

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktorin der Klinik: Univ.-Prof. Dr. med. T. Fehm

**Analyse des fetalen Wachstums und der
dopplersonographischen Parameter bei schwangeren
HIV-infizierten Patientinnen unter der hochaktiven
antiretroviralen Therapie**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Sissy Lautenschläger

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöckner

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Tanja Fehm

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Philipp Slotty

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zur retrospektiven Analyse des fetalen Wachstums und der dopplersonographischen Parameter bei HIV-infizierten Schwangeren an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf die medizinischen Dokumentationen der HIV-positiven Patientinnen ausgewertet.

In dieser Studie sind, nach Selektion der Ein- und Ausschlusskriterien, ein Gesamtkollektiv von 69 Patientinnen erfasst, die während der Schwangerschaft eine kombinierte antiretrovirale Therapie erhalten hatten. Dieses Kollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt: Eine Gruppe beinhaltete die Patientinnen, die bereits vor Eintritt der Schwangerschaft (präkonzeptionell) mit einer antiretroviralen Therapie behandelt wurden. In der anderen Gruppe wurden die Schwangeren zusammengefasst, bei denen erst mit Beginn der Schwangerschaft (postkonzeptionell) eine antiretrovirale Therapie initiiert wurde. Entsprechend der Fragestellung wurden die sonographischen und dopplersonographischen Untersuchungsergebnisse innerhalb der beiden Patientengruppen miteinander verglichen. Weitere Parameter wie unter anderen Schwangerschaftskomplikationen (vorzeitige Wehentätigkeit, Cervixinsuffizienz, Gestationsdiabetes), Geburtsmodus und der immunologische HIV-Status wurden ebenfalls analysiert und dargestellt. Zusätzlich erfolgte die Analyse des Kollektivs bezogen auf das erhöhte Risiko von fetaler Wachstumsrestriktion und Frühgeburtlichkeit, sowie der Vergleich der Geburtsmaße (Gewicht, Kopfumfang, Körperlänge) von HIV-exponierten Neugeborenen mit Neugeborenen von gesunden Schwangeren.

Hinsichtlich einer fetalen Wachstumsrestriktion zeigte sich im Vergleich der beiden Kollektive (prä- und postkonzeptionellen Therapiebeginn) kein signifikanter Unterschied ($p=0,058$). Sowohl im Gesamtkollektiv, als auch im Vergleich zwischen dem prä- und postkonzeptionellen Therapiebeginn, besteht kein signifikant erhöhtes Frühgeburtlichkeitsrisiko ($p=0,061$). Verglichen mit Daten von Neugeborenen von gesunden Schwangeren zum Zeitpunkt der Geburt, sind die HIV-exponierten Neugeborenen des Gesamtkollektivs dieser Analyse nicht signifikant kleiner.

Aufgrund von heterogenen Ansatzpunkten und Ergebnissen ist diese Analyse im Kontext zur internationalen Studienlage mit Bedacht einzuordnen.

Schlussfolgernd überwiegt der positive Aspekt der fast gänzlichen Eliminierung einer HIV-Übertragung von Mutter-zu-Kind durch den Einsatz einer antiretroviralen Therapie gegenüber vermeintlich auftretenden Schwangerschaftskomplikationen.

Abstract

This retrospective analysis of fetal growth and doppler sonographic parameters was performed among HIV-positive pregnant women who were cared for during pregnancy and birth from 2011 to 2015 at the clinic for gynaecology and obstetrics at the University hospital Duesseldorf. We analysed the medicals records of all HIV-infected pregnant women in order to investigate fetal growth and Doppler sonographic parameters.

After the selection of the inclusion and exclusion criteria, a total collective of 69 patients who had received antiretroviral therapy during their pregnancy was recorded. This study population was divided into two groups: One group included patients who had already been treated with an antiretroviral therapy before the onset of pregnancy (preconception). The other group enclosed the pregnant women for whom an antiretroviral therapy was only initiated at the beginning of pregnancy (post-conceptual). According to the research question, the sonographic and Doppler sonographic examination results were compared within these two groups. Further parameters such as pregnancy complications (preterm labour, cervical insufficiency, gestational diabetes), mode of delivery and the immunological HIV status were also analysed and described. In addition, the collective was evaluated with regard to the increased risk of prematurity and fetal growth restriction, as well as the comparison of the birth measurements (weight, head circumference, body length) of HIV-exposed newborns with newborns of healthy pregnant women.

In the comparison between pre-conceptual and post-conceptual therapy initiation there was no significant difference with regard to fetal growth restriction ($p=0.058$). There is no increased risk of preterm birth neither in the overall study population nor in the comparison between the pre- and postconceptional therapy initiation ($p=0.061$). Compared with data from newborns born to healthy pregnant women at the time of delivery, the HIV-exposed newborns in the overall collective of this analysis are not significantly smaller.

In the context of international studies this analysis must be classified with caution due to heterogeneous definitions and approaches of previous studies.

In conclusion, the positive aspect of the almost complete elimination of mother-to-child HIV transmission through the use of antiretroviral therapy outweighs perceived pregnancy complications.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	HIV.....	2
1.1.1	Grundlagen.....	2
1.1.2	Pathogenese des HI-Virus.....	3
1.1.3	HIV-Infektion und Krankheitsverlauf.....	3
1.1.4	Klassifikation der HIV-Infektion.....	5
1.1.5	Übertragungswege.....	8
1.1.6	Epidemiologie.....	9
1.2	HIV in der Geburtshilfe.....	10
1.2.1	Entwicklung und aktuelle Empfehlungen.....	10
1.2.2	Medikamentöse Therapie.....	12
1.2.3	Management in der Behandlung einer HIV-positiven Schwangeren.....	14
1.3	Ultraschalldiagnostik.....	15
1.3.1	Sonographische Fetometrie.....	16
1.3.2	Fetale Wachstumsstörungen.....	17
1.3.3	Prinzipien der Dopplersonographie.....	19
1.3.4	Dopplersonographie in der Geburtshilfe.....	20
1.3.4.1	Arteria uterina.....	20
1.3.4.2	Arteria umbilicalis.....	22
1.3.4.3	Arteria cerebri media.....	23
1.3.4.4	Dopplerindices.....	25
2	Ziel der Arbeit	26
3	Material und Methoden	27
3.1	Studiendesign und Auswahl des Patientenkollektivs.....	27
3.2	Messdaten.....	28
3.3	Statistische Auswertung und verwendete Programme.....	30
4	Ergebnisse	31
4.1.1	Allgemeine Daten des Patientenkollektivs.....	31

4.1.2	Vergleich der HIV-positiven Schwangeren mit präkonzeptionellem und postkonzeptionellem Therapiebeginn	32
4.1.3	Allgemeine Merkmale der HAART-exponierten Neugeborenen	36
4.1.4	Biometrische Parameter der HIV-exponierten Feten	38
4.1.5	Geschlechtsspezifisches Datenkollektiv bezogen auf das Gestationsalter	42
4.1.6	Dopplersonographische Parameter der HIV-exponierten Feten.....	44
5	Diskussion	46
5.1	Vergleich der Wachstumsdaten der HIV-exponierten Neugeborenen mit Daten der INTERGROWTH-21 st Studie.....	52
5.2	Vergleich der Wachstumsdaten der HIV-exponierten Neugeborenen mit Daten der Deutschen Perinatalerhebung der Jahre 2007-2011	56
5.3	Limitation.....	59
5.4	Schlussfolgerung	59
6	Literaturverzeichnis	60

Abkürzungen

®	Handelsname
AIDS	(engl.) <i>acquired-immune-deficiency-syndrom</i> ; erworbenes Immunschwäche Syndrom
ART	antiretrovirale Therapie
AU	Abdomenumfang
BPD	biparietaler Kopfdurchmesser
cART	(engl.) <i>combined antiretroviral therapy</i> ; antiretrovirale Kombinationstherapie
cm	Zentimeter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FOD	frontookzipitaler Kopfdurchmesser
FL	Femurlänge
g	Gramm
HAART	(engl.) <i>highly activated antiretroviral therapy</i> ; hochaktive antiretrovirale Kombinationstherapie
HIV	(engl.) <i>human immunodeficiency virus</i> ; humanes Immundefizienz-Virus
IUGR	(engl.) <i>intrauterine growth restriction</i> ; intrauterine Wachstumsrestriktion
IQR	Interquartilsabstand
KU	Kopfumfang
mm	Millimeter
MoM	multiple of median
NNRTI	nicht nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor
NRTI	nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor
PI	(engl.) <i>Pulsatory Index</i> ; Pulsatilitätsindex
RI	(engl.) <i>Resistance Index</i> ; Widerstandsindex
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverse Transkriptase
sFlt-1	(engl.) soluble-FMS-like-tyrosine-kinase 1
SGA	(engl.) <i>small for gestational age</i>
SPSS	(engl.) <i>Statistical Package of the Social Science</i>
SSW	Schwangerschaftswoche
VL	Viruslast
WHO	(engl.) <i>World Health Organisation</i> ; Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Der HIV-Verlauf mit Darstellung der CD4+-Zellzahl und Viruslast ⁴⁷ ...	5
Abbildung 2 HIV-Neuinfektionen in Deutschland 2021	10
Abbildung 3 Dopplerkurve Arteria uterina mit postsystolischer Inzisierung ¹¹⁴	21
Abbildung 4 Dopplerkurve Arteria umbilicalis ¹¹⁴	23
Abbildung 5 Dopplerkurve der Arteria cerebri media ¹¹⁴	24
Abbildung 6 Recruitment mit Ausschlusskriterien dieser Studie	28
Abbildung 7 Vergleich der CD4+-Zellzahl (Zellen/ μ l) mit Medianwert und Interquartilsabstand (in Perzentile) bei Schwangerschaftsbeginn und Zeitpunkt der Entbindung (p=0,126) im präkonzeptionellen Kollektiv	36
Abbildung 8 Vergleich der CD4 ⁺ -Zellzahl (Zellen/ μ l) mit Medianwert und Interquartilsabstand (in Perzentile) bei Schwangerschaftsbeginn und Zeitpunkt der Entbindung (p=0,399) im postkonzeptionellen Kollektiv.....	36
Abbildung 9 Darstellung des Mittelwertes der Gewichte (in Gramm) zum Zeitpunkt des 1. und 2. Trimenons und zum Zeitpunkt der Geburt in den beiden Vergleichsgruppen	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Einteilung nach CDC-Klassifikation von 1993.....	6
Tabelle 2: CDC-Stadien von 2014 ⁴²	6
Tabelle 3: Einteilung der klinischen Symptome ⁴²	6
Tabelle 4: Darstellung des APGAR-Scores.....	30
Tabelle 5: Merkmale der HIV-positiven Schwangeren (n=69).....	31
Tabelle 6: Charakteristika in den Vergleichsgruppen prä- und postkonzeptioneller Therapiebeginn (n=69).....	33
Tabelle 7: Immunologische Parameter in den Vergleichsgruppen prä- und postkonzeptioneller Therapiebeginn (n=69).....	35
Tabelle 8: Charakteristika der HAART-exponierten Neugeborenen (n=69).....	37
Tabelle 9: Biometrische Daten	41
Tabelle 10: Darstellung der Geburtsparameter der HIV-exponierten männlichen Neugeborenen im Intervall 36.-41. SSW.....	42
Tabelle 11: Bezogen auf das Gestationsalter Mittelwert und Standardabweichung der HIV-exponierten männlichen Neugeborenen	43

