

# Parodontale Erkrankung: Risikofaktor für Frühgeburten?

## Zusammenfassung

Frühgeburten sind heute eine Hauptursache der Morbidität von Neugeborenen. Als wichtigste Risikofaktoren für eine Frühgeburt gelten Infektionen.

Kontrollierte Fallstudien weisen auf eine Assoziation zwischen parodontalen Infektionen und einer höheren Rate an Frühgeburten hin. Die vorliegende Arbeit fasst die bisherigen Befunde und die Strategien laufender Interventionsstudien zusammen, die eine Antwort auf die klinisch bedeutungsvolle Frage geben sollen: kann eine Parodontitistherapie das Risiko einer Frühgeburt vermindern?

Acta Med Dent Helv 5: 69–73 (2000)

Schlüsselwörter:

Infektionen, Frühgeburt, parodontopathogene Bakterien, Zytokine, Parodontitis

Vortrag gehalten anlässlich der Jahrestagung der Schweizerischen Vereinigung für Präventive und Restaurative Zahnmedizin (SVPR) vom 13. 11. 1999 in Zürich

MARJORIE K. JEFFCOAT

Department of Periodontics, School of Dentistry,  
University of Alabama at Birmingham

## Einleitung

Vorzeitige Geburt ist die häufigste Todesursache bei Neugeborenen und Grund für nahezu die Hälfte aller ernstesten, chronischen neurologischen Erkrankungen (McCORMICK 1985). Frühgeburten vor der 30. Schwangerschaftswoche machen 1–2% aller Geburten aus, aber über 60% aller Todesfälle bei Neugeborenen und 50% aller perinatalen Pflegekosten sind darauf zurückzuführen.

Diese Übersichtsarbeit behandelt die vorhandenen Hinweise darauf, dass parodontale Infektionen bei der vorzeitigen Geburt eine Rolle spielen könnten. Zuerst werden die Daten über das Frühgeburtsrisiko bei Schwangeren mit und ohne parodontale Erkrankungen verglichen. Weiter werden laufende Prospektiv- und Interventionsstudien zur Arbeitshypothese, dass parodontale Behandlung bei Risikopatientinnen die Inzidenz von Frühgeburten senken kann, diskutiert.

## Zusammenhang zwischen Infektionen und Frühgeburten

Infektionen scheinen bei der Auslösung von Frühgeburten eine wichtige Rolle zu spielen. Tierversuchstudien haben wiederholt gezeigt, dass die Inokkulation von Bakterien oder bakteriellen Produkten Aborte auslösen kann (KULLANDER 1977, MCKAY & WONG 1963, RIEDER & THOMAS 1960, SKARNES & HARPER 1972, TAKEDA & TSUCHIYA 1953a und b). Schon um die Jahrhundertwende war ein Zusammenhang zwischen bestimmten gramnegativen Mikroorganismen und Fehlgeburten bei Rindern bekannt (BANG 1897). Verschiedene systemische Infektionen wie Pneumonie und Pyelonephritis bei Schwangeren wurden ebenfalls mit verfrühter Wehentätigkeit in Verbindung gebracht.

Es gibt gewichtige Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Infektionen der ableitenden Geschlechtswege und vorzeitigem Wehen, frühem Platzen des Amnions und zu niedrigem Geburtsgewicht (HAY et al. 1994, KEMPE et al. 1992). In den letzten Jahren wurde der Beziehung zwischen veränderter vagina-

Korrespondenzadresse:

Marjorie K. Jeffcoat, DMD, PhD, The University of Alabama at Birmingham, School of Dentistry, Department of Periodontics, 1919 7th Avenue South, SDB 412; Birmingham, AL 35294-0007; USA  
Tel. 001-205-934-4506  
Fax 001-205-934-7901

ler Bakterienflora, niedrigem Geburtsgewicht und vorzeitiger Geburt vermehrte Aufmerksamkeit gewidmet. Zahlreiche Arbeiten weisen auf einen Zusammenhang zwischen bakterieller Vaginitis und Frühgeburt hin. So wurde bei 43% von Frauen mit vorzeitigem Wehen eine bakterielle Vaginitis gefunden, aber nur bei 14% der Kontrollgruppe, und es konnte nachgewiesen werden, dass Vaginitis das Frühgeburtsrisiko erhöht (ESCHENBACH et al. 1984, GRAVETT et al. 1986). Diese Daten sind jedoch nicht allgemein gültig und der Zusammenhang hängt vermutlich von der Art der spezifischen Infektion und der Lokalisation im oberen Bereich der Fortpflanzungsorgane ab.

