

Diplomarbeit

**Das Mikrobiom der Vagina
State of the Science**

eingereicht von

Anna-Maria Schütz

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Gynäkologie, LKH-Univ. Klinikum Graz

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr.med.univ. Karl Tamussino
Univ.-Prof. Dr.habil.rer.nat. Christine Moissl-Eichinger**

Graz am 21.03.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 21.03.2017

Anna-Maria Schütz eh

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Studium sowie meine zahlreichen Studienreisen ermöglicht haben und mich immer unterstützen wo sie nur können, so auch beim Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinem Freund, Matthäus Schwaiger, danke ich ebenfalls für seine Hilfe und unterstützenden Ratschläge bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ich möchte mich auch bei Herrn Prof. Dr. Tamussino für die gute Diplomarbeitbetreuung und seine Bemühungen, uns Studenten die Welt der Forschung näher zu bringen, herzlich bedanken.

Zusammenfassung

Unter dem Begriff Mikrobiom versteht man die Gesamtheit der Gene aller Mikroben, die den menschlichen Körper besiedeln.

Auch die Vagina wird von Mikroben besiedelt und hat ihr eigenes, charakteristisches Mikrobiom. Neue Untersuchungsmethoden wie die Next Generation Sequenzierung (NGS) haben die genauere Erforschung des vaginalen Mikrobioms (VMB) ermöglicht. Es gibt fünf verschiedene Community State Types (CSTs). In jedem VMB herrscht einer der fünf CSTs vor. CST I, CST II, CST III und CST V werden von *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* und *L. jensenii* dominiert. CST IV setzt sich aus diversen anderen anaeroben Bakterien zusammen. Die Komposition des VMB ist wahrscheinlich genetisch bedingt und weist ethnische Unterschiede auf.

Laktobazillen, die 70% des VMB ausmachen, unterstützen unser Immunsystem durch ihre Produktion von Milchsäure, Wasserstoffperoxid, Bakteriozinen, Biotensiden und Biofilmen bei der Abwehr von Pathogenen.

Ein gesundes VMB schützt auch vor einer bakteriellen Vaginose (BV). Hierbei handelt es sich um eine mikrobielle Dysbiose, bei der es zu einem Abfall der Laktobazillen und einem Anstieg anderer anaerober Bakterien kommt. Eine BV führt zu einem erhöhten Infektionsrisiko mit STIs (sexually transmitted infections) und kann auch negative Auswirkungen auf den Ausgang einer Schwangerschaft haben, da sie mit einem erhöhten Frühgeburtenrisiko assoziiert wird.

Auch während der Geburt nehmen die maternalen Mikroben Einfluss auf das Kind. So prägt der Geburtsmodus die Entwicklung der kindlichen Darmflora. Diese gleicht bei vaginal entbundenen Kindern der Scheidenflora, während sie bei per Sectio entbundenen Kindern zunächst der Hautflora ähnelt. Obwohl man sich noch nicht sicher ist, welchen Einfluss die primäre mikrobielle Besiedelung auf die längerfristige Entwicklung der kindlichen Darmflora hat, spricht man dem vaginalen Geburtsmodus einen positiven Einfluss auf die Entwicklung des Immunsystems zu. Vaginal entbundene Kinder sollen auch seltener eine Antibiotikaresistenz entwickeln. Generell sollte man beim Gebrauch von Antibiotika auch ihren Einfluss auf die mikrobielle Besiedelung des Körpers

beachten. Einige Laktobazillen reagieren empfindlich auf Antibiotika wie Clindamycin.

Laktobazillen werden oft als Probiotika genutzt. Probiotika sollen Dysbiosen der menschlichen Mikrobiome korrigieren und die Regeneration der mikrobiellen Besiedelung unterstützen. Dem Einfluss der Mikroben auf den menschlichen Körper wird immer mehr Bedeutung zugemessen und ihre Erforschung wird daher zunehmend zum zentralen Thema.

Abstract

The human microbiome is a term used to describe the entity of all genes of the microbes that colonize our body.

The vagina is colonized by microbes and has its own, characteristic microbiome. New research methods like the next generation sequencing (NGS) made it possible to examine the vaginal microbiome (VMB) more detailed. There are five different community state types. One of the five CSTs is predominant in each VMB. CST I, CST II, CST III and CST IV are dominated by *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* and *L. jensenii*. CST IV is composed of other anaerobic bacteria. The composition of the VMB might be influenced by genetic factors and is therefore characteristic for each ethnic group.

Lactobacilli account for 70% of the vaginal microbes and they support our immune system by producing lactic acid, hydrogen peroxide, bacteriocins, biosurfactants and biofilms.

A healthy VMB helps to protect from a Bacterial Vaginosis (BV). This is a microbial dysbiosis with a decrease in lactobacilli and an increase in other anaerobic bacteria. BV leads to an increased risk of infections with STIs (sexually transmitted infections) and is associated with an increased risk of preterm labour.

The maternal microbes also have an influence on the microbial colonization of the child. The mode of delivery determines the development of the newborn's gut microbiome. The gut microbiome of children delivered vaginally is similar to their mother's vaginal microbiome whereas the gut microbiome of children delivered by cesarean section resembles initially the maternal skin microbiome. Although we are not sure which impact the mode of delivery has in regard of long-term colonization of the gut microbiome, vaginal delivery is considered positive concerning the development of the immunesystem. Those children are also supposed to develop an antibiotic resistance less frequently. Generally speaking, the human microbes should be taken into account when prescribing antibiotics. Some lactobacilli are sensitive against antibiotics such as clindamycin.

Lactobacilli can also be used as Probiotics, which help to correct dysbiosis and support the microbial regeneration. The influence of the microbes on the human body is of increasing interest and therefore becomes a well researched topic.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
1.1 Problemstellung	1
1.2 Zielsetzung	2
2 Was ist ein Mikrobiom?	3
2.1 Untersuchungsmethoden	3
2.2 Die menschlichen Mikrobiome	4
3 Das Mikrobiom der Vagina	8
3.1 Die 5 verschiedenen ‚Vagitypes‘	9
3.2 Laktobazillen	11
3.3 weitere Bakterienspezies	16
3.4 Unterschiede der vaginalen Mikrobiome zwischen ethnischen Gruppen ..	18
4 Veränderungen des vaginalen Mikrobioms im Laufe des Lebens einer Frau ..	20
4.1 Das vaginale Mikrobiom vor der Pubertät	20
4.2 Das vaginale Mikrobiom während der Menorrhö	22
4.3 Das vaginale Mikrobiom und Geschlechtsverkehr	23
4.4 Das vaginale Mikrobiom postmenopausaler Frauen	24
5 Bakterielle Vaginose	25
5.1 Diagnostikkriterien	25
5.2 Die Suche nach dem Erreger	27
5.3 Ist eine bakterielle Vaginose sexuell übertragbar?	29
5.4 Folgeerscheinungen einer bakteriellen Vaginose	30
5.5 Risikofaktoren für eine bakterielle Vaginose	30

5.6	Behandlung der bakteriellen Vaginose.....	31
6	Das Mikrobiom während der Schwangerschaft	32
6.1	Das vaginale Mikrobiom schwangerer Frauen	32
6.2	Das postpartale vaginale Mikrobiom	33
6.4	Die Darmflora während der Schwangerschaft.....	34
6.5	Das orale Mikrobiom während der Schwangerschaft.....	35
6.6	Das Mikrobiom der Plazenta	36
6.7	Die mikrobielle Besiedelung des Neugeborenen.....	38
6.8	Bakterielle Vaginose und Frühgeburten	41
7	Die Auswirkung des vaginalen Mikrobioms auf das Immunsystem	42
7.1	Die Milchsäure - Produktion	42
7.2	Die H ₂ O ₂ - Produktion.....	44
7.3	Bakteriozine (antimicrobial peptides, AMPs)	45
7.4	Die Produktion von Biotensiden	45
7.5	Die Bildung eines Biofilms	46
8	Ein gesundes VMB als Schutz vor STIs	48
9	Antibiotika und ihre Auswirkung auf das vaginale Mikrobiom.....	55
9.1	Der Einfluss von Antibiotika auf ein gesundes vaginales Mikrobiom	55
9.2	Metronidazol und Clindamycin zur Behandlung von BV	56
9.3	Antibiotikatherapie während der Schwangerschaft	56
10	Probiotika.....	57
10.1	Laktobazillen-Probiotika bei bakterieller Vaginose	57
10.2	Probiotika-Gabe in der Schwangerschaft.....	60
11	Diskussion	61
12	Literaturverzeichnis.....	64

Abkürzungen

GI-Trakt	Gastrointestinal Trakt
CST	Community state type
STIs	Sexually transmitted infections
MBP	Million base pair
LB	Laktobazillen
VMB	Vaginales Mikrobiom
BV	Bakterielle Vaginose
IL-6 und IL-8	Interleukin 6 und 8
TNF α	Tumornekrosefaktor α
HRT	Hormone replacement therapy
KOH	Kaliumhydroxid
spp. als Nachsatz nach einem Gattungsnamen	Bezeichnet alle Mitglieder innerhalb einer Gattung
<i>BVAB-1</i> bzw. <i>-2</i> und <i>-3</i>	<i>Bacterial vaginosis associated bacterium-1</i> bzw. <i>-2</i> und <i>-3</i>
HSV-2	Herpes simplex virus 2
HIV	Human immunodeficiency virus
HPV	Human Papillomavirus
PPROM	Preterm prelabor rupture of the membrane
SSW	Schwangerschaftswoche
AMPs	Antimicrobial peptides
EMMPRIN	Extracellular matrix metalloproteinase inducer
MMP-8	Matrixmetalloproteinase
SLPI	Secretory leukocyte protease inhibitor
WHO	World Health Organisation
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
CIN	Cervical interepithelial neoplasia

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Das menschliche Mikrobiom (2)	6
Abbildung 2 Die Verteilung der CSTs innerhalb der verschiedenen ethnischen Gruppen (13).....	18
Abbildung 3 Die mikrobielle Veränderung während der Schwangerschaft (71)....	35
Abbildung 4 Mögliche Besiedelungswege der Plazenta (5,82)	37

1 Einleitung

Dieses Kapitel zeigt die Problemstellung dieser Arbeit und definiert ihre Ziele. Es werden grundlegende Fakten über das vaginale Mikrobiom präsentiert und seine klinische Bedeutung wird dargestellt.

1.1 Problemstellung

Dank neuer Untersuchungsmethoden wie der Next Generation Sequenzierung wurde das Mikrobiom, das unseren Körper besiedelt, genauer entschlüsselt. Der Mensch besitzt gleich viele mikrobielle Zellen wie körpereigene. Dennoch wissen wir nur wenig über die Mikroorganismen, mit denen wir in einer symbiotischen Gemeinschaft leben. Um ihre Auswirkung auf unseren Körper besser verstehen zu können, ist es wichtig, mehr Informationen über die einzelnen Mikroorganismen des Menschen zu erhalten. Es gibt bisher nur wenig Literatur, die sich mit dem vaginalen Mikrobiom auseinandersetzt. Die Zusammensetzung des vaginalen Mikrobioms spielt eine wichtige Rolle bei der Anfälligkeit gegenüber einer bakteriellen Vaginose, ein Thema in der Gynäkologie, das noch viele Fragen offen lässt. Eine gesunde Scheidenflora wirkt gegenüber sexuell übertragbaren Infektionen protektiv und stellt auch im Verlauf einer Schwangerschaft einen wichtigen Schutzfaktor gegenüber aufsteigenden Infektionen dar.

Durch bessere Erkenntnisse über das vaginale Mikrobiom erhofft man sich ungeklärte Fragen zu diesen Themen beantworten zu können.

Die Problemstellung ist die Relevanz eines gesunden Mikrobioms zu untersuchen und mögliche Konsequenzen einer abnormalen Vaginalflora zu erörtern.

1.2 Zielsetzung

Diese Arbeit soll einen Überblick über den derzeitigen Stand der Wissenschaft zum Thema ‚Vaginales Mikrobiom‘ bieten. Sie soll die neuesten Erkenntnisse übersichtlich wiedergeben, noch ungeklärte Fragestellungen darstellen und neue Forschungsfelder aufzeigen.

2 Was ist ein Mikrobiom?

Das menschliche Mikrobiom setzt sich aus dem gesamten Genom der den Körper besiedelnden Mikroben zusammen (1). Zu diesen Mikroben zählen sowohl Bakterien, Pilze, Viren als auch Archaea (2). Die Gesamtheit der mikrobiellen Zellen wird als Mikrobiota bezeichnet (3).

Die verschiedenen Körperregionen haben verschiedene Mikrobiome, die sich in ihrer Zusammensetzung erheblich voneinander unterscheiden. Welchen Einfluss das menschliche Mikrobiom auf Gesundheit und Krankheit hat, ist noch lange nicht vollständig geklärt. Um die Funktion und Struktur einer mikrobiellen Gemeinschaft feststellen zu können, muss man jedoch zuerst ihr Genom¹ entschlüsseln (1).

Das humane Genom besteht aus ca. 20.000 Protein-codierenden Genen – um einiges weniger, als bisher angenommen (1). In unserem Körper findet man in etwa gleich viele mikrobielle Zellen wie Körper- und Keimzellen (4).

Die Genome der Mikroorganismen statten uns mit Merkmalen aus, die wir ohne diese nicht entwickeln könnten. Um die Physiologie des Menschen besser verstehen zu können, ist es wichtig mehr über das menschliche Mikrobiom zu erfahren (1).

2.1 Untersuchungsmethoden

Die Kultivierung und Isolation von Bakterien mittels Zellkulturen war lange Goldstandard für die Identifikation und Charakterisierung von Mikroben. Man bemerkte, dass sich diese Methode selektiv auf jene Mikroben auswirkt, die in Isolation und unter bestimmten Laborkonditionen besser wachsen. Die Mehrheit der Mikroben lässt sich nicht im Labor kultivieren. Aus diesem Grund blieben einige Mikroorganismen lange unentdeckt (2,5).

¹ die Gesamtheit aller Gene

2.1.1 16S rRNA-Sequenzanalyse

Ein wichtiger Schritt für die Aufklärung der bakteriellen Phylogenie² war die Entwicklung der 16S ribosomal RNA (rRNA) Sequenzierung. Sie ist derzeit der Goldstandard für die Identifikation und Quantifizierung von Bakterien.

16S rRNA Gene bestehen aus ca. 1500 Basenpaaren und beinhalten konservierte (und daher einheitliche) sowie hypervariable Regionen. Diese hypervariablen Regionen werden für die Zuordnung der Bakterienart herangezogen.

Die konservierten Regionen dienen als Primer-Bindungsstelle für die Amplifikation des Gens. Die Primer sollen ein möglichst breites Spektrum an Mikroorganismen erfassen. Das Genom wird amplifiziert³ und mittels NGS (Next Generation Sequenzierung) erfolgt eine Sequenzierung der 16S rRNA Gene.

Diese Methode hat eine hohe Durchsatzrate. Man kann eine große Anzahl an Proben parallel analysieren und die Kosten dadurch gering halten.

Die 16S rRNA Gen Sequenzen werden im Anschluss mit dem phylogenetischen Referenzbaum verglichen, um die Taxonomie⁴ zu bestimmen (2,6,7).

2.2 Die menschlichen Mikrobiome

Verschiedene Körperregionen haben unterschiedliche mikrobielle Besiedelungen. Sie bilden hochspezifizierte ökologische Nischen, die durch die Mikroben und deren Interaktion mit dem Körper des Wirtes charakterisiert sind. Die einzelnen mikrobiellen Gemeinschaften interagieren auch untereinander. Das vaginale Mikrobiom bzw. das Mikrobiom der Haut sind wichtig für die mikrobielle Besiedelung des kindlichen Darms (7), das orale Mikrobiom wird von einigen (angezweifelten) Publikationen (8) in Verbindung mit der Entwicklung des Mikrobioms der Plazenta gebracht .

² stammesgeschichtliche Entwicklung von Lebewesen

³ DNA- oder RNA-Abschnitte werden vervielfältigt

⁴ hierarchische Klassifikation von Lebewesen

2.2.1 Das gastrointestinale Mikrobiom

Das Mikrobiom des GI-Trakts ist das am genauesten erforschte Mikrobiom des menschlichen Körpers. Meist werden fäkale Proben für die Untersuchungen verwendet, da sie leicht zu beschaffen sind und viel Biomasse enthalten (2).

Dominiert wird das Mikrobiom des GI-Traktes von *Bacteroidetes* und *Firmicutes* Stämmen (9,10).

14 verschiedene Bakterienstämme machen bereits 80% des GI-Mikrobioms aus. Die anfängliche mikrobielle Besiedelung des Darmes scheint vom Geburtsmodus abzuhängen. Kinder, die vaginal geboren werden, haben ein Mikrobiom, das jenem der mütterlichen Vagina ähnelt. Es ist dominiert von Laktobazillen und *Prevotella* Stämmen. Das Mikrobiom von Kindern, die *per sectionem* entbunden werden, ähnelt jenem der Haut und zeigt eine Dominanz von *Propionibacterium*, *Staphylococcus* und *Corynebacterium* (7). Gegen Ende des ersten Lebensjahres hat sich das kindliche GI-Mikrobiom in beiden Fällen jenem von Erwachsenen angeglichen (11).

Beim GI-Mikrobiom werden drei verschiedene Enterotypen unterschieden.

Enterotyp 1 wird von der Gattung der *Bacteroides* Bakterien dominiert, Enterotyp 2 von der Gattung der *Prevotella* Bakterien und Enterotyp 3 von der Gattung der *Ruminococcus* Bakterien (10).

Genau wie beim vaginalen Mikrobiom nimmt man auch hier an, dass die mikrobielle Flora eine Auswirkung auf bestimmte Erkrankungen hat. Zu diesen zählen chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED), das Reizdarmsyndrom (Colon irritabile), Allergien, Erkrankungen des Nervensystems und metabolische Erkrankungen wie Diabetes oder Adipositas. Man vermutet derzeit, dass es bei Vorliegen einer Adipositas zu metabolischen Veränderungen im Mikrobiom kommt und Energie folglich effizienter aus der Nahrung umgesetzt wird (2).

Die Mikroben des Darms helfen bei der Verstoffwechsellung der Nahrung, der Aufnahme von Medikamenten und unterstützen unser Immunsystem dabei, eine Invasion von pathogenen Keimen abzuwehren (10).