Tabelle 12: Darstellung der Geburtsparameter der HIV-exponierten weiblichen Neugeborenen im Intervall 35.-41. SSW.....	43
Tabelle 13: Bezogen auf das Gestationsalter Mittelwert und Standardabweichung der HIV-exponierten weiblichen Neugeborenen.....	44
Tabelle 14: Dopplerwerte	45
Tabelle 15: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte des Geburtsgewichts (g) der HIV-exponierten männlichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv der INTERGROWTH-21 st	53
Tabelle 16: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte des Kopfumfangs (cm) der HIV-exponierten männlichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv der INTERGROWTH-21 st	54
Tabelle 17: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte der Körperlänge (cm) der HIV-exponierten männlichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv der INTERGROWTH-21 st	54
Tabelle 18: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte des Geburtsgewichts (g) der HIV-exponierten weiblichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv der INTERGROWTH-21 st	54
Tabelle 19: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte des Kopfumfangs (cm) der HIV-exponierten weiblichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv der INTERGROWTH-21 st	55
Tabelle 20: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte der Körperlänge (cm) der HIV-exponierten weiblichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv der INTERGROWTH-21 st	55
Tabelle 21: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte des Geburtsgewichts (g) der HIV-exponierten männlichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv von Voigt et al. ¹²¹	56
Tabelle 22: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte des Kopfumfangs (cm) der HIV-exponierten männlichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv von Voigt et al. ¹²¹	57
Tabelle 23: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte der Körperlänge (cm) der HIV-exponierten männlichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv von Voigt et al. ¹²¹	57

Tabelle 24: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte des Geburtsgewichts (g) der HIV-exponierten weiblichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv von Voigt et al. ¹²¹	57
Tabelle 25: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte des Kopfumfangs (cm) der HIV-exponierten weiblichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv von Voigt et al. ¹²¹	58
Tabelle 26: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte der Körperlänge (cm) der HIV-exponierten weiblichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv von Voigt et al. ¹²¹	58

1 Einleitung

Mit der Einführung der antiretroviralen Therapie (ART) Mitte der 1990er Jahre für HIV-infizierte Schwangere sank das Risiko einer Mutter-zu-Kind-Übertragung von 20-25% auf weniger als 1%¹. Die Therapieregime basieren auf einer Hemmung der viruseigenen Enzyme und hierdurch der Unterbrechung des viruseigenen Replikationszyklus. Damit kann ein funktionierendes Immunsystem der Infizierten aufrechterhalten werden, und die Wahrscheinlichkeit einer von der Mutter ausgehenden kindlichen Infektion während der Schwangerschaft und während der Geburt sinkt.

Aufgrund von zwei Indikationen ist aktuell die prophylaktische Gabe einer kombinierten ART, empfohlen als Dreifachkombination, während der Schwangerschaft Bestandteil der Leitlinien². Die erste Indikation ist maternal, um das Fortschreiten einer bestehenden HIV-Infektion zu verhindern und um eine symptomatische HIV-Infektion zu therapieren. Die zweite Indikation ist fetomaternal, um das Risiko einer Mutter-zu-Kind-Übertragung zu verringern.

Durch den Einsatz einer medikamentösen Therapie wird jedoch unweigerlich der Fet in Utero potentiellen metabolisch-toxischen Medikamenten ausgesetzt. Studien zu den Schwangerschaftsverläufen und kindlichen Langzeitfolgen liefern unterschiedliche Ergebnisse. Verglichen mit der gesunden Normalbevölkerung wurde eine höhere Rate an Frühgeburten, definiert als Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche (SSW), eine höhere Rate an geringerem Geburtsgewicht, definiert weniger als 2500g, und ein erhöhtes Risiko für Fehl- und Todgeburten in Abhängigkeit von der antiretroviralen Therapie beobachtet³⁻⁹. Die in der Therapie häufig eingesetzten Proteaseinhibitoren wurden in einigen europäischen Studien als potentieller Verursacher des erhöhten Risikos einer Frühgeburtlichkeit detektiert¹⁰⁻¹². Die Datenlage ist jedoch inhomogen, und es existieren mehrere Studien, zum Beispiel aus den Vereinigten Staaten von Amerika und Lateinamerika, die diese Ergebnisse nicht bestätigen konnten¹³⁻¹⁶.

Ebenso ist der aktuelle Kenntnisstand in Bezug auf das am häufigsten in der Schwangerschaft verwendete Medikament Zidovudin, ein nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor (NRTI), bezüglich mitochondrialer Toxizität und daraus folgender Myopathie in kardialen, zerebralen und skelettalen Muskelzellen nicht

eindeutig¹⁷⁻²⁰. Generell gilt, dass keines der Medikamente als unbedenklich für den therapeutischen Einsatz in der Schwangerschaft eingestuft wird, und der Einsatz daher grundsätzlich einer Nutzen-Risiko-Abwägung obliegt.

In den nachfolgenden Kapiteln sollen zunächst die Grundlagen des HI-Virus, das Management von schwangeren Patientinnen mit einer HIV-Infektion und inhaltliche Aspekte der Ultraschalldiagnostik in der Geburtshilfe erläutert werden.

1.1 HIV

1.1.1 Grundlagen

Es wird davon ausgegangen, dass das erworbene Immunschwächesyndrom (AIDS, engl. *Acquired Immune Deficiency Syndrome*) in Westafrika in 1920 durch die Übertragung von natürlich vorkommenden Affen-Immundefizienzviren (SIV) auf den Menschen entstanden ist^{21,22,23}.

AIDS ist eine Folge aus der chronisch persistierenden, irreversiblen Infektion mit dem humanen Immunschwächevirus (Humanes Immundefizienzvirus; HIV). Der früheste laborchemische Nachweis der ersten humanen HIV-1 Infektion erfolgte 1959 aus einer Serumprobe aus Westafrika. Letztendlich wurde aber erst nach einer Häufung von ungeklärten Todesfällen bei jungen, zuvor gesunden homosexuellen Männern Anfang der 1980er Jahre vom *Center for Disease Control* AIDS formal in den Vereinigten Staaten von Amerika als eigenständige Krankheit anerkannt und es gelang mittels serologischer und virologischer Testverfahren die Differenzierung des T-lymphotropen Retrovirus^{24,25}. Als Auslöser des Syndroms beschrieben 1983 sowohl Gallo et al. als auch Barré-Sinoussi et al. erstmals ihre Forschungsergebnisse über das HTLV-III (Humanes T-lymphotropes Virus) und den kausalen Zusammenhang zu AIDS^{26,27}. Mittlerweile konnten zwei Stämme des HI-Virus differenziert werden. HIV-1, vorherrschend in Zentral- und Ostafrika, Europa und USA und Verursacher der Pandemie, sowie HIV-2, das bisher nur in einigen Teilen von Westafrika vorkommt^{28,29}. Eine Infektion mit HIV-2 ist im Gegensatz zu HIV-1 seltener und in den meisten Fällen weniger pathogen³⁰.

1.1.2 Pathogenese des HI-Virus

Innerhalb der Familie der Retroviren gehört das HI-Virus zur Gattung der Lentiviren. Als Lentiviren bezeichnet man Einzel-Strang-RNA-Viren, die die Fähigkeit besitzen, Erbinformation nach Eintritt in die Wirtszelle in eine komplementäre doppelsträngige DNA-Kopie zu synthetisieren.

Das HI-Virus repliziert sich vor allen in CD4⁺-rezeptortragenden Zellen. Dazu gehören unter anderen circa 60% der T-Lymphozyten, Makrophagen und Monozyten^{31,32}. Für den Viruseintritt in die Zelle ist das Glykoprotein CD4⁺ bereits 1984 als primär notwendigen Rezeptor entdeckt worden^{33,34}.

Strukturell gesehen enthalten die HI-Viruspartikel je zwei RNA-Einzelstränge und werden von einem Core-Protein (p24) und einer Lipidproteinhülle (gp120, gp41) umgeben. Im Wirtsgenom enthalten sind die drei kodierenden Gene „*group antigen*“, „*envelope*“ und „*polymerase*“. Die für die Virusreplikation erforderlichen Enzyme Reverse Transkriptase, Integrase und Protease werden von dem Gen „*polymerase*“ kodiert³⁵. Mit Hilfe von den Ko-Rezeptoren CCR5, für Monozyten und Makrophagen, oder CXCR4, für T-Lymphozyten, kann gp120 an die CD4⁺-Zellen binden und es kommt zur Fusion der viralen Lipidproteinhülle mit der Zellmembran der Zielzelle und damit zur Freisetzung der Virus-RNA (engl. *uncoating*). Durch die viruseigene Reverse Transkriptase, einer RNA-abhängigen DNA-Polymerase, kommt es im Zytosol der Wirtszelle zur Umschreibung in eine doppelsträngige DNA. Die Integration der proviralen DNA in das Wirtsgenom erfolgt erst bei Aktivierung der CD4⁺-Zelle in Folge einer opportunistischen Infektion mit Hilfe der Integrase. Danach kann das Virus nicht mehr durch die körpereigene Abwehr erreicht werden. Die Protease, ein weiteres Schlüsselenzym, ist verantwortlich für die Virusneubildung. Durch spezifisches Herausschneiden von Strukturproteinen entstehen funktionell infektiöse Viren. Die virusspezifischen Enzyme, vor allen die Reverse Transkriptase und Protease, bieten Angriffspunkte für die antiretrovirale Therapie.

1.1.3 HIV-Infektion und Krankheitsverlauf

Weltweit gehört die AIDS Erkrankung zu der dritthäufigsten infektionsbedingten Todesursache³⁶. Das Ausmaß der Erkrankung hängt stark von der immun-destruktiven Virusreplikation ab. Geschädigt werden vor allem das lymphatische

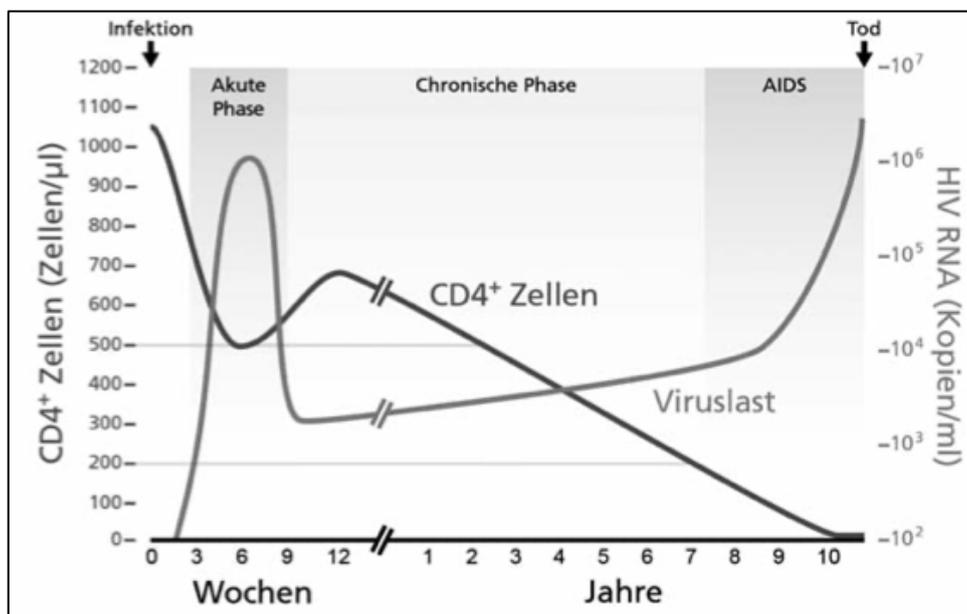
Gewebe und das hämatopoetische System. Durch die voranschreitende Schädigung versagt die zelluläre Immunantwort und es wird die Entstehung von opportunistischen Erkrankungen begünstigt. Dabei kann der Verlauf einer HIV-Erkrankung in drei Phasen eingeteilt werden. Bei einer Neuinfektion mit HIV treten nach einer kurzen Inkubationszeit von Tagen bis wenigen Wochen erste unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen, Fieber, Lymphknotenschwellungen und Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes auf. Es kommt in Folge der Infektion laborchemisch zu einem schnellen Anstieg der Viruslast mit gleichzeitiger Reduktion der CD4⁺-T-Lymphozyten^{37,38}. Diagnostisch kann das HIV-Antigen in dieser Phase bereits nach zwei Wochen im Serum nachgewiesen werden und verschwindet mit der Bildung von Anti-HIV-IgG nach zwei bis vier Monaten. Diese akute Phase bleibt häufig bei den Infizierten unerkannt und durch die Aktivierung des Immunsystems verschwinden nach diesem Zeitintervall die körperlichen Symptome, die Viruslast sinkt auf ein niedriges Niveau ab und es kommt zu einem erneuten Anstieg der CD4⁺-Zellzahl im Blut^{39,40}. In einigen Fällen kann diese Phase auch asymptomatisch verlaufen und die Infektion mit HIV wird als solches nicht vom Infizierten wahrgenommen^{37,41}.

