnant women. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 168 (1993) 1598–1603.
- ¹²⁴ Rizzo, G., A. Capponi, D. Arduini, C. Loido, C. Romanini: The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 175 (1996) 1146–1151.
- ¹²⁵ Rizzo, G., A. Capponi, A. Vlachopoulou, E. Angelini, C. Grassi, C. Romanini: The diagnostic value of interleukin-8 and fetal fibronectin concentrations in cervical secretions in patients with preterm labor and intact membranes. *J. Perinat. Med.* 25 (1997) 461–468.
- ¹²⁶ Romero, R., D. T. Brody, E. Oyarzun, M. Mazor, Y. K. Wu, J. C. Hobbins, S. K. Durum: Infection and labor. III. Interleukin-1: A signal for the onset of parturition. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 160 (1989 a) 1117–1123.
- ¹²⁷ Romero, R., S. Durum, C. A. Dinarello, E. Oyarzun, J. C. Hobbins, M. D. Mitchell: Interleukin-1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion. *Prostaglandins* 37 (1989 b) 13–23.
- ¹²⁸ Romero, R., R. Gonzalez, W. Sepulveda, F. Brandt, M. Ramirez, Y. Sorokin, M. Mazor, M. C. Treadwell, D. B. Cotton: Infection and Labor: VIII. Microbial invasion of the amniotic cavity in patients with suspected cervical incompetence: Prevalence and clinical significance. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 167 (1992 a) 1086–1091.
- ¹²⁹ Romero, R., N. Kadar, J. C. Hobbins, G. W. Duff: Infection and labor: The detection of endotoxin in amniotic fluid. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 157 (1987) 815–819.
- ¹³⁰ Romero, R., M. Mazor, F. Brandt, W. Sepulveda, C. Avila, D. B. Cotton, C. A. Dinarello: Interleukin-1alpha and interleukin-1beta in preterm and term human parturition. *Amer. J. Reprod. Immunol.* 27 (1992 b) 117.
- ¹³¹ Romero, R., M. Mazor, W. Sepulveda, C. Avila, D. Copeland, J. Williams: Tumor necrosis factor in preterm and term labor. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 166 (1992 c) 1576–1587.
- ¹³² Romero, R., J. Nores, M. Mazor, W. Sepulveda, E. Oyarzun, M. Parra, A. Insunza, F. Moutiel, E. Behnke, G. H. Cassell: Microbial invasion of the amniotic cavity during term labor: Prevalence and clinical significance. *J. Reprod. Med.* 38 (1993 a) 543–548.
- ¹³³ Romero, R., B. Sibai, S. Caritas, R. Paul, R. Depp, M. Rosen, M. Klebanoff, V. Sabo, J. Evans, E. Thom, R. Cefalo, D. McNellis: Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: A multicenter randomized, double-blind placebo-controlled trial (Abstract 10). *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 168 (1993 b) 288.
- ¹³⁴ Romero, R., B. Tartakovsky: The natural interleukin-1 receptor antagonist prevents interleukin-1-induced preterm delivery in mice. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 167 (1992 d) 1041–1045.
- ¹³⁵ Saling, E., T. Al-Taie, A. Placht, E. Schumacher: Frühgeburten – Vermeidungsprogramm und Selbstvorsorge-Aktion für Schwangere. In: Saling, P., U. Langner (Hrsg.). *Das Kind im Bereich der Schwangerschafts- und Geburtsmedizin.* Langner, Mühlheim/Ruhr, HUF (1997).
- ¹³⁶ Schatz, F., C. J. Lockwood: Progesterin regulation of plasminogen activator inhibitor type-1 in primary cultures of endometrial stromal and decidual cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77 (1993) 621–625.
- ¹³⁷ Sherif, L. S., H. M. Shalan: Detection of pregnant women at risk of cervical incompetence by transvaginal sonography during straining. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 23 (1997) 353–357.
- ¹³⁸ Siega-Riz, A. M., L. S. Adair, C. J. Hobel: Maternal underweight status and inadequate rate of weight gain during the third trimester of pregnancy increases the risk of preterm delivery. *J. Nutr.* 126 (1996) 146–153.
- ¹³⁹ Simpson, E. R., P. C. MacDonald: Endocrine physiology of the placenta. *Ann. Rev. Physiol.* 43 (1981) 163–188.
- ¹⁴⁰ Spinillo, A., E. Capuzzo, G. Piazzi, A. Ferrari, V. Morales, M. Di Mario: Risk for spontaneous preterm delivery by combined body mass index and gestational weight gain patterns. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 77 (1998) 32–36.
- ¹⁴¹ Strobino, B., J. Pantel-Silverman: Gestational vaginal bleeding and pregnancy outcome. *Amer. J. Epidemiol.* 129 (1989) 806–815.
- ¹⁴² Svare, J., J. Langhoff-Roos, L. F. Andersen, N. Kryger-Baggesen, H. Borch-Christensen, L. Heisterberg, J. Kristensen: Ampicillin-metronidazole treatment in idiopathic preterm labour: a randomised controlled multicentre trial. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 104 (1997) 982–987.
- ¹⁴³ Trautman, M. S., D. J. Dudley, S. S. Edwin, D. Colmer, M. D. Mitchell: Amnion cell biosynthesis of interleukin-8: Regulation by cytokines. *J. Cell. Physiol.* 153 (1992) 38–43 s.
- ¹⁴⁴ Volpe, J. J.: *Neurology of the newborn.* 3rd Edition. W. B. Saunders, Philadelphia.
- ¹⁴⁵ Wennerholm, U.-B., B. Holm, I. Mattsby-Baltzer, T. Nielson, J. Platz-Christensen, G. Sundell, N. Hosseini, H. Hagberg: Fetal fibronectin, endotoxin, bacterial vaginosis and cervical length as predictors of preterm birth and neonatal morbidity in twin pregnancies. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 104 (1997) 1398–1404.
- ¹⁴⁶ Wenstrom, K. D., W. W. Andrews, J. C. Hauth, R. L. Goldenberg, M. B. DuBard, S. P. Cliver: Elevated second-trimester amniotic fluid interleukin-6 levels predict preterm delivery. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 178 (1998) 546–550.
- ¹⁴⁷ Williams, M. A., R. Mittendorf, E. Lieberman, R. R. Monson: Adverse infant outcomes associated with first-trimester vaginal bleeding. *Obstet. Gynecol.* 78 (1991) 14–18.
- ¹⁴⁸ Williams, M. A., R. Mittendorf, P. G. Stubblefield, E. Lieberman, S. C. Schoenbaum, R. R. Monson: Risk factors for preterm premature rupture of the membranes. *J. Matern. Fetal. Med.* 2 (1993) 27–33.
- ¹⁴⁹ Winkler, M., L. Baumann, K. E. Ruckhaberle, E. M. Schiller: Erythromycin therapy for subclinical intrauterine infection in threatened preterm delivery – A preliminary report. *J. Perinat. Med.* 16 (1988) 253–256.
- ¹⁵⁰ Winkler, M., P. Ruck, H. P. Horny, M. Wehrmann, B. Klemp, E. Kaiserling, W. Rath: Expression of cell adhesion molecules by endothelium in the human lower uterine segment during parturition at term. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 178 (1998) 557–561.
- ¹⁵¹ Wolff, F.: Prävention der Frühgeburt. *Gynäkologe* 30 (1997) 726–736.

Priv.-Doz. Dr. R. Berger

Universitätsfrauenklinik Bochum

Knappschafts Krankenhaus

In der Schornau 23–25

44892 Bochum

E-mail: Richard.Berger@ruhr-uni-bochum.de