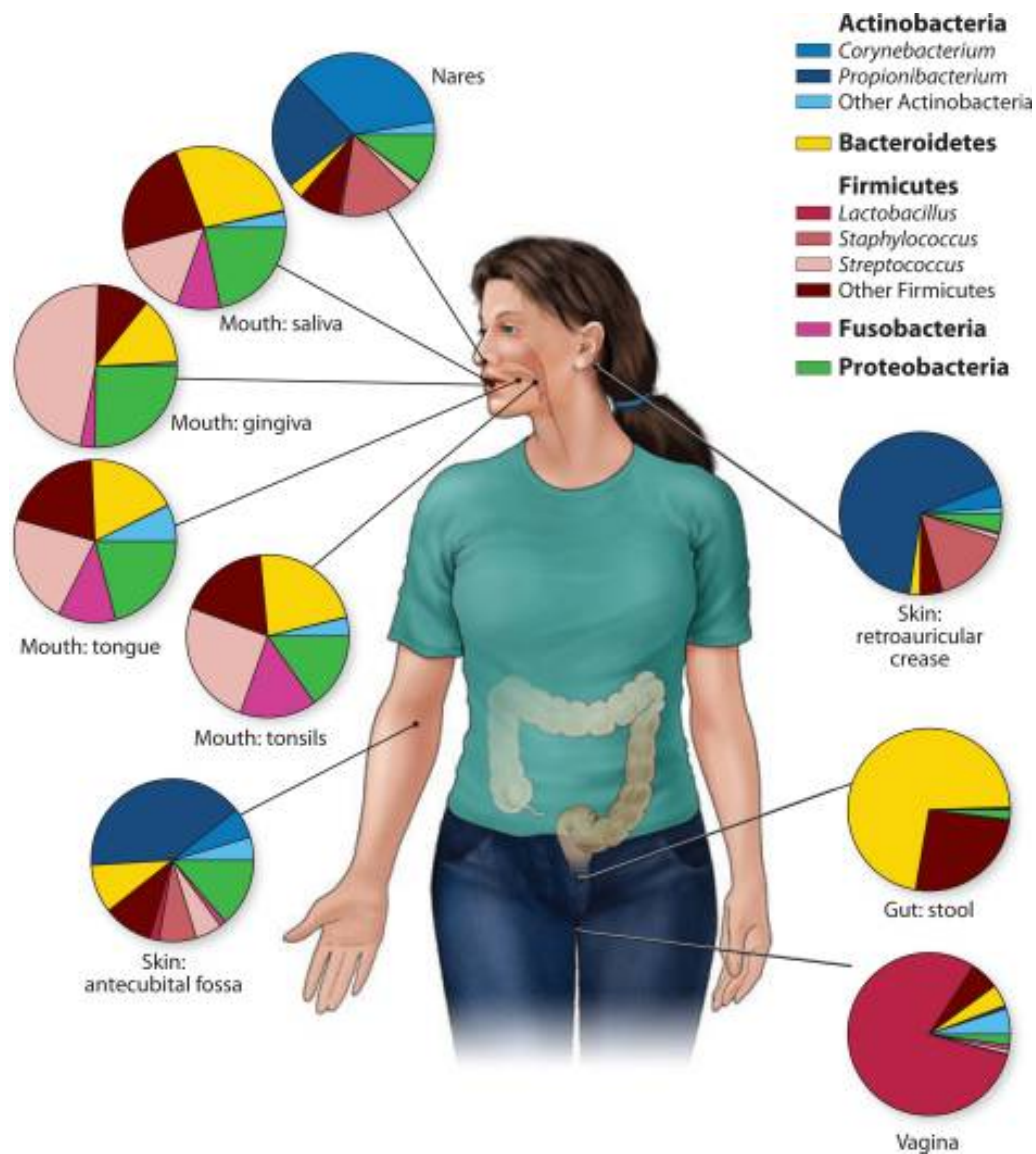


Abbildung 1 Das menschliche Mikrobiom (2)

2.2.2 Das orale Mikrobiom

Das Mikrobiom der Mundhöhle weist die größte Diversität an Bakterien auf. Zu den 6 Hauptstämmen zählen *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Spirochaetes* und *Fusobacteria* (12). Jedes Individuum beherbergt in seiner Mundflora hochspezifische Spezies (13). Die Konstellation des oralen Mikrobioms zeigt im Gegensatz zu anderen Mikrobiomen, wie z.B. dem der Vagina, keine kompositionellen Unterschiede im Bezug auf die einzelnen Ethnien (13,14). Erkrankungen, die mit dem oralen Mikrobiom assoziiert werden, sind Karies und Parodontitis (13).

Parodontitis wird mit Frühgeburten in Zusammenhang gebracht (15,16). Ein orales Bakterium, welches sowohl bei Parodontitis als auch bei intrauterinen Infektionen gefunden wurde, ist *Fusobacterium nucleatum* (15,16).

Neueste Untersuchungen zeigen, dass auch die Plazenta mikrobiell besiedelt sein könnte. In dieser Studie erinnert die Zusammensetzung des plazentären Mikrobioms an das orale Mikrobiom. Eine Hypothese ist, dass die Besiedelung der Plazenta mittels hämatogener Ausbreitung von oralen Mikroben erfolgt (17,15). Proben, die eine niedrige Biomasse enthalten, wie z.B. Plazentaprobe, gelten allerdings als besonders anfällig gegenüber Kontaminationen (18). Der mögliche Beitrag einer Kontamination der plazentären Proben wurde bei dieser Arbeit (15) nicht berücksichtigt und ihr Ergebnis wird daher angezweifelt (8).

2.2.3 Das Mikrobiom der Haut

Das Mikrobiom der Haut ist geprägt von den Gattungen *Propionibacterium*, *Staphylococcus* und *Corynebacterium*. Seine Zusammensetzung variiert an den unterschiedlichen Körperregionen. Die Rolle der Hautflora bei Erkrankungen wie Psoriasis, Akne oder Ulzera wird untersucht. Bei einer Sectio dürfte die Hautflora der Mutter für die mikrobielle Besiedelung der Darmflora des Kindes verantwortlich sein (19).

3 Das Mikrobiom der Vagina

Bereits im 19. Jahrhundert wurde von Albert Döderlein die Anwesenheit von Milchsäurebakterien (Laktobazillen) im Scheidensekret beschrieben. Laktobazillen sind anaerobe Bakterien, die 1780 erstmals in Sauermilch entdeckt wurden. 1921 entwickelte man ein Konzept zur Beurteilung der Vaginalflora. Grad I stand für eine gesunde, von Laktobazillen geprägte Scheidenflora. In Grad II wurden die Laktobazillen teilweise von anderen Bakterien ersetzt, während sie in Grad III komplett ersetzt wurden. Später wurden Döderleins Bakterien unter dem Mikroskop als *Lactobacillus acidophilus* identifiziert (20). Seit damals wurden mehr als 120 verschiedene *Lactobacillus* Arten beschreiben. In der Vagina einer Frau im reproduktionsfähigen Alter findet man ca. 10 verschiedene Arten von Milchsäurebakterien. Diese werden oft auch nach ihrem Entdecker Döderlein-Bakterien genannt. Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft kommen in der Vaginalflora die *Lactobacillus* Spezies *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri*, und *L. jensenii* am häufigsten vor (21).

Obwohl das vaginale Mikrobiom verglichen mit der Darm- und Oralflora über eine geringere Artenvielfalt verfügt (22), konnte man derzeit mehr als 250 verschiedene Bakterienspezies identifizieren, die die Vagina besiedeln (21). Das vaginale Mikrobiom besteht also keineswegs nur aus Laktobazillen (23).

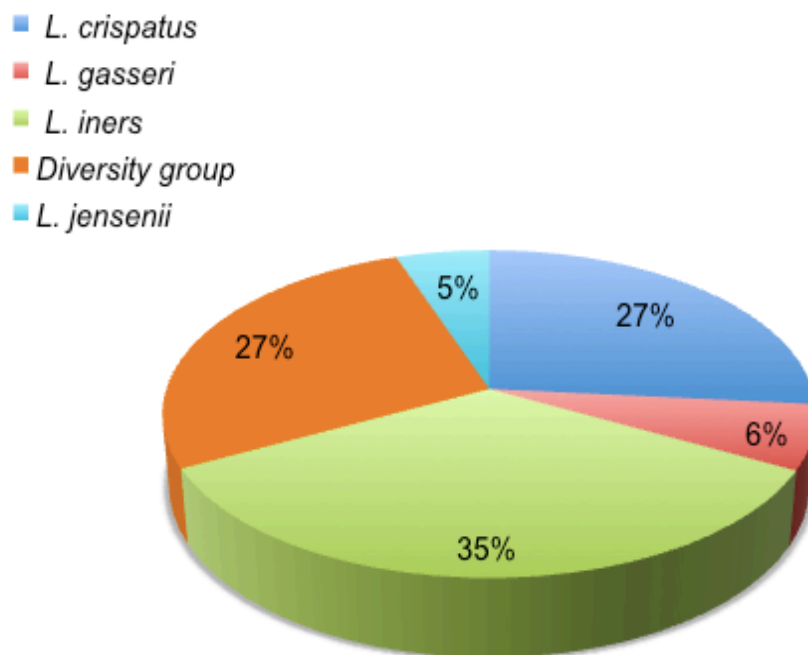
3.1 Die 5 verschiedenen ‚Vagitypes‘

So wie in der Population des Darmes drei verschiedene Enterotypen vorherrschen, unterscheidet man auch bei der Vaginalflora verschiedene ‚Vagitypes‘ (21).

Der Großteil von ihnen wird von Laktobazillen dominiert. Eine Gruppe besteht jedoch mehrheitlich aus anderen anaeroben Mikroorganismen (23).

In einer Studie wurde die bakterielle Zusammensetzung der Vagina von 396 nordamerikanischen Frauen mittels 16S rRNA Sequenzierung untersucht und man fasste folgende 5 Gruppen bzw. Community State Types (= CST) entsprechend der dominierenden Mikroben zusammen (14):

Die Verteilung der CSTs



(14,23)

3.1.1 Gruppe I – *L. crispatus*

Dieser CST hat ein von *L. crispatus* dominiertes Mikrobiom und macht mit 26,2% die drittgrößte Gruppe aus. *L. crispatus* sorgt mit einem pH-Wert von 4.0 ± 0.3 für das sauerste Milieu unter den verschiedenen Mikrobiomen. Unter ethnischen Aspekten betrachtet, hatten weiße Frauen am häufigsten eine *L. crispatus* Dominanz (14).

3.1.2 Gruppe II – *L. gasseri*

Der Anteil der von *L. gasseri* dominierten Mikrobiome ist mit 6,3% sehr gering. Sie rufen einen vergleichsweise erhöhten pH-Wert von 5 hervor (14).

3.1.3 Gruppe III – *L. iners*

Mit 34,1% bildet die von *L. iners* dominierte Gruppe die größte Gruppe dieser 5 Vagitypes. Der pH-Wert beträgt 4,4 und gehört zu den niedrigsten Werten. Die vaginalen Mikrobiome asiatischer Frauen werden am häufigsten von *L. iners* dominiert (14).

3.1.4 Gruppe IV – die Anaerobier

Wie bereits erwähnt, setzt sich Gruppe IV aus strikten Anaerobiern wie *Prevotella*, *Dialister*, *Atopobium*, *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Peptoniphilus*, *Sneathia*, *Eggerthella*, *Aerococcus*, *Fingoldia* und *Mobiluncus* Stämmen zusammen (14). Obwohl diese Gruppe nicht von Laktobazillen dominiert wird, wurden *L. iners* und *L. crispatus* in der Mehrzahl der Fälle (nämlich in 78,7% und in 51,9%) zu einem geringeren Teil gefunden (14). Trotz der unterschiedlichen Zusammensetzung blieb die Funktion, Milchsäure zu produzieren, erhalten. Neben Laktobazillen sind dazu auch Bakterien der Gattungen *Megasphaera*, *Streptococcus* und *Atopobium* in der Lage. *Megasphaera* und *Atopobium* Bakterien wurden in diesem Community State Type gefunden.

Nichtsdestotrotz liegt bei diesem CST mit 5,3 ein vergleichsweise erhöhter pH-Wert vor. Die Gruppe der strikten Anaerobier wurde am häufigsten bei schwarzen und hispanischen Frauen gefunden (14,23).

3.1.5 Gruppe V – *L. jensenii*

Nur in 5,3% der Community State Types herrscht *L. jensenii* vor. *L. jensenii* führte zu einem pH-Wert von 4,7. *L. jensenii* wurde am öftesten im Mikrobiom weißer und asiatischer Frauen gefunden (14).

3.2 Laktobazillen

Lactobacillus ist eine Gattung von gram-positiven, stäbchenförmigen, fakultativ anaeroben Bakterien der Familie *Lactobacillaceae*. Sie gehören zu den Milchsäurebakterien (24).

Systematik der Laktobazillen	
Abteilung	<i>Firmicutes</i>
Klasse	<i>Bacilli</i>
Ordnung	<i>Lactobacillales</i>
Familie	<i>Lactobacillacea</i>
Gattung	<i>Lactobacillus</i>

(25)

Diese Bakterien verwandeln Glukose durch Fermentation in Milchsäure. Laktobazillen besiedeln den Urogenitaltrakt, den GI-Trakt und die Mundhöhle, kommen aber auch in Lebensmitteln vor (26). Sie machen rund 70% aller vaginalen Mikroben aus (27–29). Das Genom der vaginalen Laktobazillenspezies ist im Vergleich zu jenem von Laktobazillen Spezies, die andere Körperhabitate besiedeln, bedeutend kleiner (30).

3.2.1 *L. crispatus*

Wie bereits erwähnt, wird *L. crispatus* am häufigsten im vaginalen Mikrobiom weißer Frauen gefunden. Diese Laktobazillenspezies produziert vergleichsweise viel Milchsäure und führt mit einem pH Wert von 4 zu der sauersten Vaginalflora unter den einzelnen CSTs (14).

Eine Dominanz von *L. crispatus* gilt als Biomarker für eine gesunde Scheidenflora (27). Wenn es zu einer Transition in einen anderen CST kommt, geht dieser CST in ein von *L. iners* dominiertes Mikrobiom über, jedoch nicht in eine bakterielle Vaginose (27). In einer Studie mit 220 Frauen, wurde bei keiner einzigen mit einer *L. crispatus* Dominanz eine bakterielle Vaginose diagnostiziert. In einer weiteren Studie testete man die Eigenschaften der vaginalen Laktobazillen Spezies in Bezug auf die Amsel-Kriterien (31). (*Die Amsel-Kriterien werden für die Diagnose einer bakteriellen Vaginose herangezogen. Sie werden im Kapitel ‚Bakterielle Vaginose‘ genauer erläutert.*) *L. crispatus* war die einzige Spezies, bei der es zu negativen Ergebnissen sämtlicher Kriterien kam. Dieser CST führte zu einem niedrigen pH-Wert, einem negativen Whiff Test⁵, einem normalen vaginalen Ausfluss und der Abwesenheit von Schlüsselzellen ‚clue cells‘, welche für eine bakterielle Vaginose charakteristisch sind. Neben seiner protektiven Wirkung gegenüber einer bakteriellen Vaginose verringert diese Laktobazillen Spezies auch das Infektionsrisiko mit STIs (27). *L. crispatus* zeigte im Gegensatz zu *L. iners* und *G. vaginalis* auch einen inhibitorischen Effekt auf *E. coli* (27,32). *L. crispatus* besitzt unter den vaginalen Laktobazillen mit 3 Mbp⁶ das größte Genom und bildet das breiteste Spektrum an verschiedenen Proteinen. Diese Spezies codiert für 26 Proteinfamilien, die von den anderen vaginalen Laktobazillen Spezies nicht hergestellt werden können. Diese Proteine sind vor allem für das Immunsystem von Bedeutung (30).

⁵ dient der Diagnostik von BV. Ist er positiv, so verursacht die Gabe von KOH auf einen Vaginaausstrich einen fischartigen Geruch.

⁶ Mbp = million base pairs

3.2.2 *L. iners*

L. iners ist jene *Laktobacillus* Spezies, die über alle Ethnien hinweg am häufigsten im vaginalen Mikrobiom gefunden wird (14). Anders als andere Laktobazillen kann *L. iners* nur auf Blutagar gedeihen und blieb daher lange Zeit unentdeckt (27,33). Erst 1999 wurde es als eigene Spezies beschrieben. Seine nächsten Verwandten sind *L. gasseri* und *L. johnsonii* (34).

Der Beitrag von *L. iners* zu einer gesunden Scheidenflora wird kontrovers diskutiert (33). Es wird vermutet, dass dieses Bakterium mehr proinflammatorische als protektive Qualitäten besitzt (35). *L. iners* kommt als einzige vaginale Laktobazillenspezies in hohen Konzentrationen in einem von *G. vaginalis* und *A. vaginae* geprägtem Mikrobiom vor. Diese beiden Bakterien werden häufig bei Vorliegen einer bakteriellen Vaginose gefunden (29). *L. iners* wurde im vaginalen Mikrobiom von 86,3% aller an bakterieller Vaginose erkrankten Frauen gefunden (31) und dominiert meist das vaginale Mikrobiom nach erfolgter BV-Therapie (27). Es wurde festgestellt, dass *L. iners* im Falle einer BV 10% seines Genomes anders exprimiert. Durch diesen Adaptionsmechanismus passt es sich an die veränderten Gegebenheiten an (36).

L. iners ist auch jene Laktobazillen Spezies, die während der Menorrhö am häufigsten im vaginalen Mikrobiom gefunden wird (27), da diese Bakterien auch in einem weniger sauren Milieu überlebensfähig sind (29).

Mit ca. 1,3 Mbp⁷ hat *L. iners* das kleinste Genom unter den Laktobazillen (27,37). Diese Bakterien verfügen nicht über die Integralmembranproteine, die bei anderen vaginalen Stämmen gefunden wurden. Dafür codieren sie für ein Thiol-aktiviertes Zytolysin, welches Zellmembranen destruiert und dadurch zum Zelltod führt. Bei bakterieller Vaginose wird dieses Zytolysin-Gen laut neuester Forschung hochreguliert (36,37).

⁷ millions of base pairs

3.2.3 *L. gasseri*

Nur ein geringer Anteil aller vaginalen Mikrobiome wird von *L. gasseri* dominiert (14). Dieser CST hat einen durchschnittlichen pH Wert von 5 und ist zugleich die stabilste Laktobazillen Spezies (14,27).

Die Stämme von *L. gasseri* verfügen über ein Bakteriozin (Pediocin), das bei anderen Laktobazillen Spezies nicht gefunden wurde (37).

3.2.4 *L. rhamnosus*

In einer Studie, in der das vaginale Mikrobiom von 50 iranischen Frauen untersucht wurde, wurden neben den schon bekannten Spezies *L. crispatus* (18,2%) und *L. gasseri* (27%) auch *L. rhamnosus* (27%), *L. salivarius* (6%) und *L. plantarum* (6%) gefunden. Der Großteil der vaginalen Mikrobiome wurde hier (anders als in der Studie von Ravel et al. (23)) von *L. gasseri* und *L. rhamnosus* dominiert.

L. rhamnosus verfügt innerhalb der Laktobazillen Spezies über das größte Adhäsionsvermögen zu Zellen (28). *L. rhamnosus GR-1* ist ein beliebtes Probiotikum im Urogenitalbereich (38).

3.2.5 *L. plantarum*

In einer anderen Studie wurde ein vaginales Mikrobiom gefunden, das von *L. plantarum* dominiert wurde. Die restlichen Mikrobiome dieser Studie wurden von den bereits bekannten Spezies *L. crispatus* (21 Proben), *L. jensenii* (17 Proben) und *L. gasseri* (6 Proben) dominiert (39).

3.2.6 *L. coleohominis*

L. coleohominis ist eine Laktobazillen Spezies, die im Rahmen einer Studie mit 220 teilnehmenden Frauen im vaginalen Mikrobiom von 15% der getesteten Patientinnen gefunden wurde. Die Studie beinhaltete sowohl gesunde als auch an bakterieller Vaginose erkrankte Frauen (31).

3.2.7 *L. vaginalis*

L. vaginalis dominierte in einer an 400 afrikanischen Frauen durchgeführten Studie 10% aller vaginalen Microbiome. Die von *L. vaginalis* und *L. iners* dominierten Microbiome hatten in dieser Studie die niedrigsten Nugent-Scores (*der Nugent-Score dient der Diagnose einer BV und wird im Kapitel ‚Bakterielle Vaginose‘ genauer erklärt*). Die Anzahl an *L. vaginalis* korreliert negativ mit kürzlich erfolgtem Geschlechtsverkehr, wie es auch bei *L. crispatus* beschrieben wurde. Nullipara⁸ haben eine höhere Konzentration von *L. vaginalis* in ihrem vaginalen Mikrobiom (29).

L. vaginalis führte in den meisten Fällen zu einem pH-Wert unter 4 (29). In einer anderen Studie wurde *L. vaginalis* bei 27% aller untersuchten Frauen detektiert (31).

3.2.8 *L. johnsonii*

Diese Laktobazillen Spezies wurde im vaginalen Mikrobiom von schwangeren Frauen entdeckt.