Auf die akute Phase der HIV-Infektion folgt eine weitestgehend klinisch symptomfreie Latenzphase, die im Mittel ca. 8 bis 10 Jahre andauern kann. In der Latenzphase kommt es aufgrund der gestörten Immunabwehr, durch sukzessive Abnahme der CD4⁺-T-Lymphozyten und stetigen Anstieg der Viruslast zum Auftreten von Krankheitssymptomen und Erkrankungen, die zwar nicht als AIDS-definierende Erkrankungen bezeichnet werden, jedoch der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen ist. Dazu zählen Symptome wie Appetit- und Gewichtsverlust, chronische Diarrhoen ohne Erregernachweis, oraler Mundsoor, Fieber ohne erkennbare Ursache, Herpes zoster mit Befall mehrerer Dermatome oder auch periphere Neuropathien³⁸.

In der letzten Phase der HIV-Infektion, auch bezeichnet als das AIDS-Stadium, werden die Erkrankungen zusammengefasst, die Ausdruck eines schweren Immundefektes sind. Dabei führen unbehandelte Infektionen mit opportunistischen Erregern zu letal verlaufenden Krankheiten. Das Risiko einer AIDS-definierenden Erkrankung steigt mit dem Abfall der CD4⁺-Zellen unter einen kritischen Wert von $<200/\mu\text{l}$ ⁴². Relevant ist in diesem Zusammenhang, um den Krankheitsprogress einschätzen zu können, die zeitliche Dynamik des Abfalls der CD4⁺-Zellzahl. Ein

hohes Risiko für eine rasche Krankheitsprogression ist ein Abfall $CD4^+$ -Zellzahl von $>100/\mu l$ innerhalb von 6 Monaten. Ein niedriges Risiko ist ein Abfall von $<20/\mu l$ pro Jahr⁴³. Zu den Infektionen von opportunistischen Erregern zählen rezidivierende bakterielle Pneumonien oder die Pneumonie mit Keimnachweis des *Pneumocystis carinii* Pilzes⁴⁴, Candidosen der Atem- oder Verdauungsorgane oder durch *Toxoplasma gondii* entstehende zerebrale Abszessbildung. Im AIDS-Stadium, dem Endstadium einer HIV-Infektion, steigt ebenfalls die Inzidenz für die Entstehung von malignen Erkrankungen, wie Kaposi-Sarkome, Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zell-Reihe oder HPV-assoziierte Zervix- oder Analkarzinome^{45,46}.

Abbildung 1 Der HIV-Verlauf mit Darstellung der $CD4^+$ -Zellzahl und Viruslast⁴⁷



1.1.4 Klassifikation der HIV-Infektion

Das amerikanische *Center for Disease Control and Prevention* hat 1993 die drei Stadien einer HIV-Infektion anhand von klinischen Symptomen und dem laborchemischen Parameter der $CD4^+$ -Zellzahl zusammengefasst (siehe Tabelle 1 und 3). Das Stadium A entspricht dem asymptomatischen oder unspezifisch symptomarmen Stadium. Im Stadium B werden, im Unterschied zu Stadium C, Erkrankungen zusammengefasst, die auf der gestörten Immunabwehr basierend gehäuft auftreten, aber nicht als AIDS-definierende Erkrankungen bezeichnet werden. Im Krankheitsstadium C werden alle Erkrankungen differenziert, die mit

einem schweren Immundefekt einhergehen und somit als AIDS-definierende Erkrankungen zusammengefasst werden.

Tabelle 1: Die Einteilung nach CDC-Klassifikation von 1993

Eine Einteilung der HIV-Infektion erfolgt gemäß der drei klinischen Kategorien und der CD4⁺-Zellzahl⁴²

		Klinik		
Laborkategorien	CD4 ⁺ -Zellzahl (/µl)	Stadium A	Stadium B	Stadium C
1	>500	A 1	B 1	C 1
2	200 – 499	A 2	B 2	C 2
3	<200	A 3	B 3	C 3

Die Stadien wurden 2014 revidiert und es erfolgt die Stadieneinteilung nach der absoluten oder relativen CD4⁺-Zellzahl in Abhängigkeit vom Erkrankungszeitraum (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: CDC-Stadien von 2014⁴²

		Alter <1 Jahr	1-5 Jahre	≥6 Jahre
CD4 ⁺ -Zellzahl	1	≥1500/µl ≥34%	≥1000/µl ≥30%	≥500/µl ≥26%
	2	750 – 1499/µl 26 – 33%	500 – 999/µl 22 – 29%	200 – 499/µl 14 – 25%
	3	<750/µl <26%	<500/µl <22%	<200/µl <14%

Tabelle 3: Einteilung der klinischen Symptome⁴²

Die klinischen Symptome werden ebenfalls in drei Kategorien zusammengefasst.

Kategorie A

- Akute (primäre) HIV-Infektion
- Asymptomatische HIV-Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie

Kategorie B

Definiert als Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind und kausale Folge der gestörten zellulären Immunabwehr.

- Bazilläre Angiomatose
- Entzündungen des kleinen Beckens
- Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber $> 38,5^{\circ}\text{C}$ oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhoe
- Listeriose
- Orale Haarleukoplakie
- Oropharyngeale Candidose
- Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder schlecht therapierbar ist
- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
- Periphere Neuropathie

Kategorie C

Die Erkrankungen dieser Kategorie gehen mit einem schweren Defekt der Immunabwehr einher und werden als AIDS-definierende Erkrankungen bezeichnet.

- Mykosen
 - Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen, Ösophagus
- Virale Infektionen
 - CMV-Infektionen (generalisiert)
 - Chronische Herpes simplex-Infektionen (Ulzera ≥ 1 Monat)
 - Herpes-Bronchitis, -Pneumonie, -Ösophagitis
- Bakterielle Infektionen
 - Rezidivierende bakterielle Pneumonien (≥ 2 innerhalb eines Jahres)
 - Rezidivierende Salmonellen-Septikämie
 - Tuberkulose
 - Mycobacterium avium complex oder Mycobacterium kansasii
- Parasiten Infektionen
 - Zerebrale Toxoplasmose
- Mykosen
 - Pneumocystis-carinii Pneumonie
 - Kryptokokkose (extrapulmonal)
 - Chronisch intestinale Kryptosporidiose
 - Histoplasmose (disseminiert oder extrapulmonal)

-
- Ösophageale Candidose
 - Tumore
 - Lymphome (immunoblastisches, Burkitt- oder primär zerebrales Lymphom)
 - Invasives Zervixkarzinom
 - Kaposi-Sarkom
 - Progressive multifokale Leukenzephalopathie
 - Wasting-Syndrom
-

1.1.5 Übertragungswege

Durch sexuellen und parenteralen Kontakt mit virushaltigen Körperflüssigkeiten wie Blut, Sperma, Darm-, Vaginalsekret und Muttermilch kann das Virus übertragen werden. Dabei ist der häufigste Übertragungsweg in den Industrienationen der ungeschützte, homosexuelle Geschlechtsverkehr zwischen Infizierten und Gesunden. In den afrikanischen Ländern ist es der heterosexuelle Geschlechtsverkehr. Begünstigend für die Übertragung sind hohe Viruskonzentrationen in Genitalsekreten und Blut. Diese bestehen vor allen nach Primärinfektion mit HIV oder bei einem bereits fortgeschrittenen Immundefekt im Endstadium der Erkrankung.

Ebenso gilt ein hohes Übertragungsrisiko, wenn durch sexuell übertragbare Erkrankungen wie Syphilis und Gonorrhoe sowie durch Herpes- oder Chlamydieninfektionen die physiologische Haut- und Schleimhautbarriere durch lokal-erosive Veränderungen unterbrochen ist⁴⁸. Dabei steht die Wahrscheinlichkeit einer Ansteckung im direkten Zusammenhang mit der Höhe der Viruslast^{49,50}. Weitere Hauptrisiken für eine Übertragung sind die gemeinsame Benutzung von Spritzenutensilien bei intravenösen Drogenabusus und im Rahmen einer Schwangerschaft die vertikale Übertragung von einer HIV-infizierten Mutter auf den Fet. Dabei kann die HIV-Übertragung sowohl intrauterin als auch peri- und postnatal erfolgen. Auf dieses Thema wird in Kapitel 1.2 genauer eingegangen.

Weniger bedeutsam ist in Deutschland das Risiko einer HIV-Übertragung ausgehend von kontaminierten Blutkonserven⁵¹, denn seit 1985 werden Blutkonserven und Blutprodukte auf HIV-1 Antikörper getestet. Ebenfalls werden zusätzlich Risikogruppen, wie Drogenabhängige oder Einwanderer aus Endemiegebieten von der Blutspende ausgeschlossen. Das Risiko einer Infektion

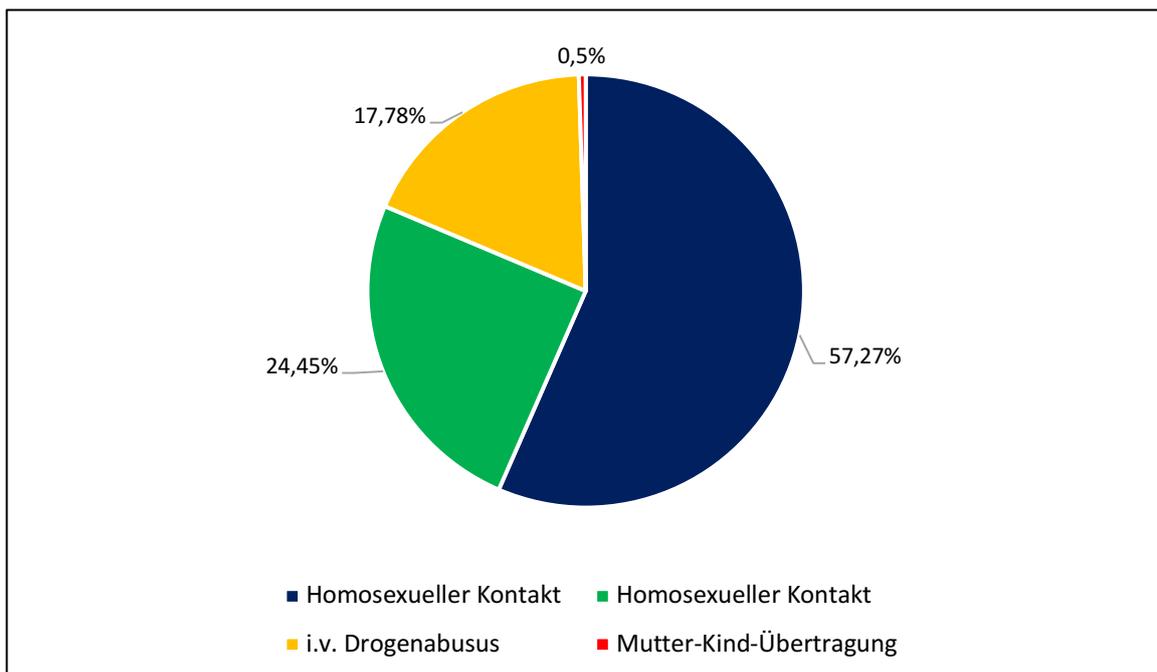
durch Bluttransfusion liegt im Mittel zwischen 0,001% in Industrieländern und 0,7% in Entwicklungsländern⁵².