Die an der chronischen Parodontitis beteiligten Bakterien sind unter anderen gramnegative Stäbchen und Anaerobier ähnlichen, die bei Frauen mit bakterieller Vaginitis gefunden wurden. Tatsächlich ist beiden Erkrankungen eine quantitative Zunahme von anaeroben Bakterien gemeinsam. Mit Parodontitis werden zahlreiche Bakterienarten in Verbindung gebracht, darunter etliche Anaerobier (SOCRANSKY & HAFFAJEE 1992, ZAMBON 1996).

Das Potenzial oraler Bakterien, bei Schwangeren eine Infektion der oberen Geburtswege auszulösen, wurde schon länger vermutet. Zum Beispiel berichteten DIXON et al. (1994) über einen Fall von Chorioamnionitis in der 24. Schwangerschaftswoche, die von *Fusobacterium nucleatum* und *Capnocytophaga sp.* hervorgerufen worden war. *Fusobacteria* besiedeln normalerweise den Mund, die oberen Luftwege und den gastrointestinalen Trakt, doch *Capnocytophaga sp.* sind spezifische Mundbewohner, die in Zusammenhang mit Parodontitis auftreten. Es gibt mindestens sechs weitere Berichte über *Capnocytophaga sp.* bei intrauteriner Infektion (ERNEST & WASILAUSKAS 1985, WALLACE 1986, MERCER 1985, FELDMAN et al. 1985). Die Vermutung liegt daher nahe, dass zumindest ein Teil der Organismen, die für Infektionen der oberen Fortpflanzungswege verantwortlich sind und zu Frühgeburten führen, nicht aus der Vagina stammen, sondern aus dem Mund der Schwangeren oder vielleicht dem Mund eines Sexualpartners. Dies ist umso wahrscheinlicher, als Zähneputzen häufig zu einer leichten Bakteriämie führt. Man kann sich also vorstellen, dass dieser Bakteriämie eine bakterielle Besiedelung der Plazenta folgt – eines Organs, das vor der normalen mütterlichen Immunabwehr relativ geschützt ist. Die Organismen, die orale Krankheiten hervorrufen, und diejenigen, die zu Infektionen der oberen Fortpflanzungswege führen, scheinen wenn nicht identisch, dann einander doch sehr ähnlich zu sein, und offenbar gibt es einen biologisch plausiblen Weg, auf dem diese Organismen die Plazenta erreichen können.

## Parodontale Erkrankungen als potenzielles Risiko für Frühgeburten

Studien über Zusammenhänge mit Parodontitis analysierten ausgesuchte, anhand spezifischer Kriterien zusammengestellte Fälle von Frühgeburten. Dabei wurde das Risiko für solche Geburten bei Patientinnen mit Parodontitis mit demjenigen bei parodontal gesunden Patientinnen in einer Kontrollgruppe verglichen. In einer früheren Pilotstudie von JEFFCOAT und HOWELL (1978, persönliche Mitteilung) wurden 110 Patientinnen, gruppiert nach Rauchgewohnheiten und sozialem Status, untersucht. Parodontitis war mit einer dreifachen Zunahme des Frühgeburtsrisikos assoziiert (Abb. 1a).

DASANAYAKE et al. (1998) untersuchten je 55 Frauen einer Fall- und einer Kontrollgruppe. Logistische Regression ergab, dass Schwangere mit gesundem Zahnfleisch ein geringeres Risiko hatten, untergewichtige Kinder zu gebären (Quotenverhältnis

[Odds Ratio]=0.3), womit diese Studie die früheren Ergebnisse bestätigen konnte (Abb. 1b).