L. johnsonii ist als intestinales Bakterium bekannt. Diese Spezies könnte aufgrund ihrer Funktionen im GI-Trakt für die Entwicklung der Darmflora des Neugeborenen von Bedeutung sein und aus diesem Grund während der Schwangerschaft im vaginalen Mikrobiom vorkommen. *L. johnsonii* ist mit dem vaginalen Bakterium *L. gasseri* enger verwandt als mit anderen Darmlaktobazillen (40,41).

⁸ eine Frau, die noch kein Kind geboren hat

3.3 weitere Bakterienspezies

Das vaginale Mikrobiom setzt sich jedoch keineswegs ausschließlich aus Laktobazillen zusammen (27–29).

In 10 Studien, die zwischen 2008 und 2013 veröffentlicht wurden, und welche versucht haben, das vaginale Mikrobiom mittels Next Generation Sequenzierung zu entschlüsseln, fand man eine große Anzahl folgender Bakterien Spezies:

- *Atopobium vaginae*
- *Eggerthella spp.*
- *Mobiluncus spp.*
- *Lachnospiraceae*
- *Dialister spp.*
- *Megasphaera spp.*
- *Parvimonas spp.*
- *Veillonella spp.*
- *Streptococcus spp.*
- *Staphylococcus spp.*
- *Gemella spp.*
- *Prevotella spp.*
- *Porphyromonas spp.*
- *Bacteroides spp.*
- *Sneathia spp.*
- *Leptotrichia spp.*
- *Mycoplasma spp.*
- *Ureaplasma spp.*
- *Escherichia spp.*
- *Shigella spp.*

Da eine genaue Beschreibung aller Bakterien Spezies den Rahmen dieser Diplomarbeit sprengen würde, werden im nächsten Abschnitt nur einige wichtige Vertreter genauer beschrieben.

3.3.1 *Gardnerella vaginalis*

G. vaginalis ist ein fakultativ anaerobes, gram-positives Bakterium (42).

Eine hohe Konzentration von *G. vaginalis* im vaginalen Mikrobiom wurde lange mit bakterieller Vaginose in Verbindung gebracht (43). Seine genaue Bedeutung bei bakterieller Vaginose ist jedoch noch nicht geklärt. Bei symptomatischer BV war *G. vaginalis* jenes Bakterium, das am häufigsten isoliert werden konnte.

G. vaginalis wurde im Rahmen einer Studie mit 220 Teilnehmerinnen im vaginalen Mikrobiom von 97,4% aller an bakterieller Vaginose erkrankten Frauen gefunden (31).

Allerdings kommt *G. vaginalis* auch im Mikrobiom gesunder Frauen vor (14,44). *G. vaginalis* wurde bei 38,5% der Frauen, die ein von Laktobazillen dominiertes Mikrobiom und einen Nugent-Score von 0-3 hatten, detektiert (44).

Mittlerweile stellte man fest, dass es vier verschiedene molekulare Subgruppen von *G. vaginalis* gibt, die wahrscheinlich verschiedene Spezies ausmachen.

Eine Hypothese ist, dass diese Subgruppen von *G. vaginalis* unterschiedliche Auswirkungen auf den Erwerb einer bakteriellen Vaginose haben. Eine wichtige Rolle dürfte dabei die Sialidase Aktivität der einzelnen Subgruppen spielen.

Dieses Enzym gilt als Virulenzfaktor bei bakterieller Vaginose (43).

3.3.2 *Atopobium vaginae*

A. vaginae sind fakultativ anaerobe, gram-positive Kokken (45). Diese Bakterienspezies kommt bei bis zu 20% aller Frauen mit einem normalen vaginalen Mikrobiom vor und bei 50-80% aller an bakterieller Vaginose erkrankten Frauen. *A. vaginae* wird meist gemeinsam mit *G. vaginalis* im vaginalen Mikrobiom entdeckt. Es wird vermutet, dass zwischen den beiden ein Synergismus besteht (46).

A. vaginae soll die vaginale Immunbarriere zerstören. Die Besiedelung eines 3-D Modells von vaginalen Epithelzellen zeigte, dass *A. vaginae* zu einer erhöhten Sekretion von IL-6, IL-8 und TNF- α führt. Diese Zytokine haben negative Auswirkungen auf die Barrierefunktion der Epithelzellen gegenüber pathogenen Mikroben gezeigt (35).

3.3.3 *Prevotella* Spezies

Prevotella Bakterien wurden im vaginalen Mikrobiom von 68,5% aller Frauen gefunden. Diese Bakterien Spezies wirkt sich positiv auf das Wachstum von *Gardnerella vaginalis* und *Peptostreptococcus anaerobius* aus, indem es für sie wichtige Nahrungsbestandteile wie Ammoniak und Aminosäuren produziert (14). Beide Spezies werden mit bakterieller Vaginose in Verbindung gebracht, daher könnte auch das Vorhandensein von *Prevotella* Auswirkungen auf den Erwerb einer bakteriellen Vaginose haben (14).

3.4 Unterschiede der vaginalen Mikrobiome zwischen ethnischen Gruppen

Wie bereits erwähnt, kommen die vaginalen CSTs innerhalb der verschiedenen Ethnien unterschiedlich oft vor. Kaukasische und asiatische Frauen haben meist ein von Laktobazillen dominiertes Mikrobiom, während in der Scheidenflora von hispanischen und afroamerikanischen Frauen vermehrt anaerobe Bakterien gefunden werden (14).

Abbildung 2 zeigt, dass die meisten weißen Frauen ein von *L. crispatus* (CST I) dominiertes vaginales Mikrobiom haben. Die Mehrheit der Asiatinnen besitzt eine von *L. iners* (CST III) dominierte Flora. Unter den hispanischen und schwarzen Frauen machte die Gruppe IV der Anaerobier mit 38,1 % bzw. 40,4 % den größten Anteil aus (14).

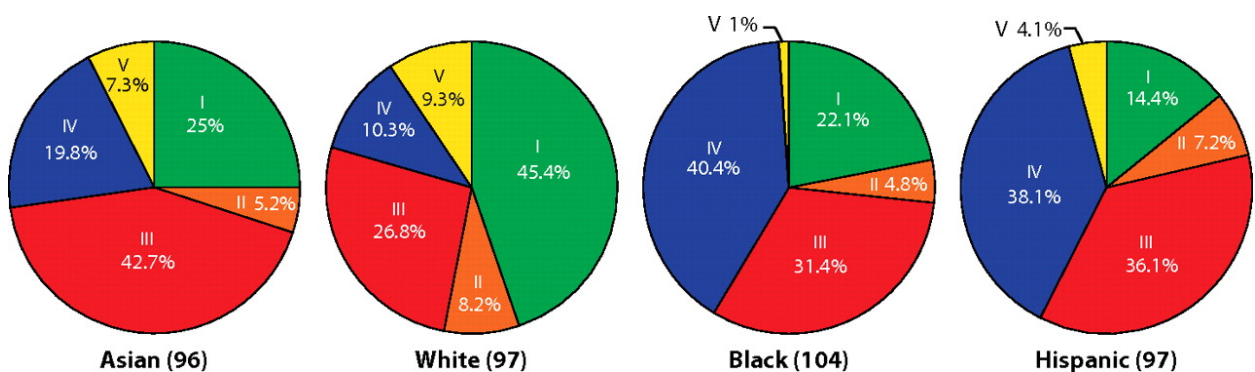


Abbildung 2 Die Verteilung der CSTs unter den verschiedenen ethnischen Gruppen (14)

Die einzelnen Community State Types führen zu unterschiedlich hohen pH-Werten. Folglich haben Kaukasierinnen mit $4,2 \pm 0,3$ das sauerste Scheidenmilieu, gefolgt von Asiatinnen mit $4,4 \pm 0,59$. Hispanische und afroamerikanische Frauen, deren Vaginalflora von anderen Anaerobiern geprägt ist, haben mit $5,0 \pm 0,59$ bzw. $4,7 \pm 1,04$ einen vergleichsweise höheren pH-Wert. Die Gründe für diese Unterschiede sind noch unklar. Es wird vermutet, dass die Zusammensetzung des vaginalen Mikrobioms genetisch bedingt ist und es daher rassenbezogene Unterschiede gibt (14).

4 Veränderungen des vaginalen Mikrobioms im Laufe des Lebens einer Frau

Die mikrobielle Besiedelung der Vagina verändert sich im Laufe des Lebens. Im Kindesalter ist die Scheidenflora noch relativ Laktobazillen-arm (47), der Anteil dieser Bakterien erhöht sich jedoch kurz vor Einsetzen der Menarche (48) und macht dann in den meisten Fällen die, für Frauen im reproduktionsfähigen Alter üblichen, 70% aller vaginalen Mikroben aus (27–29).

In der Postmenopause kommt es aufgrund des sinkenden Östrogenspiegels wieder zu einer Reduktion des relativen Anteils der Laktobazillen (49).

Hormonelle Veränderungen während des Menstruationszykluses, Menorrhö oder Geschlechtsverkehr sind weitere Faktoren, welche die Komposition der Vaginalflora kurzzeitig beeinflussen können (29,50).

4.1 Das vaginale Mikrobiom vor der Pubertät

Vor der Pubertät haben Mädchen einen niedrigen Östrogenlevel. Die vaginale Epithelschicht ist dünn und enthält wenig Glykogen. Ihr pH-Wert ist nahezu neutral bis alkalisch (47,51). Es werden nur wenige Laktobazillen gefunden. Auch andere häufige Spezies der Vaginalflora wie *G. vaginalis* sind nicht bzw. nur selten vorhanden (47). Das Mikrobiom von präpubertären Mädchen erinnert an die Hautflora. Es werden vermehrt *Staphylococcus* und *corneyforme* Bakterien gefunden. Die am häufigsten isolierte Bakterienspezies ist *S. anginosus* (52). Im Rahmen einer Studie wurde quartalsmäßig ein Vaginalabstrich von 31 Mädchen im Alter von 10-12 Jahren entnommen. Der Großteil von ihnen hatte bereits kurz vor dem Einsetzen der Menarche ein von Laktobazillen dominiertes Mikrobiom. Der pH-Wert der Vagina fiel jedoch höher aus, als man bei dem Laktobazillen-Anteil erwartet hätte. Während die Anpassung des Laktobazillen-Levels bereits vor der Menarche erfolgt, entwickelt sich der für die Vaginalflora typische, niedrige pH-Wert erst danach (48).

4.1.1 Die Transitionen der ‚Vagitypes‘

Zahlreiche Studien haben unser Wissen über das vaginale Mikrobiom vertieft. Die meisten beschäftigten sich mit der Analyse von einmalig durchgeführten Vaginalabstrichen. Die Scheidenflora wird, wie bereits erwähnt, von intrinsischen und extrinsischen Faktoren beeinflusst und macht daher Veränderungen durch. Diese Veränderungen erfolgen oft nach einem bestimmten Muster.

In einer Studie wurde bei 32 Frauen zwei Mal wöchentlich über 16 Wochen hinweg ein Vaginalabstrich entnommen (50).

Ihre Mikrobiome wurden dabei wieder je nach Dominanz in Community State Types (CST) eingeteilt (14). Die einzelnen CSTs werden der Übersicht halber noch einmal kurz aufgelistet:

Community State Type	Dominanz
CST I	<i>L. crispatus</i>
CST II	<i>L. gasseri</i>
CST III	<i>L. iners</i>
CST IV-A	<i>Anaerococcus, Corneibacterium, Finegoldia, Streptococcus</i>
CST IV-B	<i>Atopobium, Prevotella, Parvimonas, Sneathia, Gardnerella, Mobiluncus, Peptoniphilus</i>
CST V	<i>L. jensenii</i> *

* In der hier erwähnten Studie wurde kein von *L. jensenii* dominiertes CST gefunden. Möglicherweise aufgrund der geringen Teilnehmeranzahl von 32 (50). *L. jensenii* wurde in einer größeren Studie bei nur 5% aller Frauen entdeckt (14).

Innerhalb der 16 Wochen wurden die Transitionen der CSTs beobachtet. Dabei bemerkte man, dass ein CST nicht in jeden beliebigen anderen CST übergehen kann. Die folgende Tabelle zeigt die beobachteten CST-Transitionen:

von	zu	CST I	CST II	CST III	CST IV-A	CST IV-B
CST I		84,2 %	0 %	7,6 %	7,0 %	1,3 %
CST II		0 %	89,3 %	3,6 %	7,1 %	0 %
CST III		2,7 %	0,5 %	85,8 %	4,4 %	6,6 %
CST IV-A		13,6 %	3,4 %	19,3 %	55,7 %	8,0 %
CST IV-B		1,3 %	0 %	9,3 %	1,7 %	87,8 %

Einige CSTs erwiesen sich dabei als recht stabil - allen voran CST II, der nur zu 10,7% einen Wechsel in einen anderen CST durchmachte (gefolgt von CST III und CST I mit einer Transitionsrate von 14,2% bzw. 15,8%).

Der instabilste CST war, mit einer Transitionsrate von 44,3%, CST IV-A (50). Die Autoren dieser Studie vermuten, dass weniger stabile Zusammensetzungen anfälliger gegenüber Pathogenen sind (53). Ein CST I ging am öftesten in den CST III oder in den CST IV-A über und nie in CST II. CST II wechselte ebenso wenig zu einem CST I bzw. zu CST IV-B, dafür zu CST IV-A und CST III. CST III wechselte (wenn auch selten) in jeden CST, am öftesten jedoch in CST IV-B. CST IV-A machte, wie bereits erwähnt, die meisten Transitionen durch und blieb nur zu 55,7% stabil. CST IV-B ging nie in den CST II und nur selten in den CST I und in den CST IV-A über. Die größten Veränderungen fanden während der Menorrhö statt. Sexuelle Aktivität zeigte ebenfalls einen signifikant negativen Effekt auf die Stabilität der Scheidenflora. Kompositionelle Veränderungen, die mehrere Wochen andauerten, waren meistens mit zellulären Stoffwechselveränderungen assoziiert (50).

4.2 Das vaginale Mikrobiom während der Menorrhö

Obwohl oft beschrieben wird, dass es während der Menorrhö zu einer Instabilität der Vaginalflora kommt, gibt es nur wenig neue Studien zu diesem Thema (54). Einige von ihnen besagen, dass der Anteil an Laktobazillen sinkt und jener von

anderen Bakterienspezies, allen voran *G. vaginalis*, steigt. Während der Menorrhö kam es bei 81% der untersuchten Mikrobiome zu einer Erhöhung von *G. vaginalis*. Gleichzeitig wurde auch *L. iners* vermehrt detektiert, während der Anteil der anderen Laktobazillen Spezies gesunken ist (54).

Eine andere Studie konnte keine Veränderungen bezüglich der Anzahl an Laktobazillen und *G. vaginalis* feststellen, mit Ausnahme von *L. crispatus*. Diese Laktobazillenspezies wurde während der Menses vermindert vorgefunden. Zu den Bakterien, die ebenfalls häufiger detektiert wurden, zählen *S. anginosus*, *P. anaerobius*, *Finnegoldia magna* und *Streptococcus agalactiae* (55).

4.3 Das vaginale Mikrobiom und Geschlechtsverkehr

Sexuelle Aktivität hatte zyklusunabhängig einen signifikant negativen Effekt auf die Stabilität des vaginalen Mikrobioms (50). Geschlechtsverkehr wirkt sich negativ auf die Konzentrationen der gesamten Laktobazillen aus, insbesondere aber auf jene von *L. crispatus* und *L. vaginalis*. Bei Frauen, die mehr als einen Geschlechtspartner in den letzten drei Monaten hatten, fand man ein vermehrtes Vorkommen von *E. coli*, *G. vaginalis*, aber auch *L. iners* waren ebenfalls präsenter. Frauen, die Kondome verwendeten, hatten einen höheren Anteil an *L. crispatus*. Die Veränderung der Scheidenflora soll durch die alkalischen Samenflüssigkeit hervorgerufen werden (29).

Weitere Faktoren, die mit temporalen Veränderungen der Vaginalflora in Zusammenhang gebracht werden, sind Intimduschen, Rauchen und Stress (55).

4.4 Das vaginale Mikrobiom postmenopausaler Frauen

Laktobazillen machen bei prämenopausalen Frauen bis zu 70% aller Mikroben der Scheidenflora aus (27–29). Nach der Menopause sinken die Östrogen- und Progesteronkonzentrationen und der pH-Wert der Vaginalflora steigt leicht an (56). Der niedrigere Östrogenlevel führt zu einem niedrigeren Glykogenlevel. Das wiederum wirkt sich negativ auf das Wachstum der Laktobazillen aus und ruft eine Veränderung der mikrobiellen Zusammensetzung hervor. Bei der Untersuchung der vaginalen Mikrobiome von prä- sowie postmenopausalen Frauen findet man in der Vaginalflora ersterer hauptsächlich *Firmicutes*-Stämme, zu denen die Gattung *Lactobacillus* gehört. Laktobazillen machen bei postmenopausalen Frauen maximal <57% aller Mikroben aus. Nach der Menopause kommt es zu einem Absinken von Laktobazillen und zu einem vermehrten Auftreten anderer Stämme wie *Proteobacteria*, zu dem auch die Familien der *Enterobacteriaceae* (wie *E. coli*) und *Caulobacteriaceae* gehören. Der Anteil an *Streptococcus* und *Anerococcus* Bakterien steigt ebenfalls. Das postmenopausale Mikrobiom ist von einer erhöhten Diversität⁹ und einem erhöhten Bakterienreichtum geprägt. Wenn postmenopausale Frauen eine Hormonersatztherapie erhalten, ähnelt ihr Mikrobiom wieder dem prämenopausaler Frauen (49).

⁹ Vielfalt an verschiedenen Mikroorganismen

5 Bakterielle Vaginose

Bei der bakteriellen Vaginose (BV) handelt es sich um eine polybakterielle Dysbiose. Der Anteil der Laktobazillen ist vermindert, die Diversität sowie die Anzahl anderer anaerober Bakterien wie *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Mobiluncus curtisii*, *Mobiluncus mulieris* und *Mycoplasma hominis* sind erhöht (20).

Es kommt zu einem 100- bis 1000-fach erhöhtem Vorkommen von anaeroben Bakterien (57).

Die Prävalenz eine bakterielle Vaginose zu bekommen, liegt bei Frauen, die sich regelmäßig gynäkologischen Untersuchungen unterziehen, bei 5%. Frauen, die regelmäßig eine Klinik für sexuell übertragbare Krankheiten aufsuchen, haben eine Prävalenz von 30% (58).

5.1 Diagnostikkriterien

Im klinischen Bereich wird die BV meist mit Hilfe der **Amsel-Kriterien** diagnostiziert. Hier müssen 3 der folgenden 4 Kriterien erfüllt werden, um die Diagnose BV stellen zu können:

- 1.) dünner, homogener, weiß/gräulicher vaginaler Ausfluss
- 2.) pH-Wert > 4,5
- 3.) fischiger Geruch nach Zugabe von 10% KOH (59)
(Der Fischgeruch wird durch die Polyamine, die durch den bakteriellen Metabolismus entstehen, hervorgerufen.) (31)
- 4.) das Vorhandensein sogenannter Schlüsselzellen („clue cells“) unter dem Mikroskop. Schlüsselzellen sind Epithelzellen, die von Bakterien übermantelt sind (59).

Rund 50% aller Frauen mit einer bakterieller Vaginose sind asymptomatisch (58). Die Schlüsselzellen haben unter den vier Amselkriterien die höchste Sensivität (77%) und Spezifität (92%) zur Diagnose einer BV (60).

Eine weitere Diagnostikmethode ist der **Nugent-Score**. Man zählt an einem gram-gefärbten Vaginaausstrich folgende Morphotypen aus: Laktobazillen, *G.vaginalis*, *Bacteroides* und *Mobiluncus*. Dann weist man ihnen, je nach Vorkommnisgrad, eine Zahl von 1 - 4+ zu. 0-3 Punkte stellen ein gesundes Scheidenmilieu dar, 4-6 Punkte sprechen für einen intermediären Status und > 7 Punkte deuten auf eine bakterielle Vaginose hin (61).