Ein sehr geringes Infektionsrisiko (ca. 0,3%) stellt die akzidentielle Nadelstichverletzung im beruflichen medizinischen Alltag mit kontaminierten scharfen Instrumenten wie Kanülen oder Skalpellen dar. Jedoch korreliert die Übertragungswahrscheinlichkeit in diesem Zusammenhang mit der Höhe der Viruslast des Indexpatienten. Es wird daher nach beruflicher Exposition mit einem HIV-infizierten Patienten ein HIV-Antikörpersuchtest und bei relevantem Übertragungsrisiko eine medikamentöse Postexpositionsprophylaxe empfohlen⁵³.

1.1.6 Epidemiologie

Laut Statistiken der *UNAIDS* waren 2021 schätzungsweise 38,4 Millionen Menschen weltweit mit HIV infiziert. Darunter waren 19,8 Millionen Frauen und 1,7 Millionen Kinder unter 15 Jahren⁵⁴. Die Zahl der Neuinfektionen lag weltweit bei etwa 1,5 Millionen, davon 150.000 Kinder unter 15 Jahren. Dabei ist Afrika das Land mit der größten Zahl von HIV-Infizierten.

Nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes leben Ende 2021 in Deutschland 90.800 Menschen mit HIV. Unter den Betroffenen sind etwa 18.100 Frauen⁵⁵. Insgesamt liegt die Zahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland bei etwa 1.800. Davon betroffen sind homosexuelle Männer (57,27%), gefolgt von Menschen, deren HIV-Infektion über heterosexuelle Kontakte übertragen wurde (24,45%) und über die gemeinsame Benutzung von Spritzen bei intravenösem Drogengebrauch (17,78%). Weniger als 10 Neugeborene (0,5%) wurde durch eine Mutter-Kind-Transmission infiziert.

Abbildung 2 HIV-Neuinfektionen in Deutschland 2021

1.2 HIV in der Geburtshilfe

1.2.1 Entwicklung und aktuelle Empfehlungen

Die vertikale Übertragung der HIV-Infektion einer erkrankten Mutter auf ihr Kind gilt als die häufigste Ursache aller kindlichen HIV-Infektionen⁵⁴. Dabei korreliert das Übertragungsrisiko mit der Viruslast und der medikamentösen Behandlungsdauer der Mutter⁵⁶. Besonders peri- und intrapartal besteht ein ca. 75%-iges Risiko einer Transmission bei einer HIV-positiven Schwangeren mit einer hohen Viruslast⁵⁷. Ungefähr 10% der Transmissionen finden vor dem dritten Trimenon statt und es besteht ein ca. 10-15% Risiko die Infektion durch Stillen zu übertragen.

Durch einen effektiven medikamentösen Therapieeinsatz, Optimierung von Behandlungen sowie Geburtsmodi und Minimierung von Risikofaktoren für eine Frühgeburtlichkeit, wie einen vorzeitigen Blasensprung und eine Chorionamnionitis, ist die Rate von Neuinfektionen seit Mitte der 1990er Jahre in Europa von 20-25% auf aktuell weniger als 1% gesunken⁵⁸⁻⁶⁰. Daher ist die Testung auf HIV-Antikörper zu Beginn der Schwangerschaft seit 2007 in den deutschen Mutterschaftsrichtlinien festgelegt^{61,62}.

Größter Erfolg der Transmissionsprophylaxe war die medikamentöse Einführung von Azidothymidin, auch genannt Zidovudin, für Schwangere und deren

Neugeborene im Jahr 1994. In der nordamerikanischen Studie von 1994 konnte Conor et al. erstmals mit der Kombination aus präpartal begonnener antiretroviraler Medikation für die Schwangere, postnataler Expositionsprophylaxe des Neugeborenen für 6 Wochen und primären Abstillen eine Minimierung der Neuinfektionen von 25,5% auf 8,3% erreichen⁶³.

Die Durchführung der primären, möglichst blutarmen Sectio caesarea nach Misgav-Ladach ab der 37+0. SSW wurde als ein weiterer immenser Erfolg zur Risikominimierung verzeichnet und galt lange als allgemeine Empfehlung. Dazu veröffentlichte Studien aus dem Jahr 1999 belegen hierzu die nahezu Halbierung des Transmissionsrisikos^{64,65}. Jedoch hat die Durchführung eines Kaiserschnittes grundsätzlich eine höhere Komplikationsrate als eine vaginale Entbindung⁶⁶. In diesem Zusammenhang konnte statistisch bewiesen werden, dass das Übertragungsrisiko bei einer HIV-positiven Schwangeren mit geringer oder unter der Nachweisgrenze liegender Viruslast bei einer vaginalen Entbindung im Vergleich zur Durchführung eines Kaiserschnittes nicht signifikant erhöht ist^{59,67-69}. Um ein standardisiertes Vorgehen und optimale Betreuung einer HIV-positiven Schwangeren zu gewährleisten, existiert die „Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen“². Seit 2011 wird gemäß dieser Leitlinie die vaginale Entbindung unter folgenden Voraussetzungen empfohlen:

- Die Schwangere erhält eine kombinierte antiretrovirale Therapie
- Zum Zeitpunkt der Entbindung bzw. zum nahen Ende der Schwangerschaft liegt die HI-Viruslast unter 50 Kopien/ml
- Am Ort der Entbindung liegt eine hohe fachliche Kompetenz von Seiten der Geburtshelfer und Pädiater vor
- Es liegen keine Kriterien für eine Risikoschwangerschaft vor (Mehrlingsschwangerschaft, früher vorzeitiger Blasensprung, Frühgeburtlichkeit, Co-Infektion der Mutter)
- Logistische Aspekte in Bezug auf die Geburtsklinik sind vor der Entbindung geklärt worden

Wenn aufgrund der niedrigen Viruslast der Mutter ein niedriges Transmissionsrisiko vorliegt, kann auf eine intrapartale Expositionsprophylaxe verzichtet werden. Eine postpartale Expositionsprophylaxe des Neugeborenen mit Zidovudin oral für zwei

Wochen wird jedoch empfohlen². Im Fall einer hohen Viruslast (>50 Kopien/ml) in der 36. SSW, bei einer therapienaiven Schwangeren oder unbekannter HIV-RNA, sollte die primäre Sectio caesarea ab der 37. SSW mit Gabe von intra- und postpartaler Expositionsprophylaxe durchgeführt werden.

Als letztes Kriterium der Risikominimierung wird in westlichen Industrieländern der absolute Stillverzicht empfohlen⁷⁰. Denn im Vergleich zu ungestillten Neugeborenen HIV-positiver Mütter, werden gestillte doppelt so häufig vertikal infiziert⁷¹⁻⁷⁴. In Ländern, in denen jedoch aus hygienischer, monetärer und/oder sozialer Sicht eine exklusive Ernährung mit Säuglingsnahrung nicht möglich ist, empfiehlt die *World Health Organisation* (WHO) die exklusive Brustmilchernährung für 6 Monate⁷⁰.

Zusammengefasst steht die Transmissionsprophylaxe auf 4 Säulen.

- Medikamentöse Therapie der HIV-infizierten Schwangeren
- Angepasster Geburtsmodus, abhängig von der aktuellen Viruslast
- Postexpositionsprophylaxe des Neugeborenen
- Stillverzicht (absolut/eingeschränkt)

1.2.2 Medikamentöse Therapie

Seit 2013 empfiehlt die WHO, dass alle HIV-infizierten Schwangeren und stillenden Frauen, unabhängig vom HIV-Immunistatus, eine Kombinationstherapie für die Dauer der Schwangerschaft und Stillzeit erhalten sollen. Seit 2016 wird die Einnahme einer Kombinationstherapie lebenslang empfohlen⁷⁵. Ziel ist die maximale Reduktion der Virusreplikation der Mutter und die Verhinderung einer Transmission bei möglichst guter Verträglichkeit für Mutter und Kind. Als Therapieregime wird eine Kombination aus Wirkstoffklassen empfohlen, die spezifisch den Replikationszyklus des HI-Virus hemmen. Alle Wirkstoffklassen, die zusammengefasst als hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART, *engl. highly activated antiretroviral therapy*) bezeichnet wird, greifen durch Hemmung der Schlüsselenzyme in den HIV-Replikationszyklus ein, haben aber keinen Einfluss auf die inaktive Form des Virus. Daher ist eine vollständige Eradikation des Virus nicht möglich⁷⁶. Der Haupteffekt der vorhandenen Medikamente liegt somit auf der Suppression der Virusreplikation unter der Nachweisgrenze und Wiederherstellung, beziehungsweise Erhaltung eines funktionierenden Immunsystems. Zur Verfügung stehen nukleosidische und nukleotidische Reverse Transkriptase Inhibitoren

(NRTI), nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI), Proteaseinhibitoren (PI) oder Integraseinhibitoren.

NRTIs haben als gemeinsamen Angriffspunkt die Hemmung der viralen Reversen Transkriptase. Dabei inhibiert die Gruppe der NRTIs kompetitiv dieses Enzym und induziert den Kettenabbruch der Wirts-DNA, da keine beständigen Phosphodiesterasebrücken zur Dopplerstrangstabilisierung ausgebildet werden können. NRTIs waren mit Azidothymidin/Zidovudin die ersten Medikamente, die im Jahr 1987 zur Therapie von HIV zugelassen wurden.

Die Gruppe der NNRTIs, seit 1997 in Europa zugelassen, binden im Gegensatz zu den NRTIs direkt und nicht-kompetitiv an die Reverse Transkriptase und führen über eine Komplexbildung zu einer Blockierung der Nukleosidbindungsstelle. Dadurch wird das Enzym in einem inaktiven Zustand fixiert.

Die PIs hemmen die Aufspaltung eines Polyproteins in funktionsfähige virale Untereinheiten. Integraseinhibitoren sind für die Hemmung der Integration viraler DNA in die Wirts-DNA verantwortlich⁷⁷.