Die neusten Beweise für einen möglichen Einfluss parodontaler Pathogene auf vorzeitige Geburten werden von OFFENBACHER et al. (1996) erbracht. Diese Gruppe führte eine Studie an 124 Schwangeren und Wöchnerinnen durch. Frauen, die eine Frühgeburt erlitten oder untergewichtige Kinder geboren hatten, wiesen eine signifikant schlechtere parodontale Gesundheit auf als die Frauen aus der Kontrollgruppe mit normalgewichtigen Babies. Multivariable logistische Regressionsmodelle zur Kontrolle anderer Risikofaktoren und Kovarianten zeigten, dass Parodontitis ein signifikanter Risikofaktor mit einem eindrucklichen Quotenverhältnis von 7.9 für alle Fälle von vorzeitiger Geburt untergewichtiger Kinder und von 7.5 für Fälle vorzeitig geborener, untergewichtiger Kinder bei Erstgebärenden ist (Abb. 1c).

In einer umfassenderen Studie stellten OFFENBACHER et al. (1996) die Hypothese auf, dass übereinstimmende Vorgänge unabhängig von den einzelnen Risikofaktoren zu vorzeitiger Geburt führen könnten. Parodontopathogene Bakterien, einschliesslich vieler gramnegativer Anaerobier, dienen als Quelle für Endotoxine (Lipopolysaccharide); Entzündungsmediatoren einschliesslich PGE<sub>2</sub> und Zytokine nehmen lokal zu; systemische Zunahmen können zu vorzeitigen Geburten führen (GIBBS et al. 1992, ANDREWS et al. 1995). COLLINS et al. (1994) beschrieben einen Versuch mit Hamstern, in dem eine lokalisierte, nicht systemische und sich nicht ausbreitende Infektion mit dem parodontopathogenen Bakterium *Porphyromonas gingivalis* hervorgerufen wurde. Es erfolgte eine Zunahme an PGE<sub>2</sub> und TNF $\alpha$ , welche mit reduziertem Geburtsgewicht zusammenhängen schienen.

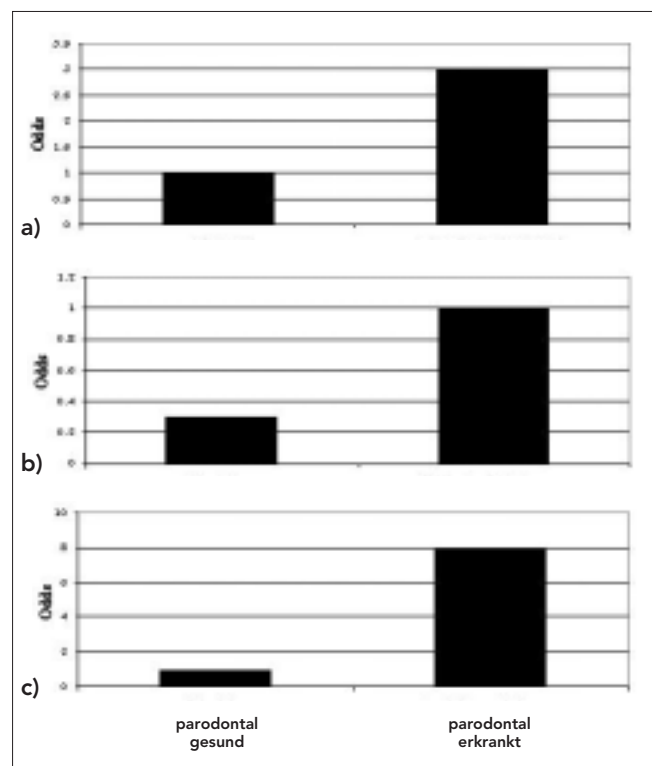


Abb. 1 Vergleich des Frühgeburtsrisikos bei parodontal gesunden und erkrankten Müttern. Daten von a) Jeffcoat & Howell, b) Dasanayake et al. 1988, c) Offenbacher et al. 1996.

## Die sich abzeichnende Rolle von Zytokinen bei der Frühgeburt

Zahlreiche Berichte bestätigen die Fähigkeit von Endotoxinen, die Produktion von Prostaglandin in menschlichem Amnion- und Decidua-gewebe zu stimulieren (BEJAR et al. 1981, BENNETT et al. 1987, LAMONT et al. 1985, ROMERO et al. 1988, ROMERO et al. 1989). Endotoxine wurden im Fruchtwasser von Frauen mit gramnegativen intra-amniotischen Infekten gefunden (MARTIUS et al. 1988, MINKOFF et al. 1984), und zwar bei Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit in höherer Konzentration als bei anderen Schwangeren (COX et al. 1988, ROMERO et al. 1987). Obwohl Endotoxine offenbar eng mit durch Infektionen ausgelöster vorzeitiger Wehentätigkeit verbunden zu sein scheinen, sind sie wohl nicht alleinige Auslöser der Prostaglandinfreisetzung, da Endotoxin im Fruchtwasser vorzeitig Gebärender teilweise in ähnlichen Konzentrationen gefunden wurde wie bei Frauen ohne vorzeitige Wehen (ROMERO et al. 1988).