Score	Laktobazillen	<i>Gardnerella</i> und <i>Bacteroides spp.</i>	gekrümmte gram-variable Stäbchen (wie <i>Mobiluncus</i>)
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ oder 2+
2	2+	2+	3+ oder 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

Die Punktevergabe erfolgt aufgrund der Anzahl der Bakterien pro Öl-Immersionfeld. Die vollständige Punkteanzahl addiert sich aus den Punkten für die Laktobazillen, *Gardnerella* und *Bacteroides* Stämme sowie für die gram-variablen Stäbchen (61).

5.2 Die Suche nach dem Erreger

Trotz zahlreicher Forschungen konnte noch immer kein eindeutiger pathogener Erreger einer bakteriellen Vaginose identifiziert werden. Wie bereits erwähnt, kommt es zu einem Absinken der Laktobazillen, einem Anstieg anaerober Bakterien und einer pH-Wert Erhöhung (20).

5.2.1 *G. vaginalis*

G. vaginalis wird bei Vorliegen einer bakteriellen Vaginose neben *A. vaginae* nahezu immer in der Scheidenflora detektiert. Man ist sich jedoch bis heute noch nicht sicher, welche Rolle diese Bakterienspezies bei bakterieller Vaginose spielt (31). Bis 1960 wurde die bakterielle Vaginose als ‚nicht-spezifische Vaginitis‘ bezeichnet. Man konnte damals erstmals ein kleines stäbchen-förmiges Bakterium isolieren, welches *Haemophilus vaginalis* genannt wurde. 35% aller Frauen entwickelten, nachdem sie mit *H. vaginalis* infiziert wurden, eine nicht-spezifische Vaginitis. *H. vaginalis* wurde aufgrund seiner Morphologie dann in *Corneybacterium vaginae* umbenannt. Mittels neuerer biochemischer Untersuchungsmethoden stellte man fest, dass dieses Bakterium der Gattung *Gardnerella* angehört und nannte es schlussendlich *G. vaginalis*.

G. vaginalis wird bei fast allen BV positiven Frauen gefunden, kommt jedoch auch bei 50% aller ‚gesunden‘ Frauen vor (20). Wie bereits im Kapitel ‚Das vaginale Mikrobiom‘ erwähnt wurde, entdeckte man nun vier verschiedene Subgruppen von *G. vaginalis* und vermutet, dass diese eigene Spezies sind, die unterschiedliche Auswirkungen auf eine Dysbiose haben. Diese verschiedenen Spezies würden erklären, warum *G. vaginalis* auch einen großen Anteil der Mikroben einer gesunden Scheidenflora ausmacht (20,43).

5.2.2 Weitere Bakterien

Bei bakterieller Vaginose verfügt die Vaginalflora über eine größere Artenvielfalt als bei gesunden Frauen. Das vaginale Mikrobiom wird nicht von einer einzelnen Spezies dominiert. 95% aller Genom-Sequenzstücke, die bei bakterieller Vaginose detektiert wurden, stammen von 24 verschiedenen Bakterien. Die 10 häufigsten sind:

- *G. vaginalis* (98%)
- *A. vaginae* (91%)
- *L. iners* (86%)
- *Eggerthella* spp. Typ 1 (85%)
- *Dialister micraerophilus* (78%)
- *Aerococcus christensenii* (78%)
- *Leptotrichia amnionii* (78%)
- *Prevotella timonensis* (76%)
- *Dialister* spp. Typ 2 (75%)
- *Parvimonas micra* (72%) (Die Zahlen in Klammer zeigen, zu welchem Prozentsatz diese Mikroben bei Vorliegen einer bakteriellen Vaginose im VMB gefunden wurden.)

BVAB-1 (BV-associated bacterium), *BVAB-2* und *BVAB-3* wurden 2005 entdeckt und gelten als hoch-spezifisch für eine bakterielle Vaginose. Sie gehören der Gattung der *Clostridien* an und wurden bei 35%, 65% bzw. 30% aller Frauen mit bakterieller Vaginose gefunden (62).

BV-assoziierte Bakterien korrelieren stark positiv miteinander, wahrscheinlich aufgrund metabolischer Abhängigkeiten. Sie formieren folgende Subgruppen:

Subgruppe	Mikroorganismen
Subgruppe 1	<i>BVAB-2</i> , <i>Megasphaera</i> spp. Typ 1, <i>L. amnionii</i> , <i>S. sanguinegens</i> , <i>G. vaginalis</i> , <i>A. vaginae</i> , <i>Eggerthella</i> , <i>Parvimonas micra</i> , <i>Prevotella buccalis</i> , <i>Prevotella amnii</i> , <i>Dialister micaerophilus</i> und <i>Dialister</i> spp. 2
Subgruppe 2	<i>BVAB-1</i> , <i>BVAB-3</i> , <i>Prevotella</i>
Subgruppe 3	<i>G. vaginalis</i> , <i>Eggerthella</i> , <i>Dialister</i> spp. Typ 2, <i>A. vaginae</i> und <i>Aerococcus christensenii</i>

In derselben Studie wurde verglichen, welche Bakterien wie viele der Amselkriterien (pH > 4,5, dünner, homogener Ausfluss, Fischgeruch nach Zugabe von KOH, Schlüsselzellen) positiv erfüllen. *Leptotrichia amnionii* und *Eggerthella sp.* waren die einzigen, die alle 4 Kriterien erfüllten. *G. vaginalis* und *Atopobium vaginae* führten zur Anwesenheit von Schlüsselzellen. Bei *Prevotella spp.*, *BVAB1* und *Dialister microaerophilus* kam es nach der Zugabe von Kalilauge zu einem Fischgeruch. *L. crispatus* erfüllte als einziges Bakterium kein Kriterium (31).

5.2.3 Die Rolle der Laktobazillen bei bakterieller Vaginose

Bei keiner Frau mit einem hohen Anteil an *L. crispatus* in der Vaginalflora wurde eine bakterielle Vaginose diagnostiziert. *L. crispatus* soll protektiv gegenüber einer bakteriellen Vaginose wirken (28). *L. iners* wurde hingegen sowohl bei Frauen mit bakterieller Vaginose als auch bei Frauen mit einer gesunden Vaginalflora vorgefunden. Je mehr die Anzahl an *L. iners* jedoch im vaginalen Mikrobiom sinkt, desto wahrscheinlicher ist es, dass es zu einer bakteriellen Vaginose kommt. Man ist sich bezüglich der protektiven Funktion von *L. iners* bei BV nicht sicher (28).

5.3 Ist eine bakterielle Vaginose sexuell übertragbar?

Man ist sich noch immer uneinig darüber, ob eine bakterielle Vaginose sexuell übertragbar ist (64,65).

In einer Studie an der 100 amerikanische, monogam-lebende Paare teilnahmen, untersuchte man das Mikrobiom der Vagina, sowie jenes des Penis und der Urethra des Mannes. Man fand dabei heraus, dass Partner im Falle einer BV positiven Frau ein signifikant ähnlicheres urogenitales Mikrobiom aufweisen als Paare der Kontrollgruppe. Bei Paaren, bei denen die Frau ein gesundes vaginales Mikrobiom hat, gibt es keinen Unterschied in der Ähnlichkeit der Mikrobiome von Partnern bzw. Nicht-Partnern. Eine Untersuchung von 300 homosexuellen Frauen ergab, dass der Austausch von Vaginalsekret zur Übertragung einer bakteriellen

Vaginose führen kann. Die Vaginalabstriche ähneln sich bei 95% der monogam lebenden Paare und in 28% der Fälle sind beide Partner an BV erkrankt (66). Eine weitere Studie an 200 sexuell-inaktiven und 150 sexuell-aktiven Frauen zeigte, dass mit BV-assoziierte Bakterien (*Megaspaera Typ 1*, *BVAB-2*, *BVAB-3*, *Sneathia*, *Leptotrichia* und *G. vaginalis*) zwar bei den sexuell-aktiven Frauen gefunden wurden, jedoch nicht bei den inaktiven. Nur *G. vaginalis* und *A. vaginae* wurden bei beiden Gruppen detektiert (67). Das Resultat dieser Studien lässt vermuten, dass eine BV sexuell übertragbar ist.

5.4 Folgeerscheinungen einer bakteriellen Vaginose

Wie bereits im vorigen Kapitel besprochen, wurde ein Zusammenhang zwischen einer bakteriellen Vaginose und einem erhöhten Infektionsrisiko mit Pathogenen wie *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, HSV-2, HPV und HIV festgestellt (20,68,69). Weiters wird vermutet, dass eine bakterielle Vaginose das Frühgeburtenrisiko einer Schwangerschaft erhöht (70). Es gibt keinen klaren Beweis, dass eine BV mit einer Pelvic inflammatory disease assoziiert wird, einige Studien haben jedoch auf eine Verbindung zwischen BV und Zervizitis hingewiesen (20).

5.5 Risikofaktoren für eine bakterielle Vaginose

Als Risikofaktoren für eine BV gelten:

- häufiger Partnerwechsel
- nicht in einer festen Partnerschaft zu sein
- erster Geschlechtsverkehr in jungen Jahren
- ‚Sexarbeiter‘ zu sein
- regelmäßige Intimduschen (20)

5.6 Behandlung der bakteriellen Vaginose

Für die Behandlung einer bakteriellen Vaginose gibt es derzeit folgende Therapieempfehlung:

- 2 x täglich 500 mg Metronidazol p.o. über 7 Tage
- 1 x tägl. 2 g Metronidazol p.o. über 2 Tage als Kurzzeittherapie
- 2 x tägl. 300 mg Clindamycin p.o. über 7 Tage (64)
- 1 x tägl. 5 g 2% Clindamycin Vaginalcreme intravaginal über 7 Tage (58)

Im Kapitel Antibiotika wird gezeigt, dass einige der vaginalen Laktobazillen Spezies, unter anderem *L. crispatus*, gegenüber Clindamycin sensitiv reagieren (71).

5.6.1 Behandlung einer bakteriellen Vaginose während der Schwangerschaft

Auch während der Schwangerschaft kann bei bakterieller Vaginose eine Therapie mit Metronidazol oder Clindamycin erfolgen. Eine antibiotische Behandlung führt zwar zu einer verbesserten Symptomatik, reduziert jedoch das Risiko einer Frühgeburt (<37 Wochen) oder PPRM (preterm prelabour rupture of membranes) nicht (72).

5.6.2 Die Behandlung eines Biofilms bei bakterieller Vaginose

Im Falle einer bakteriellen Vaginose kommt es oft zur Bildung eines Biofilms am Vaginalepithel an der *G. vaginalis* und *A. vaginae* maßgeblich beteiligt sind. Der Biofilm macht die Mikroben gegenüber Antibiotika resistenter (73). Er könnte auch der Grund für die hohen Rezidivraten sein. Nach 3 Monaten kommt es in 30-40% der Fälle zu einem Wiederauftreten. Es wird nun untersucht, ob Laktobazillus-Probiotika das Auftreten solcher Biofilme reduzieren können. Laktobazillen bilden Biofilme. Durch diese werden die Biofilme anderer Bakterien am Vaginalepithel verdrängt bzw. eine Bildung erst gar nicht ermöglicht (58).

6 Das Mikrobiom während der Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft beeinflusst auch die mikrobielle Besiedelung des Körpers und führt zu einer Veränderung seiner Mikrobiome (75,76).

6.1 Das vaginale Mikrobiom schwangerer Frauen

Während das vaginale Mikrobiom nicht-schwangerer Frauen Schwankungen unterliegt, ist das vaginale Mikrobiom schwangerer Frauen stabiler und weist eine geringere Vielfalt an Mikroben auf (50). Der Bakterienreichtum sowie die Diversität des vaginalen Mikrobioms sinken (40) und der Anteil an Laktobazillen steigt (vor allem jener von *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. iners*, *L. johnsonii* und *L. vaginalis*) (40,74). Dies geht mit einem niedrigeren pH-Wert einher (40,74,80).

Proben des VMB, die im Bereich der hinteren Fornix vaginae entnommen wurden, zeigen keinerlei mikrobielle Veränderung während der Schwangerschaft. Hier setzt sich das Mikrobiom weiterhin aus den gleichen Gattungen zusammen (40).

Die Veränderung des vaginalen Mikrobioms in der Schwangerschaft wird durch den steigenden Östrogenspiegel hervorgerufen. Östrogen fördert die Proliferation von vaginalen Epithelzellen, aus welchen Glykogen freigesetzt wird. Glykogen ist wichtig für die Produktion von Milchsäure und führt dadurch zu dem sauren Milieu der Scheide, das wiederum das Wachstum der Laktobazillen fördert (21,74,80).

Die erhöhte Stabilität des Mikrobioms sowie das vermehrte Vorkommen von Laktobazillen sollen vor einer möglichen aufsteigenden vaginalen Infektion schützen (80).

Kommt es während der Schwangerschaft zu einer Transition des vaginalen Mikrobioms, gibt es meist nur einen Wechsel innerhalb der Laktobazillen Spezies. Nur selten geht das vaginale Mikrobiom in einen von anaeroben Bakterien dominierten CST über (wie bei CST IV) (76). Ein von *L. crispatus* dominiertes vaginales Mikrobiom führt auch während der Schwangerschaft zu einer erhöhten Stabilität, während Mikrobiome, die von *L. gasseri* oder *L. iners* dominiert werden, ein 10-fach erhöhtes Risiko aufweisen, in eine abnormale Scheidenflora überzugehen (81).

6.1.1 *L. johnsonii*

L. johnsonii ist eine Laktobazillen Spezies, die bisher hauptsächlich im vaginalen Mikrobiom schwangerer Frauen detektiert wurde. Diese Laktobazillen Spezies codiert für Enzyme, welche die Sekretion von Gallensalz-Hydrolase und Gallensäure-Transportern fördern. *L. johnsonii* wird überwiegend im oberen GI-Trakt gefunden. Es wird vermutet, dass *L. johnsonii* für die Besiedelung der Darmflora des Neugeborenen während des Geburtsvorganges wichtig ist. Das könnte ein Grund für das vermehrte Vorkommen in der Schwangerschaft sein (40,41).

6.2 Das postpartale vaginale Mikrobiom

Postpartal kommt es zu einer abrupten Veränderung der Vaginalflora. Die Anzahl der Laktobazillen sinkt (82) und das vaginale Mikrobiom wird wieder artenreicher (83). Der Anteil an Anaerobiern der Stämme *Peptoniphilus*, *Prevotella* und *Anaerococcus* steigt. Das vaginale Mikrobiom wird dem gastrointestinalen Mikrobiom ähnlicher (82). Diese Veränderung wurde sowohl nach Vaginalgeburten als auch nach Sectiones festgestellt. Sollte es kurz nach der Geburt zu einer erneuten Schwangerschaft kommen, könnte das Risiko für eine Frühgeburt erhöht sein, da dieses Mikrobiom weniger protektiv ist (82).

Derzeit ist uns noch nicht bekannt, wie lange es braucht, bis sich das Mikrobiom wieder zu seiner ursprünglichen Konstellation zurückentwickelt hat. Man weiß jedoch, dass diese Veränderung mindestens ein Monat anhält (75).

6.4 Die Darmflora während der Schwangerschaft

Anhand von Fäkalproben von 91 schwangeren Frauen konnte man eine erhebliche Veränderung des GI-Mikrobioms erkennen. Im ersten Trimenon ähnelt es noch dem Mikrobiom nicht-schwangerer Frauen. Im zweiten und dritten Trimenon verändert sich die Darmflora drastisch (75,76).

Die Artenvielfalt der Mikroben sinkt. *Proteobacteria* und *Actinobacteria* kommen in der Darmflora vermehrt vor. *Proteobacteria* werden oft mit Entzündungsreaktionen im Darm in Verbindung gebracht. Das Vorkommen von *Faecalibacterium* ist im 3. Trimenon signifikant erniedrigt. *Faecalibacterium* produziert Buttersäuren (Butyrate) und wirkt anti-inflammatorisch. Es fehlt bei Menschen mit metabolischem Syndrom (83). Ebenso steigt die Anzahl von fäkalen Zytokinen (75,76).

6.5 Das orale Mikrobiom während der Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft beeinflusst auch die Komposition des oralen Mikrobioms. Die Anzahl der Mikroben ist erhöht und es kommt zu einem vermehrten Vorkommen von pathogenen *Porphyromonas gingivalis* und *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Bakterien in der subgingivalen Plaque (76,84). *Porphyromonas gingivalis* produziert Lipopolysaccharide, die die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen induzieren und dadurch den Prostaglandin E2 und den TNF- α Spiegel signifikant erhöhen, was wiederum zu einer vorzeitigen Uteruskontraktion führen kann. Der erhöhte Östrogenlevel fördert auch ein vermehrtes *Candida* Vorkommen. Die genaue Entschlüsselung dieser Veränderungen könnte für die Prävention von Frühgeburten von Bedeutung sein (85).

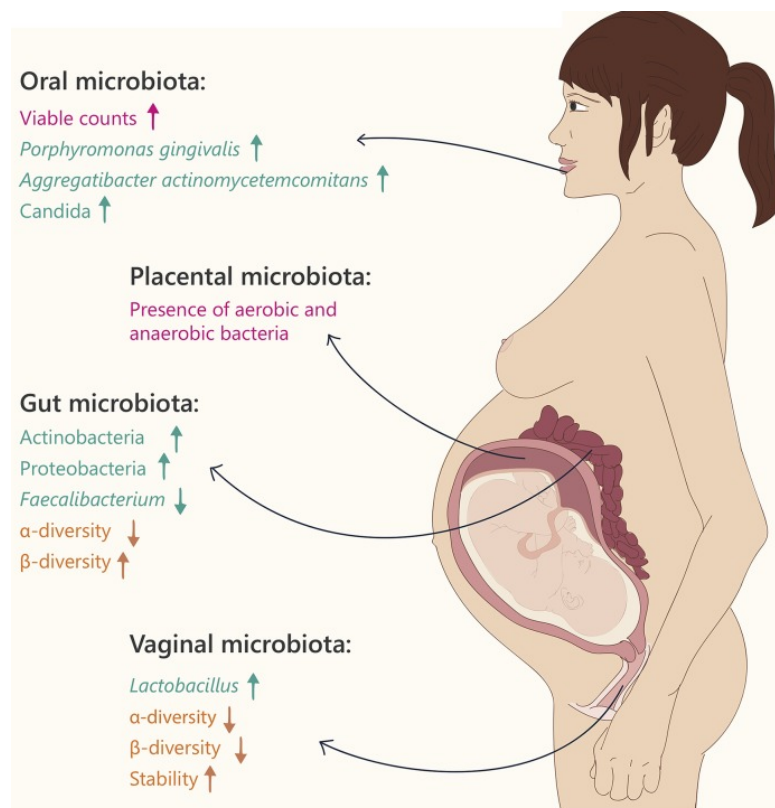


Abbildung 3 Die mikrobielle Veränderung während der Schwangerschaft (83)

6.6 Das Mikrobiom der Plazenta

Lange wurde angenommen, dass die Plazenta frei von Mikroben ist. Nun wird diskutiert, ob auch sie ein einzigartiges Mikrobiom beherbergt (15).

Eine Arbeit besagt, dass es von *Proteobacteria* und *Tenericutes* Stämmen geprägt sei. Die mikrobielle Zusammensetzung soll dem oralen Mikrobiom ähneln. *E. coli* ist die dominanteste Spezies. Zu den weiteren häufig auftretenden Spezies gehören *Bacteroides spp.*, *Neisseria lactamica*, *Staphylococcus epidermidis* und *Propionibacterium acnes*. *Prevotella tanneriae*, eine Spezies, die in den paradontalen Zahntaschen vorkommt sowie nicht-pathogene *Neisseria* Spezies, die auf der oralen Mukosa gefunden werden, prägen ebenfalls das Mikrobiom der Plazenta (15).