Der Einsatz von antiretroviralen Medikamenten in der Schwangerschaft obliegt der Nutzen-Risiko-Abwägung für den Feten. Grundsätzlich stehen alle antiretroviralen Medikamente in der Schwangerschaft zur Verfügung. Entsprechend der aktuellen Leitlinien der deutsch-österreichischen Gesellschaft für AIDS wird im Folgenden das Standardregime für eine HIV-infizierte Schwangere erläutert².

Bei Erstdiagnose der HIV-Infektion in der Schwangerschaft soll der Beginn der Kombinationstherapie möglichst nach abgeschlossener Organogenese, nach der 13+0. SSW, erfolgen. Das Standardregime als Initialtherapie beinhaltet 2 NRTI's mit einem NNRTI, einem PI oder einem Integraseinhibitor². Vor dem Beginn werden eine Resistenztestung und Subtypisierung empfohlen. Falls keine mütterliche Behandlungsindikation besteht und die Viruslast bei <100.000 Viruskopien/ml liegt, soll spätestens mit Beginn des 2. Trimenons eine antiretrovirale Therapie initiiert werden. Eine bereits vor der Schwangerschaft etablierte Therapie soll unter Umständen nicht unterbrochen werden. Jedoch soll darauf geachtet werden, dass die Schwangere eine Medikation erhält, über deren Wirkstoffe die Datenlage in Bezug auf das exponierte Kind weitestgehend bekannt ist.

1.2.3 Management in der Behandlung einer HIV-positiven Schwangeren

Die Leitlinien der deutsch-österreichischen AIDS-Gesellschaft enthalten Empfehlungen zur Betreuung einer HIV-positiven Schwangeren. Das Therapiemonitoring erfolgt anhand der laborchemischen Kontrolle der CD4⁺-Zellzahl und der Viruslast alle zwei Monate und obligat zwischen der 33.-36. Schwangerschaftswoche, um den späteren Geburtsmodus festzulegen. Da das Transmissionsrisiko und das Risiko einer Frühgeburtlichkeit bei Vorliegen einer vaginalen bakteriellen Infektion und in Folge dessen das Risiko einer gestörten Barrierefunktion der Schleimhaut erhöht ist, wird die regelmäßige Abstrichentnahme mit Anlage einer mikrobiologischen Kultur und die Diagnostik bezüglich sexuell-übertragbarer Infektionen empfohlen. Da das Risiko einer HPV-assoziierten Dysplasie, ausgehend von den Hochrisikosubtypen 16 und 19, bei HIV-positiven Frauen erhöht ist, wird eine regelmäßige zytologische und kolposkopische Kontrolle auf vulväre, vaginale oder zervikale Dysplasien empfohlen⁷⁸. Weiterhin sollten Laboruntersuchungen mit Bestimmung des Hämoglobinwertes veranlasst werden, um eine mögliche Anämie auszuschließen, genauso wie die Parameter der Leber- und Nierenfunktion. Denn vor allem beim Einsatz von Nevirapin, einem nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitor, wird eine erhöhte Hepato-/Nephrotoxizität beschrieben⁷⁹. Hinsichtlich des erhöhten Risikos fetaler Fehlbildungen beim Einsatz von antiretroviralen Medikamenten, wird die Ultraschalldiagnostik im ersten, zweiten und dritten Trimenon empfohlen.

Die Datenlage beim Einsatz einer HAART in der Schwangerschaft und die Auswirkungen auf den Feten ist bis heute unzureichend und heterogen. Ein erhöhtes Risiko in Bezug auf fetale Wachstumsrestriktion und niedrige Geburtsgewichte wird beschrieben. Ob aber der Einsatz der Kombinationstherapie oder die Grunderkrankung HIV dafür ursächlich sind ist noch ungeklärt. In einigen Studien wird der Einsatz von Proteaseinhibitoren in der Therapie häufig als der ausschlaggebende Risikofaktor für die Wachstumsrestriktion beschrieben^{16,80-82}. Als mögliche Ursache der Wachstumsrestriktion konnte in einem In-Vitro Experiment bei schwangeren Mäusen eine durch Proteaseinhibitoren verursachte verminderte Progesteronproduktion in den Trophoblasten differenziert werden^{83,84}. Auch in Zusammenhang mit dem Einnahmebeginn der Kombinationstherapie, im Sinne einer vor der Schwangerschaft bereits begonnenen Therapie im Vergleich zu

einer erst mit der Schwangerschaft initiierten und dem negativen Effekt in Bezug auf Frühgeburtlichkeit, intrauterine Wachstumsrestriktion oder niedrige Geburtsgewichte gibt es kontroverse Studienergebnisse. Nach Snijdewind et al. ist das Risiko für ein SGA (engl. *small for gestational age*) bei präkonzeptionellen Therapiebeginn im Vergleich zum postkonzeptionellen Beginn erhöht. Vor allem beim Einsatz von Proteaseinhibitoren präkonzeptionell scheint das Risiko für einen SGA-Feten am größten zu sein⁶. Diese Feststellung wird ebenfalls durch die Studienergebnisse von Machado et al. belegt. In dieser prospektiven Studie wurde ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht beim präkonzeptionellen Einsatz einer HAART beobachtet⁸⁵.

1.3 Ultraschalldiagnostik

Zur Beobachtung des fetalen Wachstums und der intrauterinen Entwicklung stellen Ultraschalluntersuchungen in der Pränataldiagnostik einen grundsätzlichen Pfeiler dar. Dieses nichtinvasive Verfahren kann ohne Strahlenbelastung für den Patienten oder den Untersucher Schnittbilder des Körpers erzeugen. Dabei können Weichteile und Flüssigkeiten in Echtzeit (*Real-Time-Verfahren*) beurteilt werden.

Meilenstein der Ultraschalltechnik war die Entdeckung des piezoelektrischen Effektes der Geschwister Curie im Jahr 1880. Dabei kommt es bei bestimmten Kristallen wie Quarz, Lithium oder Turmalin durch Druckausübung und Verformung zur Ladungsverschiebung innerhalb des Kristalls und dabei gleichzeitig zur Entstehung eines elektrischen Potentials (sog. piezoelektrischer Effekt). Umgekehrt ist der Effekt ebenfalls produzierbar. Durch Anlegen einer elektrischen Ladung kann eine Deformierung des Kristalls bewirkt werden (sog. reziproker piezoelektrischer Effekt).

In der medizinischen Sonographie sind im Schallkopf zahlreiche Piezokristalle, die sich durch eine angelegte Wechselspannung ausdehnen und wieder zusammenziehen. Die dadurch entstehenden mechanischen Schwingungen, die Schallwellen, können dann in das menschliche Gewebe ausgesendet werden. An internen Gewebegrenzflächen erfolgt nach Energieverlust durch Absorption und Impedanz die Reflexion der Schallwellen (sog. Echos). Das zurückkommende Echo verformt nach Erreichen der Kristalle diese erneut und es entsteht eine Spannung an der Oberfläche der Kristalle. Diese Spannung wird in ein elektrisches Signal

umgewandelt und kann auf einem Bildschirm sichtbar gemacht werden. Ein weiterer Faktor in Bezug auf Eindringtiefe und Auflösungsvermögen bei der Untersuchung ist die gewählte Frequenz. Wählt man hohe Frequenzen, erzielt man eine höhere Auflösung auf Kosten einer geringeren Eindringtiefe. Umgekehrtes gilt für niedrigere ausgewählte Frequenzen.

Es gibt unterschiedliche Abbildungsverfahren der Echos.

Die erste angewandte bildgebende Darstellungsform war das sogenannte A-Mode-Verfahren (*Amplitude-scan*). Dabei wird das empfangende Echo nach Eindringtiefe und Echostärke in einem Diagramm aufgetragen. Je höher der Ausschlag, desto echogener das Gewebe.

Beim zweiten Verfahren, dem B-Mode-Verfahren (engl. *Brightness-scan*), werden die Amplituden nicht als Ausschläge, sondern als Lichtpunkte auf einem Monitor dargestellt. Proportional zur Intensität des elektrischen Signals wird der Lichtpunkt intensiver und die Summe aller Punkte ergibt in unterschiedlichen Intensitäten des Lichtes eine zweidimensionale Abbildung des Gewebes. Anhand des 2D-Schnittbildes können mithilfe mehrere parallel zusammengelegter Schnittbilder auch 3D- oder 4D-Bilder entstehen.

Beim letzten Verfahren, dem M-Mode (engl. *Motion-Mode*), werden Bewegungsabläufe im Gewebe in ihrem zeitlichen Verhalten sichtbar gemacht.

1.3.1 Sonographische Fetometrie

Die sonographische Fetometrie ist die Grundlage für die Bestimmung des fetalen Schätzwichtes⁸⁶. Fetales Wachstum bedeutet eine Zunahme an Größe und Gewicht. Um ein präpartales Schätzwicht zu ermitteln wird der fetale Kopf mit dem biparietalen Durchmesser (BPD), frontookzipitalen Durchmesser (FOD) und Kopfumfang (KU), das fetale Abdomen mit transversalen/sagittalen Durchmesser und Abdomenumfang (AU) sowie die fetale Femurlänge (FL) vermessen.

Die Messung des BPD im Horizontalschnitt wird möglichst symmetrisch oval mit durchgehenden Konturen auf gleicher Ebene mit dem Cavum septi pellucidi und der Falx cerebri mit den seitlich angrenzenden Thalamuskernen vermessen. Eine nicht korrekte Schnittebene liegt vor, wenn nach dorsal das Kleinhirn oder nach ventral die Orbitae angeschnitten sind. Die Messung erfolgt von beiden Außenseiten des

knöchernen Schädels. Zur Messung des KU wird nur der knöcherne Anteil des Kopfes ohne Einbeziehen der fetalen Haut verwendet.

Die Einstellung des AU wird durch paralleles Verschieben des Schallkopfes nach kaudal auf Höhe der fetalen Leber und der portalen Einmündungsstelle der Umbilikalvene erreicht. Dabei sollte ebenfalls die Wirbelsäule, aber nicht das Herz oder die Nieren im Schnitt erkennbar sein.

Weiter entlang der fetalen Wirbelsäule nach kaudal mit Drehung des Schallkopfes um 90° stellt sich als größter Röhrenknochen das Femur dar. Das schallkopfnahes Femur sollte möglichst horizontal in seiner längsten Ausdehnung unter Einbeziehen des Trochanter majors bis zum distalen Kondylus vermessen werden.