Neueste Erkenntnisse weisen Zytokinen eine wichtige Rolle als biochemische Mediatoren vorzeitiger Wehentätigkeit zu. Dezidua-gewebe hat selbst die Fähigkeit, gewisse Zytokine einschliesslich Interleukin-1 (IL-1) und Tumor-Nekrose-Faktor zu produzieren (CASEY et al. 1989), und ist ausserdem reich an Makrophagen aus dem Knochenmark (BULMER & JOHNSON 1984). Daher kann die Aktivierung von Makrophagen und/oder makrophagenähnlichen Dezidua-zellen zur Freisetzung bioaktiver Wirkstoffe einschliesslich Zytokinen führen, die als biochemische Auslöser vorzeitiger Wehentätigkeit wirken können. IL-6 stimuliert die Freisetzung von Prostaglandin in menschlichen Amnion- und Dezidua-zellen (MITCHELL et al. 1991) und konnte kürzlich in höherer Konzentration sowohl im Fruchtwasser frühgebärender, an Infektionen leidender Frauen (HILLIER et al. 1993, ANDREWS et al. 1995, ROMERO et al. 1990) als auch bei spontanen Aborten oder Absterben des Fötus in Folge genetischer Amniozentese im mittleren Trimester der Schwangerschaft (ROMERO et al. 1995) nachgewiesen werden. HILLIER et al. (1993) fanden in einer Studie an 50 Frühgebärenden eine höhere durchschnittliche Konzentration von IL-6 im Fruchtwasser, wenn die Geburt vor der 34. Schwangerschaftswoche stattfand. ROMERO et al. (1993) berichteten, dass der Gehalt an IL-6 im Fruchtwasser ein zuverlässiger Indikator für intrauterine Infektionen sowohl bei Frühgebärenden mit intakten Membranen als auch bei Frauen mit vorzeitigem Fruchtblasensprung ist.

Diese Ergebnisse lassen annehmen, dass Parodontopathogene bei Infektionen des Genital- und Hamtrakts eine Rolle spielen könnten. Die heutigen Erkenntnisse zeigen, dass das Risiko von Schwangerschaftskomplikationen auch dann höher ist, wenn ein kultureller Bakteriennachweis fehlt; unter diesen Umständen reichern sich Entzündungsmediatoren wie PGE<sub>2</sub> und TNF $\alpha$  über einen Grenzwert an, bei dem sie vorzeitige Wehentätigkeit auslösen. Die systemische Verbreitung bakterieller Produkte wie Endotoxine und die in der Folge von der Mutter produzierten Entzündungsmediatoren können also vorzeitige Geburten auslösen. Daraus folgt, dass parodontale Erkrankungen Frühgeburten entweder direkt auslösen können, indem Pathogene den Genitaltrakt besiedeln, oder indirekt durch Endotoxine und die folgende Ausschüttung von Prostaglandinen und Zytokinen, die beide sowohl bei Parodontitis als auch bei Frühgeburten gefunden wurden.

## Untersuchungen des Risikofaktors Parodontitis für Frühgeburten

Die hervorragende Übersichtsarbeit von KRAMER (1987), eine ausführliche Meta-Analyse von über 800 Artikeln über die De-

terminanten von Untergewicht bei Neugeborenen, leistete einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der direkt und indirekt den Schwangerschaftsausgang determinierenden Faktoren, wie z.B. das allgemeine Gesundheitsverhalten der Mütter. Kramer unterteilte die Aetiologie von Frühgeburten in folgende Kategorien: bekannte und unbekannte Auslöser, deren Wichtigkeit, deren allfällige Veränderbarkeit und, falls diese gegeben ist, über welchen Zeitraum solche Veränderungen herbeigeführt werden könnten. Eine Abklärung der ätiologischen Beziehung zwischen Parodontitis sowie anderen bekannten oder vermuteten Risikofaktoren, verhaltensabhängigen und psychosozialen Einflüssen und dem Verlauf der Schwangerschaft und die Aufklärung der Mechanismen dieser Effekte könnte einen Weg zu möglichen Interventionen weisen, die die Chancen auf eine für Mutter und Kind komplikationslos verlaufende Schwangerschaft deutlich verbessern würden.