Ein möglicher Besiedlungsweg des Mikrobioms der Plazenta ist eine hämatogene Einwanderung oraler Mikroben während der Plazentation. Diese Theorie würde die Ähnlichkeit der Mikrobiome sowie den vermuteten Zusammenhang zwischen Parodontitis und Frühgeburten erklären (15,77).

Weitere Möglichkeiten wären eine hämatogene Ausbreitung über den gastrointestinal bzw. den urogenital Trakt (17).

Eines dieser oralen Bakterien, *Fusobacterium nucleatum*, wird sowohl mit Parodontitis als auch mit intrauterinen Infektionen in Verbindung gebracht. Es führt zu einer erhöhten Permeabilität und unterstützt *E. coli* in vitro dabei, die epitheliale Barriere zu überwinden (8,73). Bei einem Versuch mit Mäusen entdeckte man, dass *Fusobacterium nucleatum*, sobald es in die Zirkulation gelangt, ohne sonstige systematische Ausbreitung, die Plazenta besiedelt. Dort führt es zu einer lokalen Infektion und einer Entzündungsreaktion mit anschließendem Tod des Fetus. Diese Forschungsarbeit unterstützt die oben genannte Theorie, dass Parodontitis ein Risikofaktor für Frühgeburten ist (15,16).

Das Ergebnis jener Arbeit, die besagt, dass die Plazenta mikrobielle besiedelt ist (15), wird jedoch angezweifelt (8). Wie bereits erwähnt, kommt es bei Proben, die eine niedrige Biomasse enthalten, sehr oft zu Kontaminationen. Die verunreinigenden Mikroben prädominieren dann das untersuchte Mikrobiom (18), so kann es zu Fehlinterpretationen kommen. Die Studie von Aagard et al. (15) beschäftigte sich laut einer anderen Arbeit nicht ausreichend mit dieser Problematik (8). Zur Klärung dieser Frage wurden 6 Plazentaprobe sowie 6

kontaminierte Kontrollproben untersucht. Es konnte kein Unterschied bezüglich der bakteriellen DNA sowie der mikrobiellen Komposition samt Abundanz¹⁰ zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, ob die nachgewiesenen Mikroben durch eine Kontaminierung auf die Plazentaprobe gelangt sind. Diese Studie schließt eine Existenz eines plazentären Mikrobioms nicht aus, sagt aber zugleich, dass der eindeutige Nachweis einer solchen mikrobiellen Besiedelung aufgrund des heutigen Detektionslimits noch nicht erbracht werden konnte (8).

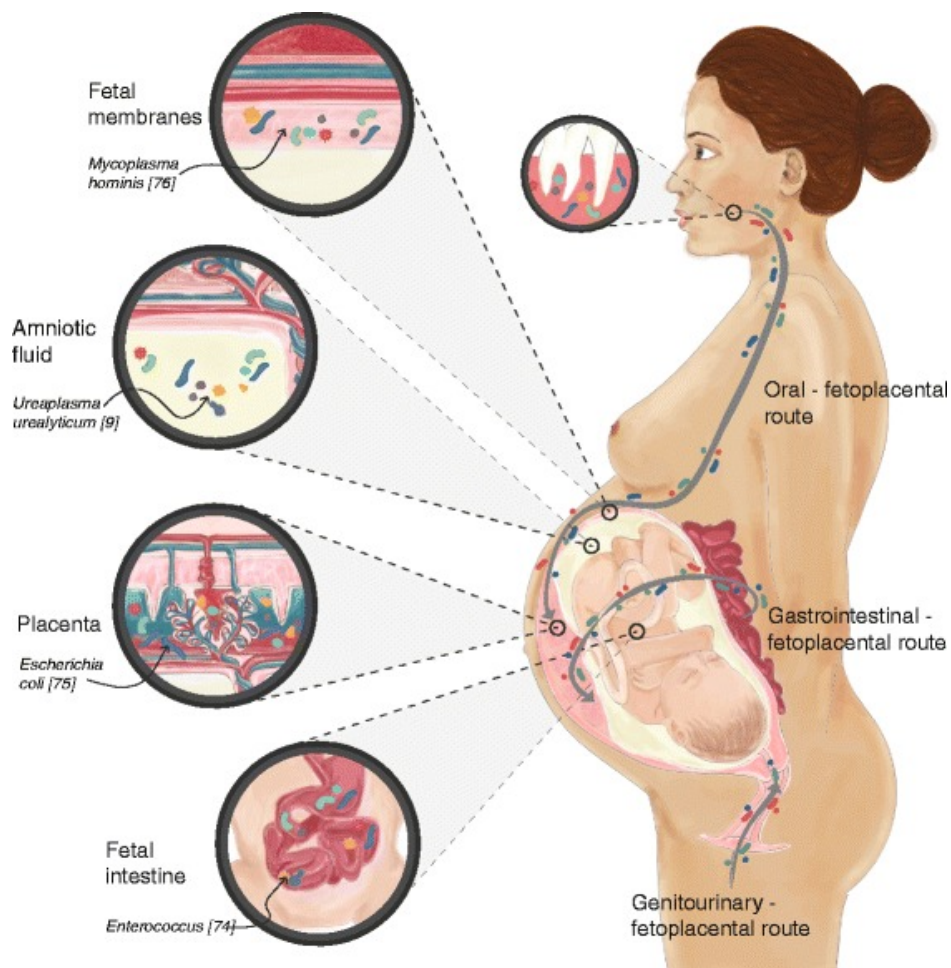


Abbildung 4 Mögliche Besiedelungswege der Plazenta (17,86)

¹⁰ bezeichnet die Anzahl der Individuen einer Art, bezogen auf ihr Habitat

6.7 Die mikrobielle Besiedelung des Neugeborenen

Lange glaubte man, dass die erste Kolonisierung von Neugeborenen mit Bakterien im Rahmen der Geburt erfolgt. Nun weiß man aber, dass der Fetus bereits *in utero* mit Bakterien in Kontakt kommt. *Enterococcus faecium*, ein Bakterium, das aus der Muttermilch gesunder Frauen isoliert und anschließend markiert wurde, wurde schwangeren Mäusen verabreicht. Dieses markierte Bakterium wurde im Mekonium der neugeborenen Mäuse gefunden. Die Kontrollgruppe enthielt dieses Bakterium nicht. Dieser Versuch unterstützt die Theorie, dass maternale Bakterien den Fetus bereits *in utero* besiedeln (87).

6.7.1 Das Mekonium

Bei 70% der Neugeborenen konnte im Mekonium, ihrem ersten Stuhl, eine Besiedelung mit Bakterien nachgewiesen werden (19). Bei der Untersuchung von 21 Mekoniumproben, die innerhalb der ersten zwei Lebensstunden entnommen wurden, fand man in 80% der Proben *Enterococcus* Bakterien. *E. faecalis* war die am häufigsten vorgefundene Bakterienart der *Enterococcus* Bakterien. Staphylococci wurden bei 52% der Proben gefunden, hier kam *S. epidermidis* am häufigsten vor. Die drittgrößte Gruppe, der im Mekonium gefundenen Bakterien, entfiel auf *E. coli* und *Enterobacter* (87).

Eine weitere Studie fand heraus, dass das Gestationsalter einen wichtigen Einfluss auf die mikrobielle Komposition hat. *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Photorhabdus* und *Tannerella* Gattungen wurden im Mekonium von Frühgeburten (< 33 Wochen) vergleichsweise häufiger gefunden (88).

Die mikrobielle Besiedelung des Mekoniums könnte durch gastrointestinale Bakterien, die die Amnionflüssigkeit über den hämatogenen Weg erreichen, erfolgen (87).

6.7.2 Die vaginale Geburt im Vergleich zur Sectio

Man muss zwischen der mikrobiellen Besiedelung des Mekoniums, dem ersten Stuhls des Kindes nach der Geburt, sowie der mikrobiellen Besiedelung des GI-Traktes des Neugeborenen nach der Entbindung unterscheiden. Die Mekoniumproben stellen die mikrobielle Besiedelung *in utero* dar und wurden daher max. 2h nach der Entbindung entnommen (87).

Das Kind wird dann auf seinem Weg durch den Geburtskanal den Mikroben der Vagina und auch des Darmes ausgesetzt (15) bzw. kommt im Falle einer Sectio mit den Mikroben der Haut in Kontakt (19). Der Geburtsmodus bestimmt folglich, welche Bakteriengattungen das Neugeborene besiedeln (15).

6.7.3 Die Besiedelung der Darmflora

Die Darmflora von Neugeborenen ist geprägt von Bakterien der Gattungen *Laktobazillus*, *Prevotella* und *Sneathia* und ähnelt dem vaginalen Mikrobiom (55). Kinder, die per Sectio entbunden werden, kommen mit weniger Mikroorganismen in Kontakt. Ihr erster Kontakt erfolgt mit dem Mikrobiom der Haut. In ihrer Darmflora werden hauptsächlich *Staphylococcus* und *Propionibacterium* Spezies gefunden – eine Komposition, die an die Hautflora erinnert (19). In ihren ersten zwei Lebensjahren haben sie eine geringere Artenvielfalt in ihrem gastrointestinalen Mikrobiom als vaginal entbundene Kinder (76). Es erfolgt außerdem eine spätere Besiedelung mit Bakterien der Gattung *Bacteroides*. Diese dürften einen Einfluss auf die Entwicklung des Immunsystems haben (19,76). In den ersten zwei Lebensjahren ist das gastrointestinale Mikrobiom unabhängig vom Geburtsmodus instabil und durchläuft Veränderungen in seiner Zusammensetzung.

Die α -Diversität, sprich die Artenvielfalt, erhöht sich im Laufe der Entwicklung. Die größten Veränderungen ereignen sich bis zum Ende des ersten Lebensjahres, dann wird das kindliche GI-Mikrobiom der mütterlichen Darmflora immer ähnlicher (76,89).

6.7.4 Die Besiedelung der Mundflora

Der Geburtsmodus scheint aber nicht nur auf die gastrointestinale Besiedelung Auswirkungen zu haben. Auch das orale Mikrobiom vaginal entbundener Kinder ähnelt in ihren ersten 3 Lebensmonaten dem vaginalen Mikrobiom, während jenes von Sectio-Kindern dem der Haut ähnelt (76).

6.5.5. Die Entwicklung des Immunsystems

Eine vaginale Geburt scheint das Immunsystem des Kindes positiv zu beeinflussen. Per Sectio entbundene Kinder werden später mit Bakterien der Gattung *Bacteroides* besiedelt. Diese Bakterien fördern die Reifung des kindlichen Immunsystems. Weiters wurden im Mikrobiom von vaginal entwickelten Neugeborenen weniger Antibiotika-resistente Gene gefunden (76).

Es wird bereits versucht per Sectio entbundene Neugeborene auf künstlichem Weg dem vaginalen Mikroben auszusetzen. Die Mutter bekommt 1 Stunde vor Beginn der Sectio einen sterilen Tupfer in die Vagina eingeführt. Mit diesem Tupfer appliziert man dem Neugeborenen in den ersten Minuten nach seiner Geburt das Vaginalsekret und die beinhalteten Mikroben auf den Mund, das restliche Gesicht und den Körper. Auf diese Weise versucht man, die natürliche mikrobielle Besiedelung des Kindes nachzustellen. Das Mikrobiom des Mundes sowie der Haut dieser Neugeborenen ähnelt jenem von vaginal entbundenen Kindern, während anal entnommene mikrobielle Proben mehr Ähnlichkeiten zu per Sectio entwickelten Neugeborenen aufweisen (90).

6.8 Bakterielle Vaginose und Frühgeburten

Spontane Frühgeburten (< 37 Woche) führen zu einer hohen Morbidität und Mortalität des Neugeborenen. Es wird diskutiert, ob eine abnormale Scheidenflora und im Speziellen eine bakterielle Vaginose zu einem erhöhten Risiko einer PPROM (preterm premature rupture of the membrane) und einer daraus resultierenden Frühgeburt führt (91).

Es wurden bereits zahlreiche Studien zu dieser Fragestellung durchgeführt. Einige kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Ein Review, der 18 Studien analysierte, kam zu dem Schluss, dass eine BV in der frühen Schwangerschaft das Risiko einer Frühgeburt erheblich erhöht (79). Die AWMF-Leitlinie für bakterielle Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe von 2013 sagt, dass eine BV zu einem erhöhten Risiko für PPROM, Frühgeburten, durch aufsteigende Infektionen verursachte Frühgeburten und postpartum Endometritis führt (58). Aufgrund einer Literaturrecherche (9 Leitlinien, 34 Reviews, 18 randomisierte kontrollierte Studien und 12 Beobachtungsstudien) wurde für schwangere Frauen bei Vorliegen einer bakteriellen Vaginose eine starke Empfehlung gegen eine Metronidazol Therapie und eine schwache Empfehlung gegen eine Clindamycin Therapie zur Reduktion des Frühgeburtenrisikos ausgesprochen (93). Eine Antibiotika-Therapie zeigt keine Auswirkung auf die Reduktion des Frühgeburtenrisikos. Das gilt sowohl für Niedrigrisiko- (keine vorhergegangenen Frühgeburten) als auch für Hochrisiko- (vorhergegangene Frühgeburten) Schwangerschaften (92). Bei Vorliegen einer symptomatischen BV wird eine antibiotische Behandlung zur Beschwerdelinderung empfohlen (94).

7 Die Auswirkung des vaginalen Mikrobioms auf das Immunsystem

Die Vaginalschleimhaut und ihr Mikrobiom gelten als ‚first-line defence‘ gegen das Eindringen von Pathogenen (95).

Laktobazillen können durch gewisse Eigenschaften potentiell gefährliche Mikroorganismen inhibieren. Die meisten Laktobazillen sind in der Lage, Milchsäure ($C_3H_6O_3$) und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) zu produzieren. Zu ihren protektiven Eigenschaften zählen aber auch die Produktion von Biotensiden, Bakteriozinen und Biofilmen (95).

7.1 Die Milchsäure - Produktion

Laktobazillen produzieren Milchsäure (2-Hydroxypropionsäure). Ihre Milchsäure Produktion hängt mit dem Östrogen- und Progesteron-Spiegel zusammen (21). Östrogen fördert die Proliferation des vaginalen Epithels mit intrepitheliale Glykogen. Progesteron ist für die Zytolyse von Epithelzellen verantwortlich, welche dann wiederum Glykogen freisetzen. Laktobazillen sowie andere Bakterien sind in der Lage, dieses Glykogen in Glucose und Maltose und in weiterer Folge in Milchsäure umzuwandeln (21).

Durch die Milchsäure kommt der niedrige, protektive pH-Wert der Vagina von 3.5 - 4.5 zustande (101). Diese saure Umgebung macht es einigen schädlichen Mikroben unmöglich, zu gedeihen. Eine Ansäuerung inhibiert z.B. das Wachstum von *C. albicans*, *E. coli*, *G. vaginalis* und *Mobiluncus* (102). Milchsäure kann auch HIV und *Neisseria gonorrhoea* inhibieren (23). Man glaubt, dass die Exposition von gram-negativen Bakterien in Anwesenheit von Milchsäure einen stimulatorischen Effekt auf das angeborene Immunsystem hat (103).

Es gibt zwei Isomere von Milchsäure: L-Milchsäure, welche von Körperzellen produziert wird und D-Milchsäure, welche nur von Bakterien hergestellt werden kann. Es wurde herausgefunden, dass die L-Milchsäure Konzentration unabhängig von der Mikrobiomkonstellation gleich hoch ist, wohingegen die

D-Milchsäurekonzentration von den dominanten Spezies abhängt. Der größte Anteil von D-Milchsäure wurde in vaginalen Mikrobiomen gefunden, die von *L. crispatus* dominiert werden. *L. iners* und *G. vaginalis* scheinen nur wenig D-Milchsäure zu produzieren. Die genaue Rolle von D-Milchsäure ist noch nicht bekannt.

Die Konzentrationsverhältnisse dieser beiden Isomere haben jedoch eine unterschiedliche Auswirkung auf die EMMPRIN sowie MMP-8 Sekretion gezeigt. EMMPRIN (extracellular matrix metalloproteinase inducer / Basigin / CD147) ist ein Protein, das in der Zellmembran und in der extrazellulären Flüssigkeit des Wirtes zu finden ist. Es induziert die Sekretion von MMP-8 (Matrixmetalloproteinase), einem Enzym, das die extrazelluläre Matrix zerstört. Bakterien könnten auf diese Art durch die Endozervix gelangen und eine Infektion des oberen Genitaltraktes hervorrufen bzw. im Falle einer Schwangerschaft zu einer infektionsbedingten Frühgeburt führen. Wenn das Verhältnis von D- zu L-Milchsäure relativ erhöht ist (so wie bei einer *L. crispatus* Dominanz), führt das zu einem Sinken von EMMPRIN und MMP-8. Dadurch wird weniger extrazelluläre Matrix angegriffen. Man glaubt also, dass *L. crispatus* die Zellen des Reproduktionstraktes vor einem Angriff bzw. Abbau durch körpereigene Enzyme schützt (104).

7.2 Die H₂O₂ - Produktion

Einige Laktobazillen produzieren neben Milchsäure auch Wasserstoffperoxid. Da Laktobazillen über kein Häm verfügen, können sie O₂ nicht über das Cytochrom-System zu H₂O reduzieren, sondern stellen Wasserstoffperoxid mit Hilfe von Flavoproteinen her. H₂O₂ ist für Organismen, die keine H₂O₂-spaltenden Enzyme wie Katalase besitzen, toxisch. Katalase-negative Bakterien wurden vermehrt bei bakterieller Vaginose gefunden, darum vermutete man lange, dass H₂O₂ produzierende Laktobazillen vor BV schützen (81). Nun wurde jedoch festgestellt, dass diese Bakterien sowohl bei Frauen mit als auch bei Frauen ohne BV vorkommen und kein Zusammenhang zwischen dem Fehlen von H₂O₂-produzierenden LB und einer BV besteht. Man schreibt ihnen jedoch einen immunmodulatorischen Effekt zu. H₂O₂-produzierende Laktobazillen führen zu einem Sinken von Interleukin-1 β , ein Entzündungsmediator, und zu einem Steigen von SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor). SLPI ist anti-inflammatorisch (105) und besitzt die Eigenschaft, mit seinen physiologischen Konzentrationen HIV-1 zu inaktivieren (106).

Zu den H₂O₂-produzierenden LB gehören *L. crispatus* und *L. jensenii*. *L. iners* ist ein nicht-H₂O₂-produzierendes Bakterium (105).

H₂O₂-produzierende Laktobazillen zeigen einen größeren inhibitorischen Effekt auf *E. coli* und *S. aureus* als nicht- H₂O₂-produzierende Laktobazillen. Ihre Anwesenheit führt auch zu einer reduzierten minimal benötigten Konzentration von Lactoferrin (ein Transferrin) und Muramidase (ein Lysozym), um *E. coli* und *S. aureus* zu inhibieren (107–109).

Auch wenn die H₂O₂-Produktion von Laktobazillen nicht vor bakterieller Vaginose schützt, unterstützt sie die Immunantwort gegen Pathogene und führt zu geringeren Konzentrationen an pro-inflammatorischen Zytokinen (105).

H₂O₂ konnte bei in vitro Versuchen tatsächlich HIV-1 Virionen inaktivieren. Anders als im Labor ist die H₂O₂ Produktion der vaginalen Laktobazillen unter anaeroben Bedingungen deutlich reduziert. H₂O₂ selbst wird durch den zervikovaginalen Schleim und durch Samen inaktiviert (110,111).