Insgesamt können diese Messwerte mit Hilfe von unterschiedlichen Formeln das fetale Schätzwertgewicht ermitteln. Die Formeln nach Hadlock und Ott zählen zu den am häufigsten verwendeten. Es existieren Studien, die die unterschiedlichen Formeln miteinander verglichen haben. Ergebnis derer ist, dass vor allen die Formeln nach Hadlock mit Einbeziehen der Parameter von BPD, KU, AU und FL ein annähernd genaues Schätzwertgewicht liefern können⁸⁷.

$$\text{Hadlock I}^{88} \quad \log_{10} G = 1,3596 - 0,00386 \times AU \times FL + 0,0064 \times KU + 0,00061 \times BPD \times AU + 0,0424 \times AU + 0,174 \times FL$$

1.3.2 Fetale Wachstumsstörungen

Abnormes fetales Wachstum wird anhand der sonographischen Parameter, des fetalen Schätzwertgewichtes und des erreichten Geburtsgewichtes diagnostiziert. Unter der Verwendung von Wachstumskurven, die als Perzentilenkurven bezeichnet werden, liegen normalgewichtige Feten zwischen der 10. und 90. Perzentile. Feten, die zwar perzentilenparallel wachsen, aber ein sonographisches Schätzwertgewicht oder Geburtsgewicht, bezogen auf das Geschlecht und das Schwangerschaftsalter, unterhalb der 10. Perzentile haben, sind definitionsgemäß SGA, also „zu leicht“. Als LGA werden Feten ab der 90. Perzentile zusammengefasst (engl. *large for gestational age*). Ein Neugeborenes SGA ist nicht grundsätzlich mit einem pathologischen Befund zu erläutern, sondern ist vielmehr Ausdruck einer genetischen Variation in Bezug auf das Wachstum und die Gewichtsentwicklung. Davon abzugrenzen ist die pathologische intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR, engl. *intrauterine growth restriction*). Eine IUGR ist eine

Schwangerschaftskomplikation, bei der die Ursachen maternal, plazentar oder fetal sein können. Im Vergleich zu normalgewichtigen Feten weist der wachstumsrestringierte Fet ein erhöhtes perinatales Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko auf^{89,90}. Nach aktuellen Leitlinien (*S2K-Leitlinie 2017 „Intrauterine Wachstumsrestriktion“*) liegt bei einer IUGR entweder das Schätzwert unterhalb der 10. Perzentile, und/oder der Wachstumsverlauf ist nicht perzentilengerecht. Zusätzlich liegt bei einer IUGR eine uteroplazentare Dysfunktion mit pathologischer Dopplersonographie der fetalen Arteria umbilicalis oder der maternalen Arteria uterina vor, oder es besteht ein Oligohydramnion⁹¹. Relevante Indikatoren in der sonographischen Diagnostik für eine IUGR sind neben dem Schätzwert der fetale Abdomenumfang oder eine Kopf-Thorax-Diskrepanz.

Im folgenden Abschnitt sind die zugrundeliegenden Ursachen einer fetalen Wachstumsstörung aufgelistet.

Maternale Ursachen:

- Medikamenten-/Drogen-/Nikotin-/Alkoholabusus⁹²⁻⁹⁴
- Niedriger sozioökonomischer Status
- Embryo- oder fetotoxische Medikamenteneinnahme⁹⁵
- Schwangerschaftsbedingte hypertensive Erkrankungen (Präeklampsie, HELLP-Syndrom)⁹⁶
- Präexistente maternale Erkrankungen (chronische Hypertonie, chronische Nierenerkrankungen, chronische Atemwegserkrankungen, schwere Anämie, systemischer Lupus erythematodes, Gerinnungsstörungen)⁹⁷⁻¹⁰¹

Plazentare Ursachen:

- Plazenta praevia
- Gestörte Plazentation (invasives Plazentawachstum, Uterusfehlbildung)
- Insertio velamentosa

Fetale Ursachen:

- Chromosomenstörungen, syndromale Erkrankungen^{102,103}
- Intrauterine Infektionen (z.B. Röteln, Cytomegalie, HIV, Toxoplasmose, Parvovirus B19, Herpes simplex)⁹⁵
- Strahlenexposition
- Mehrlingsschwangerschaften¹⁰⁴

1.3.3 Prinzipien der Dopplersonographie

Um ein SGA von einer IUGR zu differenzieren und damit maßgeblich das neonatale Outcome der Feten zu beeinflussen, wird neben der sonographischen Wachstumskontrolle seit 1977 das Verfahren der Dopplersonographie angewendet¹⁰⁵. Mit deren Hilfe kann die Blutflussgeschwindigkeit und Widerstände innerhalb der maternalen und fetalen Gefäße sichtbar gemacht werden. Anhand von Referenzwerten können Aussagen über die fetale Gesundheit getroffen werden. Das Prinzip des Dopplereffektes wurde 1842 von Christian Doppler erstmals beschrieben¹⁰⁶ und konnte 1959 von Satomura auf die Messung von Blutströmungsgeschwindigkeiten übertragen werden^{107,108}. Die vom Schallkopf des Ultraschallgerätes ausgesandten Impulse werden von bewegten korpuskulären Blutbestandteilen reflektiert. An der veränderten Frequenz der Echos im Vergleich zur Ausgangsfrequenz lässt sich die Geschwindigkeit und die Bewegungsrichtung der Blutaggregate ermitteln. Dabei ist die Frequenzdifferenz, auch als Dopplershift bezeichnet, proportional zur Blutflussgeschwindigkeit. Zusammenfassend lässt sich nach Erfassen weiterer Variablen eine Formel aufstellen.

$$V = \frac{\Delta F \times c}{2f \times \cos\alpha}$$

V: Geschwindigkeit des Blutflusses (1 ms⁻¹)

ΔF: Dopplerfrequenz (Differenz aus ausgesandter und reflektierter Frequenz)

c: Schallgeschwindigkeit im Körper (~ 1540 m/s)

f: Sendefrequenz der Schallsonde (in der Regel 6MHz)

cos α: Einfallswinkel des ausgesandten Ultraschalls zur Gefäßachse

Zu beachten ist, dass der Ultraschallstrahl nicht in einem Einfallswinkel von 90° Winkel auf die Körperoberfläche auftrifft (cos von 90 ist 0), da sonst keine Dopplerverschiebung erfolgt.

Auch in der Dopplersonographie haben sich unterschiedliche Messverfahren etabliert.

Bei der *Continuous-Wave*-Dopplerflussmessung sendet ein Kristall kontinuierlich Schallwellen aus. Ein anderer Kristall dient dem ständigen Empfangen. Nachteil dieses Verfahrens ist, dass alle Gefäße im Bereich des Schallstrahls registriert

werden und somit keine Differenzierung von einzelnen Gefäßen erfolgen kann. Einsatz findet der CW-Doppler vor allem in der Diagnostik von Echokardiographien. Im Gegensatz dazu empfängt und sendet bei der *Pulsed-Wave*-Dopplerflussmessung ein Kristall Impulse und Echos abwechselnd. Durch Positionierung eines *sample-volumes* (definierter Bereich) am gewünschten Gefäßabschnitt lässt sich danach, in Kombination mit einem zweidimensionalen B-Bild, eine quantitative Erfassung der Dopplersignale und der Gefäßwiderstände ableiten.

Die farbkodierte Dopplersonographie enthält eine weitere visuelle Darstellungsmöglichkeit mit Hinblick auf die Flussrichtung. Üblicherweise wird dabei der auf den Schallkopf zukommende Blutfluss rot, der vom Schallkopf sich wegbewegende Blutfluss blau dargestellt. Im Hinblick auf die Beurteilung der fetomaternalen Gefäße ist dieses Verfahren besonders hilfreich.

1.3.4 Dopplersonographie in der Geburtshilfe

In der Regel erfolgt die Messung der linken und rechten Arteria (A.) uterina, der A. umbilicalis und der schallkopfzugewandten A. cerebri media. Dabei werden einerseits die maternoplazentaren Strömungsverhältnisse als auch die Perfusionsbedingungen im fetoplazentaren Stromgebiet und des fetalen Blutkreislaufes überprüft.

Im nächsten Abschnitt werden die einzelnen Gefäße des fetomaternalen Kreislaufes mit deren physiologischen und pathologischen Eigenschaften im Detail erläutert.

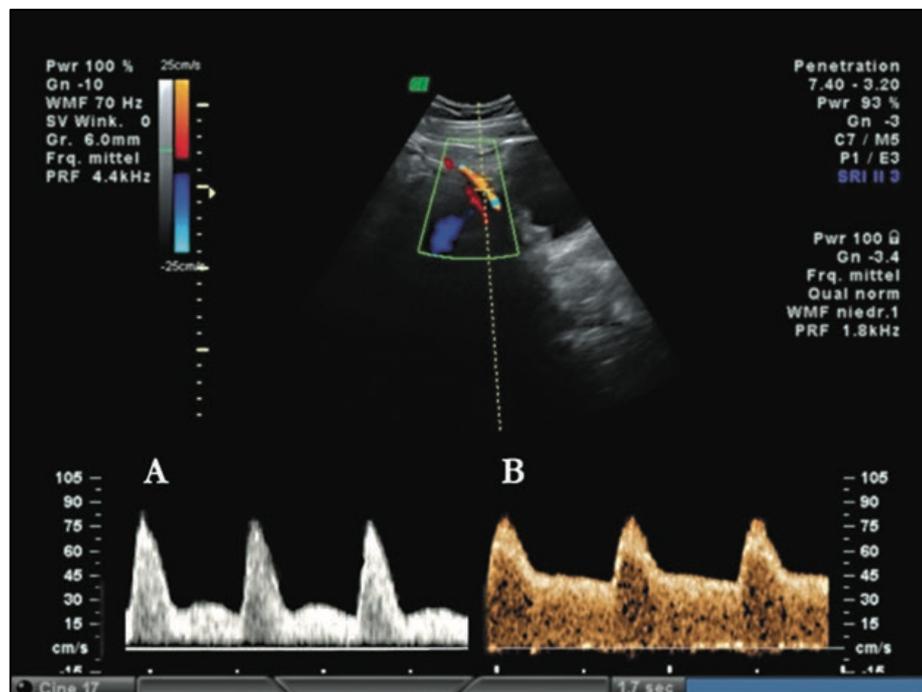
1.3.4.1 Arteria uterina

Die aus den Arteriae (Aa) ilicae internae entstammenden beidseitigen Aa. uterinae versorgen den Uterus. Die Messung derer spiegelt das uteroplazentare (maternale) Strömungsverhältnis wider. Für die dopplersonographische Messung wird der Schallkopf auf das Leistenband der Patientin platziert. An der Beckenwand werden zunächst die externen Iliakalgefäße aufgesucht, nach Aktivierung des Farbdopplers und Kippen des Schallkopfes nach medial stellt sich überkreuzend die aufsteigende A. uterina dar¹⁰⁹.

Während der Schwangerschaft erfolgt eine Anpassung des Gefäßbettes der Plazenta durch die zunehmende Trophoblasteninvasion in die Spiralarterien.

Dadurch verändert sich bis zur 24. Schwangerschaftswoche das Strömungsprofil durch Abbau der Muskelschicht in den Gefäßen von einem hochpulsatilen zu einem niedrigpulsatilen Signal. Eine postsystolische Einziehung (sog. „Notching-Phänomen“) der Hüllkurve entsteht aufgrund des hohen muskulären Anteils der Gefäßwand und verschwindet mit zunehmendem Umbau des uteroplazentaren Gefäßbettes. Physiologisch kommt es im Verlauf der Schwangerschaft zur Erweiterung der Spiralarterien und zur Widerstandsabnahme in den Aa. uterinae. Bei ausbleibender oder unvollständiger Trophoblasteninvasion bleibt die Widerstandsabnahme aus und das Notching-Phänomen persistiert auch nach der 24. Schwangerschaftswoche. Dieses spricht für eine gestörte Plazentation¹¹⁰. Durch den daraus resultierenden erhöhten uteroplazentaren Widerstand kommt es zu einer Minderperfusion der nachfolgenden fetalen Strombahn. Konsekutiv reagiert der fetale Kreislauf auf die Minderperfusion und nutritive Unterversorgung mit der Zentralisation zugunsten lebenswichtiger Organe und Umstellung auf einen anaeroben Stoffwechsel¹¹¹. Das Risiko für die Entstehung eines IUGR ist erhöht^{112,113}.