Es gibt zahlreiche Risikofaktoren für ein vorzeitiges Ende der Schwangerschaft, die sich gegenseitig beeinflussen. Daher ist die Bedeutung von Zusammenhängen, die in Univarianzanalysen erscheinen, oft schwierig zu interpretieren, und es müssten bezüglich bekannter Risikofaktoren kontrollierte Studien durchgeführt werden. Das Alter der Gebärenden ist dafür ein gutes Beispiel. Die meisten Univarianzanalysen zeigen, dass Jugendliche unter 20 und Frauen über 35 ein höheres Frühgeburtsrisiko haben als Frauen zwischen 20 und 35. Das Alter steht jedoch auch in Zusammenhang mit der Anzahl früherer Geburten, was bei solchen Studien berücksichtigt werden muss. Ausserdem sind sehr junge Frauen oft dünner als ältere, essen weniger, und haben oft unerwünschte oder ungeplante Schwangerschaften. Zusätzlich werden in den USA mehr schwarze als weisse Teenager schwanger. Andererseits haben ältere Frauen eher Krankheiten wie Bluthochdruck oder Diabetes und reagieren auf die Auswirkungen des Rauchens eher empfindlicher (WEN et al. 1990, CNATTINGIUS et al. 1985).

Um feststellen zu können, ob Parodontitis ein auslösender Faktor für Frühgeburten ist, muss sie schon vor der vorzeitigen Geburt nachgewiesen worden sein. Dafür sind Longitudinalstudien unerlässlich. In unseren Kliniken werden Schwangere parodontologisch und gynäkologisch untersucht. Ebenso füllen sie ausführliche Fragebogen zum Gesundheitsverhalten aus. Nach der Geburt wird der Geburtsstatus festgehalten, und es werden Multivarianzanalysen zur Bestimmung der Risikofaktoren für Frühgeburten durchgeführt.

## Verringerung des Frühgeburtsrisikos durch Behandlung parodontaler Erkrankungen?

Kontrollierte Fallstudien sowie Prospektivstudien können keine überzeugenden Beweise für diese Hypothese liefern. Nur durch randomisierte (Placebo), kontrollierte Doppelblindstudien kann festgestellt werden, ob intensivere Parodontal-Behandlungsmethoden zur Verringerung der Inzidenz von Frühgeburten wirksamer sind als eine nur minimale Behandlung. Da Kliniker und klinische Forscher durchaus verschiedener Ansicht über den Einsatz von Behandlungsmethoden sein können, muss wenigstens eine Test- und eine Kontrollgruppe untersucht werden. Nachdem noch keine gesicherten Daten vorliegen, kann man einer Frau, die eine Schwangerschaft plant, nur raten, parodontale Erkrankungen möglichst zu vermeiden. Diese Strategie hat den zusätzlichen Vorteil, dass in der für Mutter und Fötus heikelsten Zeit weniger Behandlungen vorgenommen werden müssen.

## Summary

JEFFCOAT M: **Periodontal disease: a risk factor in preterm birth?** (in German). *Acta Med Dent Helv* 5: 69–73 (2000)

Preterm birth, resulting in babies born too little and too soon, is a major cause of morbidity today. Evidence indicates that infections can be major risk factors in preterm birth. Case-control studies point to an association between periodontal infection and increased rates of preterm births. This paper summarizes evidence to date, and the strategies ongoing intervention studies are using to answer the fundamental clinical question: can periodontal therapy reduce the risk of preterm birth?

## Résumé

De nos jours, les accouchements prématurés constituent une des causes principales de la mortalité des nouveaux-nés. Parmi les risques les plus importants d'un accouchement prématuré se trouvent les infections.

Des études contrôlées démontrent une association entre des infections parodontales et une quote-part accrue d'accouchements prématurés.