7.3 Bakteriozine (antimicrobial peptides, AMPs)

Bakteriozine sind Peptide oder Proteine, die eine antimikrobielle Aktivität aufweisen (99). Sie gehören zu den ältesten Substanzen des Immunsystems. Diese Proteine markieren und zerstören eng verwandte Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze und Protozoen) direkt (98). Man vermutet, dass sie den produzierenden Bakterien dazu dienen, einen Wettbewerbsvorteil innerhalb eines Mikrobioms zu erlangen (112). Anhand von Proben der verschiedenen menschlichen Mikrobiome hat man herausgefunden, dass die Vagina die höchste Dichte an Bakteriozin-Gen-Sequenzen hat. Es wurden 10-mal mehr Bakteriozin-Gen-Sequenzen pro Million Basenpaaren gefunden, als in der Mundhöhle und 100-mal mehr als im Darm. Aufgrund dieser Ergebnisse wird vermutet, dass die Bakteriozin-Produktion zu den physiologischen Eigenschaften von Laktobazillen gehört. Bakteriozine sind nicht toxisch für den Menschen (99). Zur Zeit wird untersucht, ob Bakteriozine eine Alternative zu Antibiotika darstellen, da sie in der Lage sein könnten, Antibiotika-resistente Pathogene zu kontrollieren (99).

7.4 Die Produktion von Biotensiden

Biotenside sind strukturell unterschiedliche, oberflächen-aktive Moleküle, die von Mikroorganismen synthetisiert werden (96). Sie haben antimikrobielle Eigenschaften und wirken gegenüber Pathogenen anti-adhäsiv. Die Anlagerung von Biotensiden an eine Oberfläche verhindert das Wachstum eines pathogenen Biofilms (97).

7.5 Die Bildung eines Biofilms

Ein Biofilm ist eine dünne Schicht von Mikroorganismen, die sich an Oberflächen, wie z.B. der Vaginalschleimhaut, Grenzflächen oder aneinander anlagert. Diese Mikroorganismen sind in eine von ihnen produzierte extrazelluläre Matrix eingebettet. Die Wachstumsrate und Gentranskription dieser Mikroben hat sich im Vergleich zu sich frei bewegenden Organismen verändert (96).

Die Bildung eines Biofilms hängt ab von:

- dem jeweiligen Bakterienstamm
- Oberflächeneigenschaften (glatte/raue Struktur)
- Umweltfaktoren wie pH-Wert, Nährstoffe oder Temperatur (100).

Laktobazillen gehören zu den Biofilm produzierenden Bakterien. Ein Biofilm entsteht zunächst durch initiale, reversible Anheftung von Mikroorganismen (100). Planktonische, frei bewegliche Mikroben erkunden die Umgebung und überprüfen, ob sie sich für eine Adhäsion eignen. Trifft dies zu, so kommt es zur Hochregulation von Genen für die Matrixproduktion sowie zur Bildung einer Mikrokolonie durch Akkumulation und Wachstum der Mikroben. Es wird eine, die Zellen umhüllende, extrazelluläre Matrix gebildet. Diese formt die Grundstruktur und ermöglicht es den Zellen untereinander über ein ‚Feedback-System‘ zu kommunizieren. Als Antwort auf extrazelluläre Signalmoleküle oder ‚Autoinducer‘ kommt es zur Expression von spezifischen Genen. Diese Art zu kommunizieren wird als ‚cell to cell signaling‘ bezeichnet. Weiters werden Kanäle für die Nährstoffzirkulation geschaffen (73). Ein Biofilm benötigt ca. 10 Tage um zu reifen und eine geordnete Struktur, meist in Turm- oder Pilzform, anzunehmen. Immer wieder verlassen Mikroorganismen den Biofilm und bewegen sich wieder frei, um neue Nischen zu besiedeln (100).

Ein Biofilm kann protektiv wirken, in dem er die Ansiedelung von Pathogenen verhindert, er kann sich aber auch als nachteilig erweisen. Er führt zu einer erhöhten Antibiotika-Resistenz und schützt die Mikroben, die auch pathogen sein können, vor antimikrobiellen Substanzen (73,100). Die Biofilm-Mikroorganismen arbeiten zusammen, um sich effektiver schützen zu können. Antibiotika gelingt es nur langsam oder gar nicht, die Extrazellulärmatrix zu durchdringen. Es gibt sogenannte ‚persister cells‘, welche die üblicherweise notwendige minimale

Antibiotikakonzentration gut überleben. Weiters optimieren die Biofilm-Mikroben ihre Abwehr mit Hilfe ihres Kommunikationssystems (73).

Es wird vermutet, dass die Produktion von Biofilmen für die hohe Rezidivrate bei bakterieller Vaginose und vulvovaginaler Candidiasis ausschlaggebend ist. Bei bakterieller Vaginose wurde ein polymikrobieller Biofilm gefunden, der unter anderem *G. vaginalis* und *A. vaginae* beinhaltet. *G. vaginalis* konnte innerhalb des Biofilms 5-fach bzw. 4-8 – fache Konzentrationen an H₂O₂ bzw. Milchsäure tolerieren. Die genaue Entschlüsselung der Bedeutung des Biofilms könnte sowohl bei BV als auch bei Candidiasis neue Aspekte der Behandlung aufzeigen (73).

8 Ein gesundes VMB als Schutz vor STIs

Zahlreiche Studien haben erwiesen, dass ein gesundes vaginales Mikrobiom vor STI's (sexual transmitted infections) schützt. Eine gestörte Vaginalflora im Sinne einer bakteriellen Vaginose führt zu einem erhöhten Risiko einer *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, HSV-2, HPV und HIV-1 Infektion (20).

8.1.1 Die protektive Funktion eines gesunden VMB gegenüber *C. trachomatis*

Chlamydia trachomatis ist der häufigste bakterielle Erreger einer STI (113). Es gibt rund 100 Mio. Neuerkrankungen pro Jahr.

Innerhalb dieser Bakterienart können drei verschiedene Stämme eine Infektion verursachen. Zu den Symptomen zählen abnormaler vaginaler Ausfluss, Dysurie, postkoitale und intermenstruelle Blutungen. Eine Infektion bleibt bei 70% aller Frauen asymptomatisch, jedoch kann es als Folge einer unbehandelten Infektion zu Pelvic inflammatory disease, ektopischen Schwangerschaften, Frühgeburten, Salpingitis oder Infertilität kommen (114–116).

Frauen mit einer bakteriellen Vaginose haben ein 1,9- bzw. 1,8-fach erhöhtes Risiko, sich mit *Chlamydia trachomatis* bzw. *Neissera gonorrhoeae* zu infizieren (20). Umgekehrt kommt es nach einer Chlamydien/Gonorrhoeae Infektion zu einem 2,4-fach erhöhten Risiko eine bakterielle Vaginose zu erwerben (20,118).

Ein gesundes VMB, vor allem aber eine hohe Konzentration an *L. crispatus*, hat einen inhibitorischen Effekt auf dieses pathogene Bakterium gezeigt.

L. gasseri und *L. vaginalis* wirken ebenso protektiv gegenüber *C. trachomatis*, wenn auch in geringerem Ausmaß. Dieser inhibitorische Effekt wird vermutlich aufgrund ihrer Produktion von extrazellulären Metaboliten und dem sauren Milieu hervorgerufen (115).

8.1.2 Die protektive Funktion eines gesunden VMB gegenüber *N. gonorrhoeae*

Nach *C. trachomatis* ist *Neisseria gonorrhoeae* der zweithäufigste bakterielle Erreger einer STI. Es kann bei Frauen zu einer Zervizitis führen, bleibt aber ebenfalls oft asymptomatisch und daher sowohl unbemerkt als auch unbehandelt. Es kann ebenso zu Pelvic inflammatory disease, ektopischen Schwangerschaften und zur Infertilität kommen (119).

Bei einer *in vitro* Kolonisation von Epithelzellen mit Laktobazillen konnten diese eine Invasion von *N. gonorrhoeae* um 60% vermindern und die an den Epithelzellen anheftenden pathogenen Bakterien sogar vertreiben. Dieser *in vitro* Versuch lässt vermuten, dass die Laktobazillen eine schützende Funktion gegenüber *N. gonorrhoeae* haben. Eine Laktobazillen Spezies, nämlich *L.gasseri*, erwies sich als besonders schützend. *L. gasseri* produziert ein Oberflächenprotein, welches die Adhäsion von *N. gonorrhoeae* an die Epithelzellen *in vitro* hemmt. Ein gesundes, von Laktobazillen dominiertes Mikrobiom, dürfte also auch gegenüber *N. gonorrhoeae* eine protektive Wirkung haben (120). Allerdings bleibt zu beachten, dass nur ein geringer Anteil von Frauen (6,3% laut Ravel et al.) eine von *L. gasseri* dominierte Vaginalflora haben (14).

8.1.3 Die protektive Funktion eines gesunden VMB gegenüber HSV-2

Herpes Simplex Virus Typ 2 ist ein sexuell übertragbares Virus, welches Herpes genitalis verursacht. 2012 waren geschätzte 417 Millionen Menschen mit dem Virus infiziert. Die höchste HSV-2 Prävalenz gibt es mit 31,5% in Afrika (121). Eine HSV-2 Infektion erhöht das Risiko einer Akquisition und Transmission von HIV um das Dreifache. Laut WHO sind 60 – 90% aller HIV infizierten Personen auch Träger des HSV-2. Ist man sowohl mit HIV als auch mit HSV-2 infiziert, so ist man auch öfters Überträger von HIV (121).

Eine Studie, an der 400 kenianischen Frauen teilnahmen, zeigte, dass eine HSV-2 Infektion zu einem um 30% erhöhten Risiko für den Erwerb einer bakteriellen Vaginose führt. Nachdem eine HSV-2 Infektion eingetreten war, kam es auch öfters zum Auftreten einer BV (122). Umgekehrt erfolgte eine HSV-2 Infektion öfters bei Frauen mit bakterieller Vaginose (123). Es wird also vermutet, dass es eine gestörte Vaginalflora eine HSV-2 Infektion begünstigt (122).

8.1.4 Die protektive Funktion eines gesunden VMB gegenüber HIV

HIV (Human Immunodeficiency Virus) ist ein weltweit verbreitetes Virus aus der Gattung der Lentiviren. Es präsentiert sich in zwei genetisch unterschiedlichen Strukturen, HIV-1 und HIV-2 (124). Laut WHO gab es Ende 2015 geschätzte 37 Millionen Menschen weltweit, die mit dem Virus infiziert waren (125). Die Infektionsraten fallen seit 2010 stetig (126). Um diese Zahlen weiterhin zu senken, ist man ständig auf der Suche nach neuen Präventionsmethoden.

Die genaue Bedeutung einer gesunden Scheidenflora im Zusammenhang mit HIV ist noch nicht geklärt. Vieles spricht jedoch dafür, dass ein von Laktobazillen dominiertes Mikrobiom positive Auswirkungen hat. Man vermutet, dass HIV-1 durch Milchsäure, H_2O_2 und Bakteriozine inhibiert werden kann (124).

Physiologische Konzentrationen von L-Milchsäure schädigten bzw. töteten HIV in vitro, weshalb man der Milchsäure eine protektive Eigenschaft gegenüber HIV zuspricht (127). Anders als im Labor ist die H_2O_2 Produktion der vaginalen Laktobazillen unter hypoxischen Bedingungen jedoch deutlich reduziert. Wie bereits erwähnt wurde, wird H_2O_2 durch den zervikovaginalen Schleim und Samen inaktiviert. HIV-1 Virionen konnten also bei in vivo Versuchen nicht durch die H_2O_2 Konzentrationen der Laktobazillen inhibiert werden (110,111).

Zervikovaginaler Mukus kann HIV jedoch davon abhalten, seine Zielzellen im Vaginalepithel zu erreichen.

Hohe Konzentrationen an D-Milchsäure konnten HIV-1 Virionen daran hindern, zur Epithelschicht durchzudringen. In *L. crispatus* dominierten Mikrobiomen findet man die höchsten D-Milchsäure Konzentrationen. Ein von *L. crispatus* dominiertes VMB könnte folglich eine HIV-Transmission behindern (110,128,129). Zahlreiche Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine BV das Risiko einer HIV-Infektion erhöht. Nicht nur eine ausgeprägte Dysbiose, sondern auch eine laut Nugent-Score intermediäre Scheidenflora sollen zu einer erhöhten HIV-Inzidenzrate führen. Man fand ebenso heraus, dass es zu einer erhöhten HIV-Transmissionsrate von Frau zu Mann kommt, wenn die Frau eine bakterielle Vaginose hat. Nach heutigem Wissensstand geht man davon aus, dass die Milchsäure der Laktobazillen einen inhibierenden Effekt auf HIV hat und eine gestörte Vaginalflora, wie bei BV oder einem Nugent-Score von 4-6, zu einem erhöhten Risiko führt, bei Kontakt mit dem HI Virus infiziert zu werden (114,129).

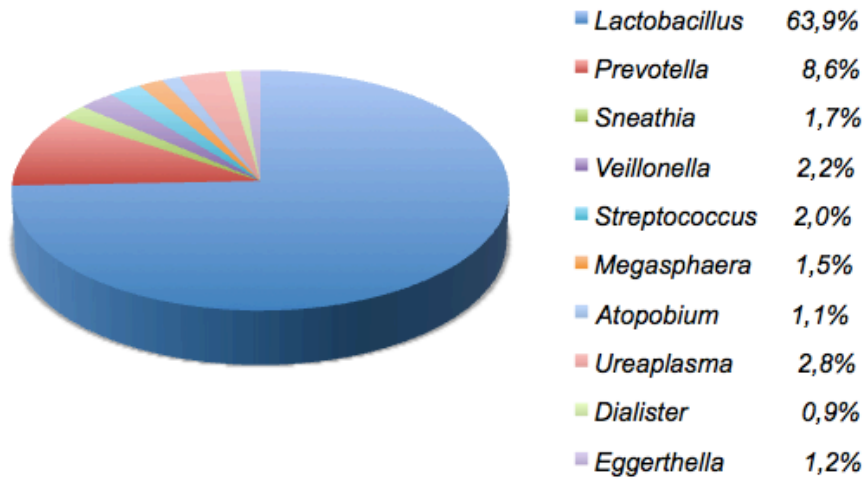
8.1.5 Die protektive Funktion eines gesunden VMB gegenüber HPV

HPV (Human papillomavirus) ist ein weiteres sexuell übertragbares Virus, dessen Infektionsrisiko bei bakterieller Vaginose erhöht ist. Eine HPV-Infektion verläuft oft symptomlos. Persistiert sie, kann sie über eine intraepitheliale Neoplasie zu einem Zervixkarzinom führen. HPV Typ 16 und 18 verursachen 70% aller Zervixkarzinome weltweit. Das Zervixkarzinom ist bei Frauen der zweithäufigste Krebs (130).

Im Rahmen einer HPV Infektion kommt es zu einer Veränderung der Vaginalflora. Infizierte Frauen haben weniger Laktobazillen. Dafür kommen Spezies der Stämme *Fusobacteria*, *Bacteroidetes* (v.a. *Prevotella* spp.) und *Firmicutes* (v.a. *Clostridium* spp.) signifikant vermehrt vor. *Sneathia* Spezies, welche zum Stamm der *Fusobacteria* gehören, wurden bei high-risk HPV positiven Frauen 3-mal öfters detektiert als bei gesunden Frauen. Generell fand man sowohl eine signifikant erhöhte Artenvielfalt als auch eine erhöhte Anzahl an Mikroben im vaginalen Mikrobiom HPV-infizierter Frauen.

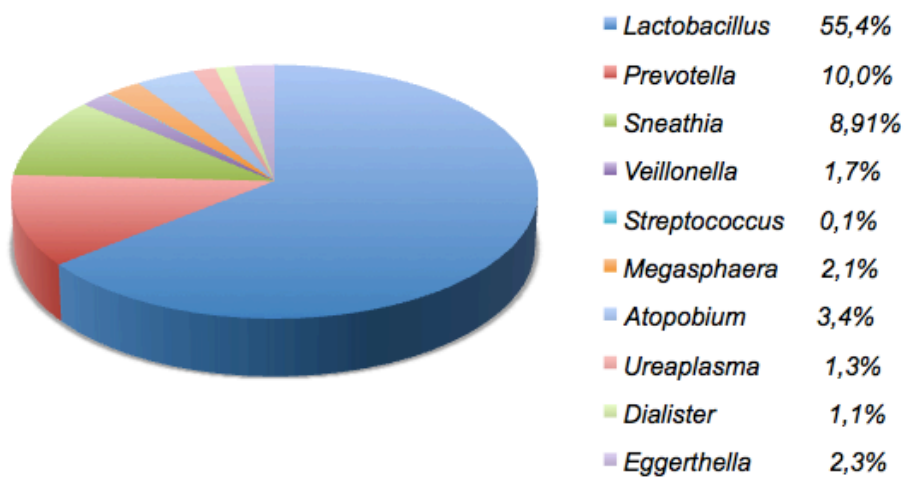
Die folgenden zwei Tortendiagramme zeigen die Ergebnisse einer südkoreanischen Studie, in der die vaginalen Mikrobiome von je 50 HPV positiven und HPV negativen Frauen analysiert wurden. Übersichtshalber wurde das Vorkommen der 10 häufigsten Gattungen vergleichsweise dargestellt (49).

vaginales Mikrobiom HPV(-) Frauen



(49)

vaginales Mikrobiom VMB (+) Frauen



(49)

HPV positive Frauen hatten einen geringeren Anteil an Laktobazillen, dafür aber einen erhöhten Anteil an *Sneathia* spp. in ihrem VMB.

Auch Frauen mit einer CIN (cervical interepithelial neoplasia) hatten weniger Laktobazillen in ihrer Scheidenflora. Dafür fand man einen vermehrten Anteil an Bakterien der Familie der *Lachnospiraceae* sowie Bakterien der Gattung *Veillonella* (49).

9 Antibiotika und ihre Auswirkung auf das vaginale Mikrobiom

9.1 Der Einfluss von Antibiotika auf ein gesundes vaginales Mikrobiom

Antibiotika bekämpfen nicht nur Pathogene, sondern greifen auch die in unserem Körper lebenden, nützlichen Mikroben an. Eine Antibiotika-Therapie hat Auswirkungen auf unser Mikrobiom (17). Die folgende Tabelle zeigt die Reagibilität der häufigsten vaginalen Laktobazillen Spezies auf bestimmte Antibiotika.

Stämme	Spezies	sensitiv	resistent
123	alle LB-Stämme	Ampicillin Cefozolin Cefotaxime Vancomycin	Metronidazol Levofloxacin Trimethoprim/ Sulfamethoxazole
21	<i>L. crispatus</i>	Erythromycin Clindamycin	Ciprofloxacin Gentamicin
68	<i>L. iners</i>	Ciprofloxacin Gentamicin Erythromycin	Tetrazykline Clindamycin
16	<i>L. jensenii</i>	Clindamycin Erythromycin	Ciprofloxacin Gentamicin
18	<i>L.gasseri</i>	Erythromycin	Clindamycin Gentamicin Ciprofloxacin

(71)

Die meisten Laktobazillen haben sich gegenüber Metronidazol resistent gezeigt. Einige von ihnen, darunter *L. crispatus* und *L. jensenii*, reagieren jedoch gegenüber Clindamycin empfindlich (71).

9.2 Metronidazol und Clindamycin zur Behandlung von BV

Metronidazol und Clindamycin sind die empfohlenen Antibiotika zur Behandlung einer bakteriellen Vaginose. Eine Rezidivrate von bis zu 50% weist auf einen geringen Behandlungserfolg hin (64,131).

Während die vaginalen Laktobazillen resistent gegenüber Metronidazol sind, reagieren einige sensitiv auf Clindamycin. Eine bakterielle Vaginose führt unter anderem zu einem verminderten Auftreten von Laktobazillen und einem vermehrten Vorkommen von anaeroben Bakterien wie *G. vaginalis* und *Atopobium vaginae*. Clindamycin weist gegenüber diesen beiden BV assoziierten Bakterien eine stärkere Wirkung auf als Metronidazol. Einige *A. vaginae* Stämme sind sogar resistent gegenüber Metronidazol (132).