Abbildung 3 Dopplerkurve Arteria uterina mit postsystolischer Inzisierung¹¹⁴

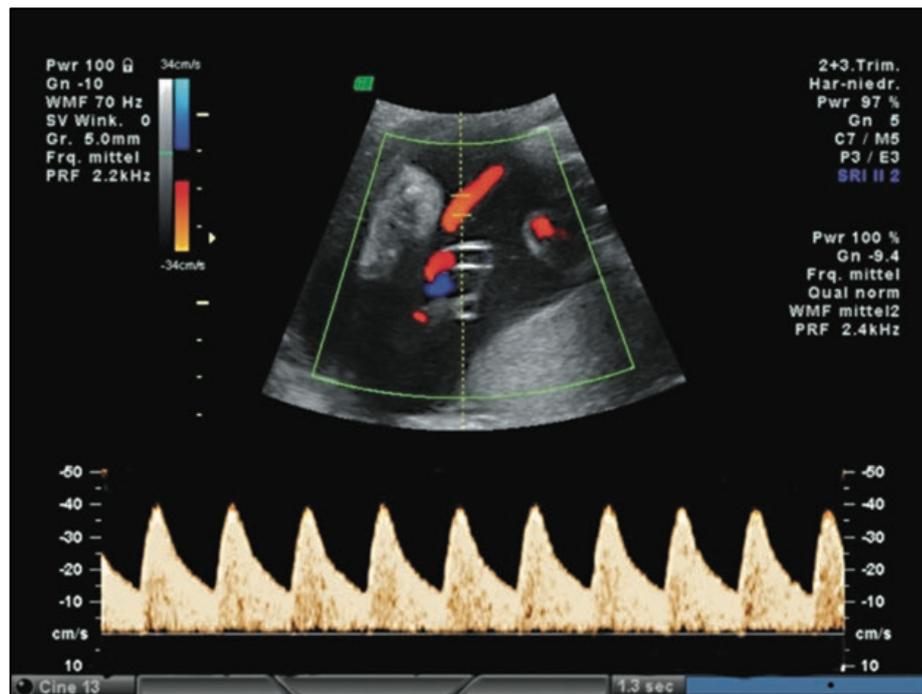


1.3.4.2 Arteria umbilicalis

Um Untersuchungen im fetoplazentaren Stromgebiet durchzuführen misst man üblicherweise die Nabelschnur. In dieser verlaufen in der Regel zwei Arterien und eine Vene, wobei die Arterien, anders als im Blutkreislauf beim Erwachsenen, sauerstoffarmes Blut und die Vene sauerstoffreiches Blut transportiert wird. Idealerweise sucht man sich zur Untersuchung im B-Bild-Modus eine frei im Fruchtwasser flottierende Nabelschnurschlinge im mittleren Nabelschnurabschnitt auf¹¹⁵. Der Insonationswinkel des Schallkopfes sollte so spitz wie möglich sein, da der Gefäßwiderstand zur Plazenta abnimmt und es bei einem höheren Winkel zu falsch niedrigen Messwerten führen kann. Bei höherem Gestationsalter kommt es, durch die vermehrte Trophoblasteninvasion in die maternale Dezidua, zur Abnahme des Widerstandes und zur relativen Zunahme der diastolischen Blutströmungsgeschwindigkeiten.

Falls im Rahmen des klinischen Alltags ein Zeichen für Plazentainsuffizienz oder auch im Kardiotokogramm registrierte fetale Hypoxien erkennbar sind, hat sich die dopplersonographische Messung der A. umbilicalis weitgehend als sensitivster Marker etabliert¹¹⁶⁻¹¹⁸. Als pathologisch, in Bezug auf die Plazentaperfusion, wird die Abnahme der diastolischen Blutströmungsgeschwindigkeiten mit gemessenen Widerstandsindices über der 90. Perzentile bis hin zum Nullfluss (engl. *Absent flow*) und diastolischen Rückfluss (engl. *Reverse flow*) gewertet. Das Risiko einer fetalen Wachstumsrestriktion als auch der perinatalen Morbidität und Mortalität steigt hierbei um 60% an^{119,120}. Im dritten Trimenon ist vor allem der cerebroplacentare Ratio (CPR), der Quotient aus PI der A. cerebri media und PI der A. umbilicalis, aussagekräftiger bei Verdacht einer fetalen Hypoxie^{121,122}.

Die Messung der Widerstände der A. umbilicalis dient letztlich auch zur Definition und Unterscheidung von SGA-Feten, also konstitutionell klein, und dem Vorliegen einer fetalen Wachstumsrestriktion (IUGR).

Abbildung 4 Dopplerkurve Arteria umbilicalis¹¹⁴

1.3.4.3 Arteria cerebri media

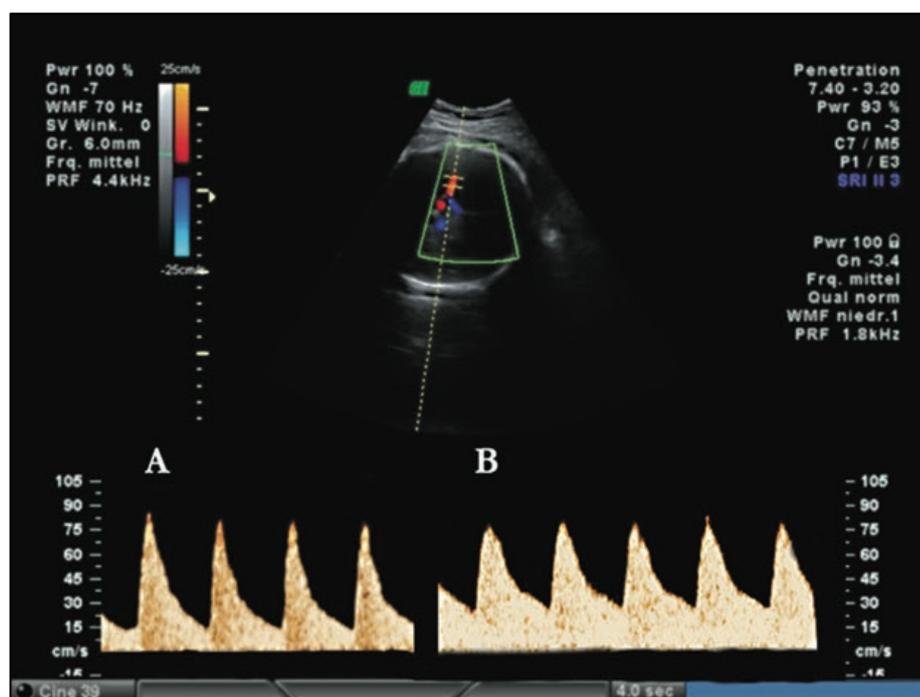
Zur Diagnostik der fetalen Hämodynamik wird die Dopplersonographie der A. cerebri media durchgeführt. Die A. cerebri media ist ein Endast der A. carotis interna und gehört zu den drei Hauptgefäßen des Gehirns. Anatomisch verläuft die Arterie an der Schädelbasis ventral der Pedunculi cerebri bis lateral zum Os sphenoidale. Die dopplersonographische Messung dieses Gefäßes wird zur Erweiterung der Diagnostik im dritten Trimenon hinzugezogen oder wenn die Messwerte der A. umbilicalis pathologisch sind und Zeichen für eine fetale Hypoxie oder Anämie bestehen. Das Flussprofil hat aufgrund der generellen Vasokonstriktion intrakranieller Gefäße eine höhere Pulsatilität, eine höhere Flussgeschwindigkeit und einen höheren Widerstand. Dabei wird der Blutfluss mittels Autoregulation abhängig vom Sauerstoffpartialdruck gesteuert¹²¹. Im Zuge einer Mangelversorgung mit vermindertem Blutfluss in der A. umbilicalis reagiert der Fet mit einer Blutumverteilung, um lebenswichtige Organe wie Gehirn, Herz und Nebennieren als Zeichen der Zentralisation mit ausreichend Sauerstoff zu versorgen¹²¹. Es kommt zur Vasodilatation der Hirngefäße, welche einerseits durch das erhöhte Blutvolumen als auch durch die Autoregulation der zerebralen Chemorezeptoren auf einen erniedrigten pO_2 und einen erhöhten pCO_2

zurückzuführen ist¹²³. Dopplersonographisch resultiert daraus eine Senkung des zerebralen Widerstands und eine Erhöhung des diastolischen Blutflusses, der als sogenannter Brain-sparing-Effekt bezeichnet wird. Definiert wird der Effekt als Abnahme der Dopplerindices RI und PI unter der 5. Perzentile.

Die Messung der A. cerebri media findet ebenfalls Anwendung in der fetalen Anämiediagnostik. Aufgrund von fetalen Infektionen, Rhesus- oder Blutgruppeninkompatibilität oder bei einem feto-fetalen Transfusionssyndrom kommt es durch eine Anämie zu einer Abnahme der Blutviskosität mit der Erhöhung der Maximalflussgeschwindigkeit (V_{max}) in der A. cerebri media. Ab einem V_{max} -Wert von $>1,5$ MoM (engl. *multiple of median*) sollte je nach Schwangerschaftsalter eine intrauterine Transfusion oder die Entbindung in Betracht gezogen werden^{124,125}.

Im dritten Trimenon kommt es durch weiterführende Entwicklung der tertiären Zotten in der Plazenta, sowohl in der A. umbilicalis als auch in der A. cerebri media zu einem erhöhten diastolischen Blutfluss und zu einem Abfall der Widerstandindices¹²⁶.

Abbildung 5 Dopplerkurve der Arteria cerebri media¹¹⁴



1.3.4.4 Dopplerindices

Störungen der Strömungsverhältnisse innerhalb der o.g. Gefäße äußern sich in Veränderungen der Dopplerindices. Die im klinischen Alltag am häufigsten verwendeten Dopplerindices Resistance-Index (RI) nach Pourcelot und Pulsatory-Index (PI) nach Gosling, beschreiben die Pulsatilität des Blutflusses und geben den Strömungswiderstand innerhalb des Gefäßes wieder. Grundlage der Berechnung sind die maximalen Flussgeschwindigkeiten während der diastolischen und systolischen Zyklusphase sowie die mittlere Strömungsgeschwindigkeit. Beide sind bei der Messung winkelunabhängig, da es sich um Verhältniszahlen handelt.

Der RI beschreibt die Abnahme des enddiastolischen Maximums gegenüber dem systolischen Maximum. Die diastolischen Strömungsgeschwindigkeiten sind dabei direkt vom peripheren Gefäßwiderstand abhängig. Ein hoher RI deutet auf eine niedrige diastolische Maximalgeschwindigkeit und auf einen hohen peripheren Widerstand im Gefäßbett hin¹²⁷.

$$RI = \frac{A-B}{A}$$

A = maximale systolische Flussgeschwindigkeit

B = maximale diastolische Flussgeschwindigkeit

Aus der Subtraktion von höchster und niedrigster Strömungsgeschwindigkeit durch die mittlere Blutflussgeschwindigkeit ($V_{\text{mean max}}$) kann der PI berechnet werden. Dabei wird das Verhältnis vom peripheren Widerstand zur Blutflussgeschwindigkeit gemessen. Das heißt je höher der Gefäßwiderstand und je niedriger der Blutfluss, umso höher ist der PI¹²⁸.

$$PI = \frac{A-B}{V_{\text{mean max}}}$$

A = maximale systolische Flussgeschwindigkeit

B = maximale diastolische Flussgeschwindigkeit

2 Ziel der Arbeit

In Bezug auf das fetale Wachstum bei HIV-infizierten Schwangeren unter der HAART sind die internationale Studienlage und die bisher verfügbaren Daten uneinheitlich. Diese retrospektive Analyse wurde angefertigt um die Auswirkungen des fetalen Wachstums zwischen einer präkonzeptionell begonnenen Therapie und einer postkonzeptionell begonnenen Therapie zu vergleichen.