Ce travail résume les évidences et les stratégies des études d'intervention réalisées à ce jour qui devraient répondre à la question clinique fondamentale: Est-ce qu'une thérapie parodontale peut réduire le risque d'accouchements prématurés?

## Literaturverzeichnis

- ANDREWS W W, GOLDENBERG R L, HAUTH J C: Preterm labor: emerging role of genital tract infections. *Infections Agents and Disease* 4: 196–211 (1995)
- ANDREWS W W, HAUTH J C, GOLDENBERG R L, GOMEZ R, ROMERO R, CASSELL G H: Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered following spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol* 173: 606–612 (1995)
- BANG B: The etiology of epizootic abortion. *J Comp Anthol Ther* 10: 125–150 (1897)
- BEJAR R, CURBELO V, DAVIS C, GLUCK L: Premature labor: bacterial sources of phospholipase. *Obstet Gynecol* 57: 479–482 (1981)
- BENNETT P R, ROSE M P, MYATT L, ELDER M G: Preterm labor: stimulation of arachidonic acid metabolism in human amnion by bacterial products. *Am J Obstet Gynecol* 156: 649–655 (1987)
- BULMER J N, JOHNSON P M: Macrophage populations in the human placenta and amniochorion. *Clin Exp Immunol* 57: 393–403 (1984)
- CASEY M L, COX S M, BEUTLER B, MILEWICH J, MACDONALD P C: Cachectin/tumor necrosis factor – a formation in human decidua: potential role of cytokines in infection-induced preterm labor. *J Clin Invest* 83: 430–437 (1989)
- CNATTINGIUS S, AXELSSON O, EKLUND G, et al.: Smoking, maternal age and fetal growth. *Obstet Gynecol* 66: 449–437 (1989)
- COLLINS J G, WINDLEY H W, ARNOLD R R, OFFENBACHER S: Effects of *Porphyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in the hamster. *Infect Immun* 62: 4356–4361 (1994)
- COX S M, MACDONALD P C, CASEY M L: Assay of bacterial endotoxin in human amniotic fluid; potential usefulness in diagnosis and engagement of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 159: 99–106 (1988)
- DASANAYAKE A P: Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann Perio* 3: 206–218 (1998)
- DIXON N G, EBRIGHT D, DEFRANCESCO M A, HAWKINS R E: Oro-genital contact: A cause of chorioamnionitis? *Obstet Gynecol* 84: 651–655 (1994)
- ERNEST J M, WASILAUSKAS B: Capnocytophaga in the amniotic fluid of women in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 153: 648–649 (1985)
- ESCHENBACH D A, GRAVETT M G, CHEN K C, HOYME U B, HOLMES K K: Bacterial vaginosis during pregnancy. An association with prematurity and postpartum complications. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 86: 213–222 (1984)
- FELDMAN J D, KONTAXIS E N, SHERMAN M P: Congenital bacteremia due to *Capnocytophaga*. *Pediatric Infect Dis* 4: 415–416 (1985)
- GIBBS R S, ROMERO R, HILLIER S L, ESCHENBACH D A, SWEET R L: A review of premature birth and subclinical infections. *Am J Obstet Gynecol* 166: 1515–1528 (1992)
- GRAVETT M G, NELSON H P, DEROUEN T, CRIRCHLOW C, ESCHENBACH D A, HOLMES K K: Independent associations of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* infection with adverse pregnancy outcome. *JAMA* 256: 1899–1903 (1986)
- HAY P E, LAMONT R F, TAYLOR-ROBINSON D, MORGAN D J, ISON C, PEARSON J: Abnormal bacterial colonization of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *Brit Med J* 308: 295–298 (1994)
- HILLIER S L, WITKIN S S, KROHN M A, WATTS D H, KIVIAT N B, ESCHENBACH D A: The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol* 81: 941–948 (1993)
- KEMPE A, WISE P H, BARKAN S E, et al.: Clinical determinants of the racial disparity in very low birth weight. *N Eng J Med* 327: 969–973 (1992)
- KRAMER M S: Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull WHO* 65: 663–737 (1987)
- KULLANDER S: Fever and parturition: an experimental study in rabbits. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66 (S): 77–85 (1977)
- LAMONT R F, ROSE M, ELDER M G: Effects of bacterial products on prostaglandin E production of amnion cells. *Lancet* 2: 1131–1133 (1985)
- MARTIUS J, KROHN M A, HILLIER S I, STAMM W E, HOMES K K, ESCHENBACH D A: Relationships of vaginal *Lactobacillus* species, cervical *Chlamydia trachomatis*, and bacterial vaginosis to preterm birth. *Obstet Gynecol* 71: 89–85 (1988)
- MCCORMICK M C: The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Eng J Med* 312: 82–90 (1985)
- MCKAY D G, WONG T C: The effect of bacterial endotoxin on the placenta of the rat. *Am Pathol* 42: 357–377 (1963)
- MERCER L J: *Capnocytophaga* isolated from the endometrium as a cause of neonatal sepsis: A case report. *J Reprod Med* 30: 67–68 (1985)
- MINKOFF M D, GRUNBAUM A N, SCHWARZ R H, et al.: Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 150: 965–972 (1984)
- MITCHELL M D, DUDLEY D J, EDWIN S S, SCHILLER S L: Interleukin-6 stimulates prostaglandin production by human amnion and decidua cells. *Eur J Pharmacol* 192: 189–191 (1991)
- OFFENBACHER S, KATZ V, FERTIK G, COLLINS J, BOYD D, MAYNOR G, MCKAIG R, BECK J: Periodontal infection as a possible risk fac-