9.3 Antibiotikatherapie während der Schwangerschaft

Jede 5. Frau in Europa nimmt im Laufe ihrer Schwangerschaft Antibiotika ein. Antibiotika führen zu einer Veränderung des vaginalen Mikrobioms und beeinflussen daher die mikrobielle Besiedelung des Neugeborenen.

Man vermutet auch, dass Antibiotika einen Einfluss auf die Entwicklung des Immunsystems und der metabolischen Funktionen des Neugeborenen haben.

Weitere Antibiotika-assoziierte Komplikationen, die das Kind betreffen, sind Asthma, Epilepsie und Adipositas. Während der Schwangerschaft sollten daher Antibiotika mit einem möglichst gezielten Wirkungsspektrum gewählt werden (17).

10 Probiotika

Als Probiotika werden lebende Mikroorganismen bezeichnet, die in den Körper des Wirtes lebensfähig aufgenommen werden und diesem, sofern sie in adäquaten Mengen verabreicht werden, einen gesundheitlichen Nutzen bringen (133). Sie sollen Dysbiosen der menschlichen Mikrobiome korrigieren und nach erfolgter Antibiotika-Therapie die Regeneration der mikrobiellen Besiedelung unterstützen (134). Ihre Produktion von Milchsäure, Hydrogenperoxid, Bakterozinen, die Bildung von Biofilmen, das Konkurrieren um Nährstoffe oder die Modulation des Immunsystems werden zur Inhibition von pathogenen Mikroben genutzt (100). Laktobazillen und Bifidobakterien werden am häufigsten als Probiotika verwendet (24). Im urogenitalen Bereich sind *L. rhamnosus GR-1*, *L. reuteri RC-14* oder *Saccharomyces boulardii LYO* die gängigsten Probiotika (38).

10.1 Laktobazillen-Probiotika bei bakterieller Vaginose

Wie bereits erwähnt, führt eine Therapie mit Antibiotika bei bakterieller Vaginose zu hohen Rezidivraten (49,64). Durch Verabreichung von Probiotika erhofft man sich, ein besseres Therapie-Outcome zu erreichen. Es wurden bereits zahlreiche Studien durchgeführt, die die Auswirkungen einer Probiotika Gabe bzw. einer kombinierten Gabe mit Antibiotika testeten. Diese Tabelle bietet einen kleinen Überblick über die Ergebnisse solcher Studien (135).

Teilnehmer	Dauer	Therapie	Heilungsrate
125	30 Tage	Orale Gabe von 500 mg Metronidazol über 7 Tage, danach entweder Gabe von <i>L. rhamnosus</i> * ¹ und <i>L. reuteri</i> * ² oder Placebo über 30 Tage, beginnend am ersten Tag der Metronidazoltherapie	88% bei Probiotikagabe 40% bei Placebogabe (P<0,001) (135,136)
190	4 Wochen	Orale Gabe von 300 mg Clindamycin über 7 Tage dann vaginale Gabe von <i>L. casei rhamnosus</i> über 7 Tage	83% bei Probiotikagabe 35% in der Kontrollgruppe (P<0,001) (135,137)
100	6 MP**	2% Clindamycin Vaginalcreme und <i>L. gasseri</i> * ¹ und <i>L. rhamnosus</i> * ² Vaginalkapseln über 10 Tage, die Probiotikabehandlung wurde nach der Menstruation für 10 Tage über 3 Menstruationszyklen wiederholt	65% bei Probiotikagabe 46% in der Kontrollgruppe (P = 0,042) (135,138)
187	2 MP**	100 mg vaginale Clindamycin Ovula für 3 Tage, dann Tampons mit 10 ⁸ CFU von <i>L. gasseri</i> , <i>L. casei rhamnosus</i> , <i>L. fermentum</i> oder Placebotampons während der nächsten Menstruationsperiode	56% bei Probiotikagabe 62% in der Kontrollgruppe (135,139)
286	6 Monate	Orale Gabe von 400 mg Metronidazol über 7 Tage gefolgt von einem Vaginalpessar mit <i>L. acidophilus</i> * ⁶ und 0,03 mg Estriol über 12 Tage	72% bei Probiotikagabe 73% in der Kontrollgruppe (135,140)

** MP = Menstruationsperiode

*¹ *L. rhamnosus* GR-1 (10⁹ CFU¹¹)

*² *L. reuteri* RC-14 (10⁹ CFU)

*³ *L. casei rhamnosus* (10⁹ CFU)

*⁴ *L. gasseri* LBA EB01-DSM 14869 (10⁸-10⁹ CFU)

*⁵ *L. rhamnosus* Lpb PB01-DSM 14870 (10⁸-10⁹ CFU)

*⁶ *L. acidophilus* KS400 ≥ 10⁷ CFU

Wie man anhand dieser Tabelle erkennen kann, zeigten die ersten drei Studien ein besseres Therapie-Outcome bei zusätzlicher Gabe von Probiotika. Eine Studie konnte kein unterschiedliches Ergebnis nachweisen und eine weitere hatte in der Kontrollgruppe eine um 6% höhere Heilungsrate (135).

¹¹ CFU = Colony forming unit

Hier werden 4 Studien aufgelistet, die sich mit der alleinigen Gabe von Probiotika vs. der Gabe von Antibiotika, Estriol oder Placebos beschäftigen.

Teilnehmer	Dauer	Therapie	Heilungsrate
40	30 Tage	Tägl. Gabe von Vaginalkapseln mit <i>L. rhamnosus</i> * ¹ und <i>L. reuteri</i> * ² oder 0,75% Metronidazol Gel über 5 Tage	65% bei Probiotikagabe 33% bei Metronidazolgabe (P = 0,056) (135,141)
34	3 Wochen	Tägl. Gabe von Vaginaltabletten von <i>L. brevis</i> , <i>L. salivarius</i> und <i>L. plantarum</i> * ³ über 7 Tage	50% bei Probiotikagabe 6% in der Kontrollgruppe (P = 0,017) (135,142)
32	4 Wochen	1-2 mal tägl. Vaginaltabletten mit <i>L. acidophilus</i> * ⁴ und 0,03 mg Estriol über 6 Tage	88% bei Probiotikagabe 22% in der Kontrollgruppe (P<0,05) (135,143)
57	20-40 Tage	Vaginalzäpfchen mit <i>L. acidophilus</i> * ⁵ oder Placebo-Zäpfchen für 6 Tage	21% bei Probiotikagabe 0% in der Kontrollgruppe (135,144)

*¹ *L. rhamnosus* GR-1 (10⁹ CFU)

*² *L. reuteri* RC-14 (10⁹ CFU)

*³ ≥ 10⁹ CFU von *L. brevis* CD2, *L. salivarius* FV2 und *L. plantarum* FV9

*⁴ *L. acidophilus* ≥ 10⁷ CFU

*⁵ *L. acidophilus* 10⁸⁻⁹ CFU

Drei dieser 4 Studien zeigten bei Probiotikagabe ein signifikant besseres Therapieergebnis. Man muss berücksichtigen, dass diese Ergebnisse teilweise keinen direkten Vergleich mit der geltenden Therapieempfehlung für bakterielle Vaginose mittels Metronidazol oder Clindamycin (64) liefern. Nichtsdestotrotz zeigt es aber, dass eine Gabe hoher Konzentrationen von Laktobazillen durchaus positive Auswirkungen auf die Behandlung einer bakteriellen Vaginose hat (135). Nach einer Clindamycin Therapie wird bereits die Gabe von Laktobazillen-Probiotika empfohlen, da dieses Antibiotikum die vaginalen Laktobazillen angreift (64).

10.2 Probiotika-Gabe in der Schwangerschaft

Es gibt nur wenige Studien, die sich mit dem Thema Probiotika als Therapie bei bakterieller Vaginose in der Schwangerschaft beschäftigen.

Eine randomisierte kontrollierte dreifachblinde Studie untersuchte die Wirksamkeit von oralen Probiotika bezüglich des Erhaltes bzw. der Wiederherstellung einer normalen Vaginalflora während der Schwangerschaft. 320 schwangeren Frauen in der Gestationswoche <12 wurde *L. rhamnosus GR-1* oder *L. reuteri RC-14* oder ein Placebo über 8 Wochen verabreicht. Diese Studie kam zu dem Resultat, dass die orale Probiotika Gabe verglichen mit der Placebo Gabe keine Auswirkungen auf das Verhindern von abnormalen vaginalen Mikrobiomen in der Schwangerschaft hat ($p=0,297$) (145).

An 310 Frauen, die im 3. Trimenon schwanger waren und laut Amsel-Kriterien an symptomatischer bakterieller Vaginose litten, wurde die Wirksamkeit von probiotischem Joghurt gegenüber Clindamycin getestet. Sie bekamen entweder 2 x täglich 100 g probiotisches Joghurt über eine Woche oder täglich 300 mg Clindamycin über den gleichen Zeitraum verabreicht. 141 Patientinnen der Antibiotika-Gruppe und 140 Patientinnen der Probiotikagruppe gaben an, symptomfrei zu sein ($p<0,05$). Es kam bei 105 Frauen der Antibiotikagruppe vs. 132 Frauen der Probiotikagruppe zu einem Sinken des vaginalen pH-Wertes ($p<0,0001$). Laut den Ergebnissen dieser Studie könnten Probiotika für die Behandlung einer bakteriellen Vaginose in der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden (146).

11 Diskussion

Die Mehrzahl der gesunden vaginalen Mikrobiome setzt sich überwiegend aus Laktobazillen zusammen. Eine Studie, an der 400 nordmerikanischen Frauen im Alter von 12 bis 45 teilnahmen, analysierte die vaginalen Mikrobiome dieser Frauen mittels 16S rRNA Gen-Sequenzierung. Man fand heraus, dass in jeder Vaginalflora einer von 5 verschiedenen Community State Types (CST) vorherrscht. CST I, CST II, CST III und CST V werden von *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* und *L. jensenii* dominiert. Ein CST, nämlich CST IV, setzt sich aus anderen anaeroben Bakterien zusammen und wird nicht von Laktobazillen dominiert (14).

Die meisten Studien zeigen nur eine Momentaufnahme der vaginalen Mikrobiome. Diese sind jedoch dynamisch und ihre Zusammenstellung unterliegt Schwankungen. Es gibt nur wenige Studien, die sich mit diesem Thema auseinandersetzen (29,50) und daher wissen wir nur sehr wenig über die Fluktuation des VMB. Eine Studie untersuchte Vaginalabstriche von 32 Frauen über 16 Wochen hinweg und kam zu dem Ergebnis, dass die Stabilität des vaginalen Mikrobioms vom Menstruationszyklus, Geschlechtsverkehr und dem vorliegenden CST abhängt. CST II und CST I waren am stabilsten und gingen selten in einen anderen CST über. Die Transitionen erfolgten nach einem bestimmten Muster (50).

Auch während einer Schwangerschaft verändert sich das vaginale Mikrobiom. Es wird stabiler, aber auch Laktobazillen-reicher und artenärmer. Die mikrobielle Besiedelung der Mutter wirkt sich auf das Kind aus, so bestimmt der Geburtsmodus die Besiedelung der Darmflora des Kindes (15).

Zur Zeit wird diskutiert, ob auch die Plazentra mikrobiell besiedelt ist (15,77). Eine Arbeit beschreibt ein Vorkommen von *Proteobacteria* und *Tenericutes* Stämmen in 320 Plazentraproben (15). Die mikrobielle Besiedelung erinnert an das orale Mikrobiom und soll durch hämatogene Einwanderung ebendieser Mikroben erfolgen (15,77). Es ist jedoch stark anzuzweifeln, ob es sich hierbei tatsächlich um plazentäre Mikroben handelt (8). Vielmehr könnten kontaminierte Plazentraproben zu diesem Ergebnis geführt haben (8), da es bei Proben mit wenig Biomasse (wie im Falle der Plazenta) oft zu Verunreinigungen kommt (18).

Ein Versuch, 6 Plazentraproben mit 6 kontaminierten Proben zu vergleichen, konnte keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die gefundenen mikrobiellen Gene und die mikrobielle Komposition nachweisen (8). Ein weiteres Thema, das ebenfalls noch einige Fragen offen lässt, ist die bakterielle Vaginose und ihr Einfluss auf eine Schwangerschaft (91). Es wurden bereits einige Studien dazu verfasst (78,79,91,131,147). Obwohl viele zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen (78,79,91,131,147), wird eine bakterielle Vaginose heutzutage mit einem erhöhten Frühgeburtenrisiko assoziiert (91). Viel diskutiert ist auch der Einfluss einer Antibiotika-Therapie auf die Senkung des Frühgeburtenrisikos. Bisher konnte keine Risikosenkung nachgewiesen werden (92). Eine ausgiebige Literaturrecherche, die sich mit eben dieser Fragestellung beschäftigt, hat eine starke Empfehlung gegen eine Metronidazol Therapie und eine schwache Empfehlung gegen eine Clindamycin Therapie zur Reduktion des Frühgeburtenrisikos bei bakterieller Vaginose ausgesprochen (93).

Eine bakterielle Vaginose ist eine mikrobielle Dysbiose, bei der es zu einem Absinken der Laktobazillen und einem Anstieg anaerober Bakterien kommt (17). Man ist sich bis heute nicht sicher, welche bei BV vorkommenden Bakterien als pathogen einzustufen sind, da viele dieser Bakterien auch in einer gesunden Scheidenflora gefunden werden (20,43). *G. vaginalis* und *A. vaginae* sind jene Bakterien, die am häufigsten bei bakterieller Vaginose vorgefunden werden (62). Dennoch ist man sich bezüglich der Pathogenität von *G. vaginalis* nicht sicher, da dieses Bakterium auch, wie bereits angemerkt, in einer gesunden Scheidenflora vorkommt (20). Eine Studie fand heraus, dass es vier verschiedene Subtypen von *G. vaginalis* gibt, die unterschiedliche Auswirkungen auf den Erwerb einer bakteriellen Vaginose haben könnten (43).

Bei der Therapie einer bakteriellen Vaginose gibt es derzeit noch hohe Rezidivraten (49,64). Metronidazol schont im Gegensatz zu Clindamycin die vaginalen Laktobazillen (71), greift die anaeroben Bakterien, die bei BV vermehrt vorkommen, jedoch weniger effizient an als Clindamycin (132). Durch den Einsatz von Probiotika erhofft man sich bei bakterieller Vaginose in Zukunft eine bessere Therapie anbieten zu können, die die gesunden Mikroben nicht angreift (135). Eine genaue Entschlüsselung der Erreger könnte zu einem besseren Ansprechen der Therapie und zu weniger Rezidiv führen. Das wiederum könnte sowohl das Risiko einer Frühgeburt während der Schwangerschaft (91) als auch das Risiko

einer Infektion mit einer sexuell übertragbaren Krankheit reduzieren (49,68,110,122,123,128,129). Auch wenn das vaginale Mikrobiom in den letzten Jahren aufgrund verbesserter Untersuchungsmöglichkeiten (2) genauer erforscht wurde, sind noch viele Fragen unbeantwortet. Seine genaue Erforschung ist aufgrund seines Einflusses auf eine Schwangerschaft (91), die Therapie einer Bakteriellen Vaginose (49,64) aber auch dem Einfluss auf das Immunsystem und die Abwehr von pathogenen Keimen (49,68,110,122,123,128,129) von besonderer Bedeutung.

12 Literaturverzeichnis

1. Nelson KE, Weinstock GM, Highlander SK, Worley KC, Creasy HH, Wortman JR, et al. A catalog of reference genomes from the human microbiome. *Science*. 2010 May 21;328(5981):994–9.
2. Grice EA, Segre JA. The Human Microbiome: Our Second Genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:151–70.
3. http://www.adka.de/solva_docs/Mannheim2015Vortragsem5FELLHAUER.pdf. (abgerufen am 6.11.2016)
4. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016 Aug;14(8):e1002533.
5. Amann RI, Ludwig W, Schleifer KH. Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation. *Microbiol Rev*. 1995 Mar;59(1):143–69.
6. <https://www.gatc-biotech.com/de/expertise/zielgerichtete-sequenzierung/16s-rrna-analyse.html>. 2016. (abgerufen am 6.11.2016)
7. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 29;107(26):11971–5.
8. Lauder AP, Roche AM, Sherrill-Mix S, Bailey A, Laughlin AL, Bittinger K, et al. Comparison of placenta samples with contamination controls does not provide evidence for a distinct placenta microbiota. *Microbiome*. 2016 Jun 23;4(1):29.
9. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1635–8.
10. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol WJG*. 2015 Aug 7;21(29):8787–803.
11. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007 Jul;5(7):e177.
12. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, Yu W-H, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol*. 2010 Oct;192(19):5002–17.

13. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013 Mar;69(1):137–43.
14. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4680–7.
15. Han YW, Redline RW, Li M, Yin L, Hill GB, McCormick TS. *Fusobacterium nucleatum* induces premature and term stillbirths in pregnant mice: implication of oral bacteria in preterm birth. *Infect Immun.* 2004 Apr;72(4):2272–9.
16. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014 May 21;6(237):237ra65.
17. Kuperman AA, Koren O. Antibiotic use during pregnancy: how bad is it? *BMC Med.* 2016 Jun 17;14(1):91.
18. Weiss S, Amir A, Hyde ER, Metcalf JL, Song SJ, Knight R. Tracking down the sources of experimental contamination in microbiome studies. *Genome Biol.* 2014 Dec 17;15(12):564.
19. Martin R, Makino H, Cetinyurek Yavuz A, Ben-Amor K, Roelofs M, Ishikawa E, et al. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. Suchodolski JS, editor. *PLoS ONE.* 2016;11(6):e0158498.
20. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, Morris S, Hollingsworth B, Sanchez JL. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res.* 2016;3:4.
21. Mendling W. Vaginal Microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2016;902:83–93.
22. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012 Jun 14;486(7402):207–14.
23. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66:371–89.
24. Fijan S. Microorganisms with Claimed Probiotic Properties: An Overview of Recent Literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2014 May;11(5):4745–67.
25. http://othes.univie.ac.at/10840/1/2010-07-21_0026144.pdf. 2016. (abgerufen am 7.11.2016)
26. Kant R, Blom J, Palva A, Siezen RJ, de Vos WM. Comparative genomics of

- Lactobacillus. *Microb Biotechnol*. 2011 May;4(3):323–32.
27. Petrova MI, Lievens E, Malik S, Imholz N, Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol*. 2015;6:81.
28. Mousavi E, Makvandi M, Teimoori A, Ataei A, Ghafari S, Najafian M, et al. In vitro adherence of Lactobacillus strains isolated from the vaginas of healthy Iranian women. *J Chin Med Assoc JCMA*. 2016 Aug 22;
29. Jaspers V, van de Wijgert J, Cools P, Verhelst R, Verstraelen H, Delany-Moretlwe S, et al. The significance of Lactobacillus crispatus and L. vaginalis for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women. *BMC Infect Dis*. 2015;15:115.
30. Mendes-Soares H, Suzuki H, Hickey RJ, Forney LJ. Comparative functional genomics of Lactobacillus spp. reveals possible mechanisms for specialization of vaginal lactobacilli to their environment. *J Bacteriol*. 2014 Apr;196(7):1458–70.
31. Srinivasan S, Hoffman NG, Morgan MT, Matsen FA, Fiedler TL, Hall RW, et al. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One*. 2012;7(6):e37818.
32. Gharthey JP, Smith BC, Chen Z, Buckley N, Lo Y, Ratner AJ, et al. Lactobacillus crispatus dominant vaginal microbiome is associated with inhibitory activity of female genital tract secretions against Escherichia coli. *PLoS One*. 2014;9(5):e96659.
33. Mirmonsef P, Gilbert D, Zariffard MR, Hamaker BR, Kaur A, Landay AL, et al. The effects of commensal bacteria on innate immune responses in the female genital tract. *Am J Reprod Immunol N Y N 1989*. 2011 Mar;65(3):190–5.
34. Falsen E, Pascual C, Sjöden B, Ohlén M, Collins MD. Phenotypic and phylogenetic characterization of a novel Lactobacillus species from human sources: description of Lactobacillus iners sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 1999;49(1):217–21.
35. Doerflinger SY, Throop AL, Herbst-Kralovetz MM. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner. *J Infect Dis*. 2014 Jun 15;209(12):1989–99.
36. Macklaim JM, Fernandes AD, Di Bella JM, Hammond J-A, Reid G, Gloor