- tor for preterm low birth weight. *Journal of Periodontology* 67: 1103–1113 (1996)
- RIEDER R F, THOMAS L: Studies on the mechanisms involved in the production of abortion by endotoxin. *J Immunol* 84: 189–193 (1969)
- ROMERO R, AVILA C, SANTHANAM U, SEHGAL P B: Amniotic fluid interleukin-6 in preterm labor: association with infection. *J Clin Invest* 85: 1392–1400 (1990)
- ROMERO R, HOBBS J C, MITCHELL M D: Endotoxin stimulates prostaglandin E<sub>2</sub> production of human amnion. *Obstet Gynecol* 71: 227–228 (1988)
- ROMERO R, KADAR N, HOBBS J C, DUFF G W: Infection and labor: the detection of endotoxin in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 157: 815–819 (1987)
- ROMERO R, MAZOR M, WU Y K, AVILA C, OYARZUN E, MITCHELL M D: Bacterial endotoxin and tumor necrosis factor stimulate prostaglandin production by human decidua. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 37: 183–186 (1989)
- ROMERO R, MAZOR M: Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 31: 553–584 (1988)
- ROMERO R, MUNOZ H, GOMEZ R: Two thirds of spontaneous abortions/fetal deaths after midtrimester genetic amniocentesis are the result of pre-existing subclinical inflammatory process of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 172: 261 (1995)
- ROMERO R, YOON B H, MAZOR M, et al.: A comparative study of the diagnostic performan of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6 and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 169: 839–851 (1993)
- ROMERO R, YOON B H, MAZOR M, et al.: The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 169: 805–816 (1993)
- SKARNES R C, HARPER M J K: Relationship between endotoxin-induced abortion and the synthesis of prostaglandin F. *Prostaglandins* 1: 191–201 (1972)
- SOCRANSKY S S, HAFFAJEE A D: The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* 63: 322–331 (1992)
- TAKEDA Y, TSUCHIYA I: Studies on the pathological changes caused by the injection of the Shwartzman filtrate and the endotoxin into pregnant rabbits. *Jpn J Exper Med* 16: 21–29 (1953)
- TAKEDA Y, TSUCHIYA I: Studies on the pathological changes caused by the injection of the Shwartzman filtrate and the endotoxin into pregnant animals. II: On the relationship of the constituents of the endotoxin and the abortion producing factor. *Jpn J Exper Med* 23: 105–110 (1953)
- WALLACE R J: Capnocytophaga on the fetal surface of the placenta of a patient with ruptured membranes at 39 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 155: 228–229 (1986)
- WEN S W, GOLDENBERG R L, CUTTER G, HOFFMAN H, CLIVER S P, DAVIS R O, DUBARD M B: Smoking, maternal age, fetal growth and gestational age at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 162: 53–58 (1990)
- ZAMBON J: Periodontal diseases: Microbial factors. *World Workshop in Periodontics* 1: 879–932 (1996)