- GB. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis. *Microbiome*. 2013;1(1):12.
37. Mendes-Soares H, Suzuki H, Hickey RJ, Forney LJ. Comparative Functional Genomics of *Lactobacillus* spp. Reveals Possible Mechanisms for Specialization of Vaginal *Lactobacilli* to Their Environment. *J Bacteriol*. 2014 Apr;196(7):1458–70.
38. Reid G, Kirjaivanen P. Taking probiotics during pregnancy: Are they useful therapy for mothers and newborns? *Can Fam Physician*. 2005 Nov 10;51(11):1477–9.
39. Martin R, Soberon N, Vaneechoutte M, Florez AB, Vazquez F, Suarez JE. Characterization of indigenous vaginal *lactobacilli* from healthy women as probiotic candidates. *Int Microbiol Off J Span Soc Microbiol*. 2008 Dec;11(4):261–6.
40. Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta T-A, Coarfa C, et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One*. 2012;7(6):e36466.
41. Pridmore RD, Berger B, Desiere F, Vilanova D, Barretto C, Pittet A-C, et al. The genome sequence of the probiotic intestinal bacterium *Lactobacillus johnsonii* NCC 533. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Feb 24;101(8):2512–7.
42. Ahmed A, Earl J, Retchless A, Hillier SL, Rabe LK, Chernes TL, et al. Comparative Genomic Analyses of 17 Clinical Isolates of *Gardnerella vaginalis* Provide Evidence of Multiple Genetically Isolated Clades Consistent with Subspeciation into Genovars. *J Bacteriol*. 2012 Aug;194(15):3922–37.
43. Paramel Jayaprakash T, Schellenberg JJ, Hill JE. Resolution and Characterization of Distinct *cpn60*-Based Subgroups of *Gardnerella vaginalis* in the Vaginal Microbiota. Badger JH, editor. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e43009.
44. Schwebke JR, Flynn MS, Rivers CA. Prevalence of *Gardnerella vaginalis* among women with *lactobacillus*-predominant vaginal flora. *Sex Transm Infect*. 2014 Feb;90(1):61–3.
45. Rodriguez Jovita M, Collins MD, Sjoden B, Falsen E. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of *Atopobium vaginae* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1999 Oct;49 Pt 4:1573–6.
46. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, Morton AN, Rudland E, Garland SM. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial

- vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J Infect Dis.* 2006 Sep 15;194(6):828–36.
47. Thoma ME, Gray RH, Kiwanuka N, Aluma S, Wang M-C, Sewankambo N, et al. Longitudinal changes in vaginal microbiota composition assessed by Gram-stain among never sexually active pre- and postmenarcheal adolescents in Rakai, Uganda. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011 Feb;24(1):42–7.
48. Hickey RJ, Zhou X, Settles ML, Erb J, Malone K, Hansmann MA, et al. Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche resemble those of reproductive-age women. *mBio.* 2015 Mar 24;6(2).
49. Lee JE, Lee S, Lee H, Song Y-M, Lee K, Han MJ, et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PLoS One.* 2013;8(5):e63514.
50. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schutte UME, Zhong X, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med.* 2012 May 2;4(132):132ra52.
51. Cone RA. Vaginal Microbiota and Sexually Transmitted Infections That May Influence Transmission of Cell-Associated HIV. *J Infect Dis.* 2014 Dec 15;210(Suppl 3):S616–21.
52. Myhre AK, Bevanger LS, Berntzen K, Bratlid D. Anogenital bacteriology in non-abused preschool children: a descriptive study of the aerobic genital flora and the isolation of anogenital *Gardnerella vaginalis*. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2002;91(8):885–91.
53. Dunstan PK, Johnson CR. Linking richness, community variability, and invasion resistance with patch size. *Ecology.* 2006 Nov;87(11):2842–50.
54. Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ, et al. Temporal Variability of Human Vaginal Bacteria and Relationship with Bacterial Vaginosis. Ratner AJ, editor. *PLoS ONE.* 2010;5(4):e10197.
55. Santiago GLDS, Cools P, Verstraelen H, Trog M, Missine G, El Aila N, et al. Longitudinal study of the dynamics of vaginal microflora during two consecutive menstrual cycles. *PLoS One.* 2011;6(11):e28180.
56. Mirmonsef P, Modur S, Burgad D, Gilbert D, Golub ET, French AL, et al. Exploratory comparison of vaginal glycogen and *Lactobacillus* levels in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause N Y N.* 2015 Jul;22(7):702–9.

57. Donders GGG. Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007 Jun;21(3):355–73.
58. Mendling W, Martius J, Hoyme UB. S1-Guideline on Bacterial Vaginosis in Gynecology and Obstetrics: Long version – AWMF Guideline, registration no. 015/028, July 2013 Langfassung – AWMF-Register Nr. 015/028, Juli 2013. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014 Jan;74(1):51–4.
59. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983 Jan;74(1):14–22.
60. Sodhani P, Garg S, Bhalla P, Singh MM, Sharma S, Gupta S. Prevalence of Bacterial Vaginosis in a Community Setting and Role of the Pap Smear in Its Detection. *Acta Cytol.* 2005 Dec;49(6):634–8.
61. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991 Feb;29(2):297–301.
62. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 2005 Nov 3;353(18):1899–911.
63. http://www.oeggg.at/fileadmin/user_upload/downloads/Leitlinien/Leitlinien_ESIDOG_Auswahl.pdf. 2016. (abgerufen am 5.11.2016)
64. Richard L. Sweet, Ronald S. Gibbs. *Infectious diseases of the female genital tract.* 5. Auflage. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
65. Vodstrcil LA, Walker SM, Hocking JS, Law M, Forcey DS, Fehler G, et al. Incident bacterial vaginosis (BV) in women who have sex with women is associated with behaviors that suggest sexual transmission of BV. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015 Apr 1;60(7):1042–53.
66. Fethers K, Twin J, Fairley CK, Fowkes FJI, Garland SM, Fehler G, et al. Bacterial Vaginosis (BV) Candidate Bacteria: Associations with BV and Behavioural Practices in Sexually-Experienced and Inexperienced Women. Ratner AJ, editor. *PLoS ONE.* 2012;7(2):e30633.
67. Brotman RM, Klebanoff MA, Nansel TR, Yu KF, Andrews WW, Zhang J, et al. Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection. *J Infect Dis.* 2010 Dec 15;202(12):1907–15.
68. Cohen CR, Lingappa JR, Baeten JM, Ngayo MO, Spiegel CA, Hong T, et al.

- Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples. *PLoS Med.* 2012;9(6):e1001251.
69. Hill GB. Preterm birth: associations with genital and possibly oral microflora. *Ann Periodontol Am Acad Periodontol.* 1998 Jul;3(1):222–32.
70. Melkumyan AR, Pripudnevich TV, Ankirskaya AS, Murav'eva VV, Lubasovskaya LA. Effects of Antibiotic Treatment on the Lactobacillus Composition of Vaginal Microbiota. *Bull Exp Biol Med.* 2015;158(6):766–8.
71. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD000262-CD000262.
72. Muzny CA, Schwebke JR. Biofilms: An Underappreciated Mechanism of Treatment Failure and Recurrence in Vaginal Infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015 Aug 15;61(4):601–6.
73. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Backhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012 Aug 3;150(3):470–80.
74. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front Microbiol.* 2016;7:1031.
75. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Nikita L, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome.* 2014;2(1):4.
76. Fox C, Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertil Steril.* 2015 Dec;104(6):1358–63.
77. Verstraelen H, Verhelst R, Claeys G, De Backer E, Temmerman M, Vaneechoutte M. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. *BMC Microbiol.* 2009;9:116.
78. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Sep 1;112(35):11060–5.
79. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front Microbiol.* 2016;7:1031.

80. Fujiwara N, Tsuruda K, Iwamoto Y, Kato F, Odaki T, Yamane N, et al. Significant increase of oral bacteria in the early pregnancy period in Japanese women. *J Investig Clin Dent*. 2015 Sep 8;
81. Collins JG, Windley HW, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of a *Porphyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infect Immun*. 1994 Oct;62(10):4356–61.
82. Soroye M, Ayanbadejo P, Savage K, Oluwole A. Association between periodontal disease and pregnancy outcomes. *Odonto-Stomatol Trop Trop Dent J*. 2015 Dec;38(152):5–16.
83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4911692/figure/Fig1/>. 2016. (abgerufen am 5.11.2016)
84. Jimenez E, Marin ML, Martin R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008 Apr;159(3):187–93.
85. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, et al. Meconium Microbiome Analysis Identifies Bacteria Correlated with Premature Birth. Weitekamp J-H, editor. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e90784.
86. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4578–85.
87. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*. 2016 Mar;22(3):250–3.
88. Agger WA, Schauburger CW, Burmester JK, Shukla SK. Developing Research Priorities for Prediction and Prevention of Preterm Birth. *Clin Med Res*. 2016 Aug 26;
89. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jul;189(1):139–47.
90. Haahr T, Ersboll AS, Karlsen MA, Svare J, Sneider K, Hee L, et al. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery - a clinical recommendation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016 Aug;95(8):850–60.
91. Brabant G. [Bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth]. *J Gynecol*

Obstet Biol Reprod (Paris). 2016 Dec;45(10):1247–60.

92. Chapman DK, Bartlett J, Powell J, Carter N. Bacterial Vaginosis Screening and Treatment in Pregnant Women. *J Midwifery Womens Health*. 2016 Jul 6;

93. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr*. 2001 Feb;73(2 Suppl):437S–443S.

94. Boskey ER, Cone RA, Whaley KJ, Moench TR. Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2001 Sep;16(9):1809–13.

95. Boris S, Barbes C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes Infect*. 2000 Apr;2(5):543–6.

96. Witkin SS, Alvi S, Bongiovanni AM, Linhares IM, Ledger WJ. Lactic acid stimulates interleukin-23 production by peripheral blood mononuclear cells exposed to bacterial lipopolysaccharide. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011 Mar;61(2):153–8.

97. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, Jayaram A, Ledger WJ, Forney LJ. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. *mBio*. 2013;4(4).

98. Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL, Klebanoff SJ, Young-Smith K, Critchlow CM, et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol*. 1989 Feb;27(2):251–6.

99. Mitchell C, Fredricks D, Agnew K, Hitti J. Hydrogen-peroxide producing lactobacilli are associated with lower levels of vaginal IL1 β , independent of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis*. 2015 Jul;42(7):358–63.

100. McNeely TB, Dealy M, Dripps DJ, Orenstein JM, Eisenberg SP, Wahl SM. Secretory leukocyte protease inhibitor: a human saliva protein exhibiting anti-human immunodeficiency virus 1 activity in vitro. *J Clin Invest*. 1995 Jul;96(1):456–64.

101. V Sgibnev A, A Kremleva E. Vaginal Protection by H₂O₂-Producing Lactobacilli. *Jundishapur J Microbiol*. 2015 Oct;8(10):e22913.

102. Ward PP, Paz E, Conneely OM. Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2005 Nov;62(22):2540–8.

103. Narmadha G, Yenugu S. In Silico and Biochemical Characterization of

- Lysozyme-Like Proteins in the Rat. *PloS One*. 2016;11(9):e0161909.
104. Witkin SS, Linhares IM. HIV inhibition by lactobacilli: easier in a test tube than in real life. *mBio*. 2015 Oct 6;6(5):e01485-1415.
105. O'Hanlon DE, Lanier BR, Moench TR, Cone RA. Cervicovaginal fluid and semen block the microbicidal activity of hydrogen peroxide produced by vaginal lactobacilli. *BMC Infect Dis*. 2010 May 19;10:120.
106. Zheng J, Ganzle MG, Lin XB, Ruan L, Sun M. Diversity and dynamics of bacteriocins from human microbiome. *Environ Microbiol*. 2015 Jun;17(6):2133–43.
107. Yarbrough VL, Winkle S, Herbst-Kralovetz MM. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2015 Jun;21(3):353–77.
108. Hassan M, Kjos M, Nes IF, Diep DB, Lotfipour F. Natural antimicrobial peptides from bacteria: characteristics and potential applications to fight against antibiotic resistance. *J Appl Microbiol*. 2012 Oct;113(4):723–36.
109. Zakaria Gomaa E. Antimicrobial and anti-adhesive properties of biosurfactant produced by lactobacilli isolates, biofilm formation and aggregation ability. *J Gen Appl Microbiol*. 2013;59(6):425–36.
110. Gudina EJ, Rocha V, Teixeira JA, Rodrigues LR. Antimicrobial and antiadhesive properties of a biosurfactant isolated from *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* A20. *Lett Appl Microbiol*. 2010 Apr;50(4):419–24.
111. Salas-Jara MJ, Ilabaca A, Vega M, Garcia A. Biofilm Forming *Lactobacillus*: New Challenges for the Development of Probiotics. *Microorganisms*. 2016 Sep 20;4(3).
112. <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/rtis/stis-new-treatment-guidelines/en/>. 2016. (abgerufen am 2.11.2016)
113. Rours GIJG, de Krijger RR, Ott A, Willemsse HFM, de Groot R, Zimmermann LJI, et al. Chlamydia trachomatis and placental inflammation in early preterm delivery. *Eur J Epidemiol*. 2011 May;26(5):421–8.
114. Nardini P, Nahui Palomino RA, Parolin C, Laghi L, Foschi C, Cevenini R, et al. *Lactobacillus crispatus* inhibits the infectivity of *Chlamydia trachomatis* elementary bodies, in vitro study. *Sci Rep*. 2016;6:29024.
115. Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, Low N, Xu F, Ness RB. Risk of sequelae after *Chlamydia trachomatis* genital infection in women. *J Infect Dis*.

2010 Jun 15;201 Suppl 2:S134-155.

116. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246165/1/9789241549714-eng.pdf?ua=1>. 2016. (abgerufen am 2.11.2016)

117. Gallo MF, Macaluso M, Warner L, Fleenor ME, Hook EW 3rd, Brill I, et al. Bacterial vaginosis, gonorrhea, and chlamydial infection among women attending a sexually transmitted disease clinic: a longitudinal analysis of possible causal links. *Ann Epidemiol.* 2012 Mar;22(3):213–20.

118. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246114/1/9789241549691-eng.pdf?ua=1>. 2016. (abgerufen am 2.11.2016)

119. Spurbeck RR, Harris PT, Raghunathan K, Arvidson DN, Arvidson CG. A Moonlighting Enolase from *Lactobacillus gasseri* does not Require Enzymatic Activity to Inhibit *Neisseria gonorrhoeae* Adherence to Epithelial Cells. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2015 Sep;7(3):193–202.

120. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/en/#hsv2>. 2016. (abgerufen am 2.11.2016)

121. Masese L, Baeten JM, Richardson BA, Bukusi E, John-Stewart G, Jaoko W, et al. Incident herpes simplex virus type 2 infection increases the risk of subsequent episodes of bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2014 Apr 1;209(7):1023–7.

122. Chernes TL, Meyn LA, Krohn MA, Hillier SL. Risk factors for infection with herpes simplex virus type 2: role of smoking, douching, uncircumcised males, and vaginal flora. *Sex Transm Dis.* 2003 May;30(5):405–10.

123. Petrova MI, van den Broek M, Balzarini J, Vanderleyden J, Lebeer S. Vaginal microbiota and its role in HIV transmission and infection. *FEMS Microbiol Rev.* 2013 Sep;37(5):762–92.

124. <http://www.who.int/hiv/en/>. 2016. (abgerufen am 2.11.2016)

125. <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. 2016. (abgerufen am 2.11.2016)

126. Aldunate M, Tyssen D, Johnson A, Zakir T, Sonza S, Moench T, et al. Vaginal concentrations of lactic acid potentially inactivate HIV. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Sep;68(9):2015–25.

127. Nunn KL, Wang Y-Y, Harit D, Humphrys MS, Ma B, Cone R, et al. Enhanced Trapping of HIV-1 by Human Cervicovaginal Mucus Is Associated with *Lactobacillus crispatus*-Dominant Microbiota. *mBio.* 2015 Oct 6;6(5):e01084-1015.

128. Buve A, Jespers V, Crucitti T, Fichorova RN. The vaginal microbiota and susceptibility to HIV. *AIDS Lond Engl*. 2014 Oct 23;28(16):2333–44.
129. http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_RHR_08.14_eng.pdf?ua=1. 2016. (abgerufen am 27.10.2016)
130. Bretelle F, Rozenberg P, Pascal A, Favre R, Bohec C, Loundou A, et al. High *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* vaginal loads are associated with preterm birth. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Mar 15;60(6):860–7.
131. De Backer E, Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, Verschraegen G, Temmerman M, et al. Antibiotic susceptibility of *Atopobium vaginae*. *BMC Infect Dis*. 2006;6:51–51.
132. <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Probiotika>. 2016. (abgerufen am 4.11.2016)
133. McFarland LV. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. *BMJ Open*. 2014;4(8):e005047.
134. Mastromarino P, Vitali B, Mosca L. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics. *New Microbiol*. 2013 Jul;36(3):229–38.
135. Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai I, Ngwu M, Osemene G, Bruce AW, et al. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Microbes Infect*. 2006 May;8(6):1450–4.
136. Petricevic L, Witt A. The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2008 Oct;115(11):1369–74.
137. Larsson P-G, Stray-Pedersen B, Rytting KR, Larsen S. Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Womens Health*. 2008 Jan 15;8:3.
138. Eriksson K, Carlsson B, Forsum U, Larsson P-G. A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal clindamycin ovules. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(1):42–6.
139. Bradshaw CS, Pirodda M, De Guingand D, Hocking JS, Morton AN, Garland

- SM, et al. Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial. *PloS One*. 2012;7(4):e34540.
140. Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI, Ehigiagbe F, Bruce AW, Reid G. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect*. 2006 Oct;8(12–13):2772–6.
141. Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L, Trinchieri V, Mosca L, Perluigi M, et al. Effectiveness of *Lactobacillus*-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 Jan;15(1):67–74.
142. Parent D, Bossens M, Bayot D, Kirkpatrick C, Graf F, Wilkinson FE, et al. Therapy of bacterial vaginosis using exogenously-applied *Lactobacilli* acidophili and a low dose of estriol: a placebo-controlled multicentric clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 1996 Jan;46(1):68–73.
143. Hallen A, Jarstrand C, Pahlson C. Treatment of bacterial vaginosis with lactobacilli. *Sex Transm Dis*. 1992 Jun;19(3):146–8.
144. Gille C, Boer B, Marschal M, Urschitz MS, Heinecke V, Hund V, et al. Effect of probiotics on vaginal health in pregnancy. EFFPRO, a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Nov;215(5):608.e1-608.e7.
145. Hantoushzadeh S, Golshahi F, Javadian P, Khazardoost S, Aram S, Hashemi S, et al. Comparative efficacy of probiotic yoghurt and clindamycin in treatment of bacterial vaginosis in pregnant women: a randomized clinical trial. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2012 Jul;25(7):1021–4.
146. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2009 Sep;116(10):1315–24.
147. Nelson DB, Hanlon A, Nachamkin I, Haggerty C, Mastrogiannis DS, Liu C, et al. Early pregnancy changes in bacterial vaginosis-associated bacteria and preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2014 Mar;28(2):88–96.