Dafür wurden die sonographischen und dopplersonographischen Parameter von HIV-infizierten Schwangeren von 2011 bis 2015 ausgewertet. Es wurde weiterhin erörtert, ob der Zeitpunkt des Therapiebeginns das Risiko einer Frühgeburtlichkeit oder einer fetalen Wachstumsrestriktion erhöht.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Auswahl des Patientenkollektivs

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurden bei 95 HIV-infizierten Schwangeren uterine sonographische und dopplersonographische Messungen im Zeitraum von 2011 bis 2015 in der Abteilung der Pränataldiagnostik der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf ausgewertet. Das Kollektiv umfasste Patientinnen, die aufgrund einer HIV-Infektion eine antiretrovirale Therapie erhielten.

Das Kollektiv wurde in zwei Gruppen aufgeteilt. Gruppe 1 enthielt die Patienten, die bereits vor der bestehenden Schwangerschaft eine medikamentöse antiretrovirale Therapie einnahmen (präkonzeptionell). Gruppe 2 enthält die Patienten, die erst postkonzeptionell, nach dem ersten Trimenon, mit der Therapie begannen.

Es sollte dabei festgestellt werden, ob ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das fetale Wachstum während der Schwangerschaft in beiden Interventionsgruppen (präkonzeptioneller Therapiebeginn, postkonzeptioneller Therapiebeginn) vorliegt. Weiterhin erfolgte die Analyse mit der Fragestellung nach Frühgeburtlichkeit, definiert als Geburt vor der 37. SSW und nach geringem Geburtsgewicht, definiert als Gewicht <2500g, sowie die weitere Abgrenzung zwischen SGA oder IUGR innerhalb beider Gruppen.

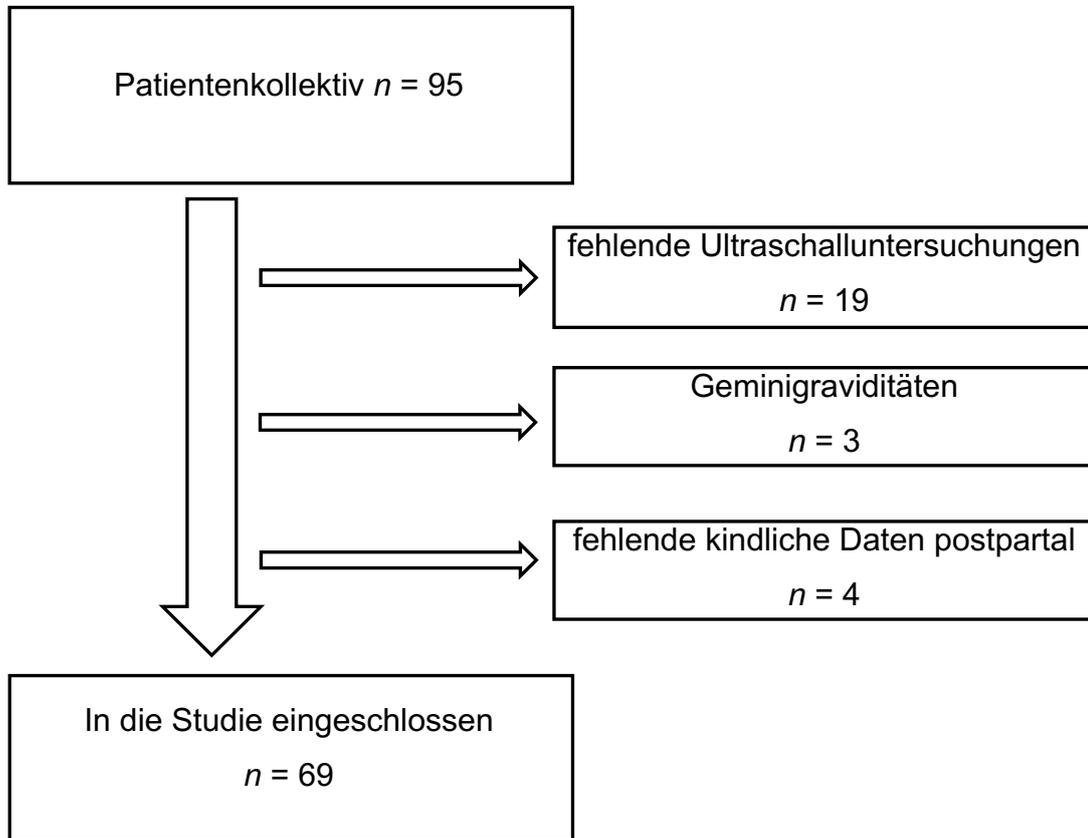
Anhand der Durchsicht der Untersuchungsberichte aus den Patientenunterlagen im klinikinternen Datensystem medico® der pränataldiagnostischen und neonatologischen Abteilung sowie der Abteilung für Infektionskrankheiten konnte letztendlich ein vollständiges Patientenkollektiv von 69 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patientinnen, deren Dokumentationen unvollständig waren, und bei bestehender Zwillingschwangerschaft.

Eine Genehmigung zur Durchführung der retrospektiven Datenanalyse erfolgte vorab von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Laut Ethikvotum bestehen keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Datenanalyse (Aktenzeichen: 5408).

Die sonographischen- und dopplersonographischen Untersuchungen, sowie eine detaillierte Organsonographie, wurden von gynäkologischen Fachärzten an

hochauflösenden Ultraschallgeräten (GE Voluson E8®, GE Voluson S6®, Philips iU 22®) mit einem Transabdominalkonvexschallkopf von 5-8 MHz vorgenommen.

Abbildung 6 Recruitment mit Ausschlusskriterien dieser Studie



3.2 Messdaten

Zu den Basisdaten der Patienten gehörte das maternale Alter zu Beginn der Schwangerschaft, die Ethnizität sowie der HIV-Status des Partners. Schwangerschafts- und geburtsbezogene Daten waren das Gestationsalter bei der Entbindung, die Parität und der Geburtsmodus. Der Geburtsmodus wurde definiert als Spontanpartus, primäre (elektive) Sectio caesarea oder sekundäre (nach Einsetzen der Wehentätigkeit) Sectio caesarea. Ebenfalls wurden Schwangerschaftskomplikationen, wie vorzeitige Wehentätigkeit, Cervixinsuffizienz, vorzeitiger Blasensprung, maternale Anämie mit einem Hämoglobinwert <11g/dl, Gestationsdiabetes, Co-Infektionen mit Hepatitis und

vaginale Infektionen mit *Chlamydia trachomatis*, Ureaplasmen, Mykoplasmen oder *Candida albicans* erhoben.

Es erfolgten im zweiten und dritten Trimenon sonographische und dopplersonographische Messungen der fetalen Biometrie und der uteroplazentaren Hämodynamik. Das fetale Wachstum wurde mit Hilfe der Formel nach Hadlock I für das fetale Schätzwert quantifiziert. Die biometrischen Messdaten umfassten die Messung des biparietalen Durchmessers, des frontookzipitalen Durchmessers, des Kopfumfanges, des Abdomenumfanges und der Femurlänge. Dopplersonographische Messwerte beinhalteten die RI- und PI-Werte der A. umbilicalis, der A. cerebri media und der beiden A. uterina.

Immunologische Laborparameter beinhalteten die CD4⁺-T-Lymphozytenzahl, pro μl , und die HIV-Viruslast bei Erstkontakt und zum Zeitpunkt der Entbindung. Die CD4⁺-T-Lymphozytenzahl wurde dabei in drei Kategorien unterteilt: <200 Zellen/ μl , 200-499 Zellen/ μl , ≥ 500 Zellen/ μl . Die HIV-Viruslast wurde ebenfalls unterteilt in: <1.000 HIV-RNA Kopien/ml, 1001-9.999 HIV-RNA Kopien/ml, ≥ 10.000 HIV-RNA Kopien/ml. In Bezug auf die HIV-Erkrankung wurde der Zeitpunkt des Therapiebeginns und die Medikamentenkombination erfasst.

Die neonatalen Daten beinhalteten die Erfassung des Geschlechts, des Geburtsgewichtes, des Kopfumfanges, der Körperlänge sowie des APGAR Scores nach 1, 5 und 10 Minuten postnatal.

Es wurde weiterhin der kindliche Infektionsstatus mit konsekutiven Laboruntersuchungen der Anti-HIV-1 IgG-Antikörper bis zu 18 Monate nach der Geburt sowie das Vorliegen von kindlichen Fehlbildungen erfasst.

Die postnatale Adaptation des Neugeborenen wurde anhand seines klinischen Zustandes in einem zeitlichen Abstand von 1, 5 und 10 Minuten beurteilt. Der dafür vergebene Punktescore beinhaltet die klinische Überprüfung von Atmung, Puls, Reflexe, Muskeltonus und Hautkolorit. Einen APGAR von 10 ist der ideale klinische Zustand des Neugeborenen. Einen APGAR von 8-10 wird bei einem vitalen Kind vergeben. Bei Werten unter 8 wird das Neugeborene als gefährdet eingestuft. Bei einem Wert unter 5 ist es akut lebensgefährdet.

Tabelle 4: Darstellung des APGAR-ScoresStandardisierte Darstellung des klinischen Zustandes eines Neugeborenen¹²⁹

Kriterium	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Atmung	keine	langsam, unregelmäßig	regelmäßig, kräftig
Puls	fehlt	<100/min	>100/min
Reflexe	keine	reduziert	norm
Muskeltonus	fehlt	reduziert	aktiv
Hautkolorit	blass-grau	blau	rosig

3.3 Statistische Auswertung und verwendete Programme

Es erfolgte der tabellarische Aufbau einer Datenbank mithilfe von Microsoft® Excel 2019, in der alle erhobenen Daten systematisch geordnet wurden. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms Statistical Package of the Social Science (SPSS®).

Die Exceltabelle wurde in SPSS überführt und es erfolgte die Einteilung der Patienten nach Therapiebeginn. Ziel war es, signifikante Unterschiede zwischen einem prä- und postkonzeptionellen Therapiebeginn herauszuarbeiten. Ein p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant festgelegt. Als marginal signifikant wurde ein p-Wert >0,05 und <0,1 definiert.

Angewendet wurden sowohl deskriptive als auch analytische Methoden. Die Daten des Patientenkollektivs wurden anhand deskriptiver Analyse mit absoluter Patientenzahl, Prozentangaben sowie mit Bestimmung von Mittelwert, Median, Interquartilsabständen und Standardabweichungen dargestellt.

Bei intervallskalierten Daten wurde zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben ein t-Test angewendet. Angegeben wurden die Daten als Mittelwert \pm einfacher Standardabweichung.

Bei kategorialen Daten wurde zur Ermittlung von signifikanten Zusammenhängen ein Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewendet und mit Cramer's V wurde die Effektstärke der Signifikanz angegeben. Die Angabe von kategorialen Daten erfolgte anteilig in Prozent mit zugehöriger Patientenzahl. Der exakte Test nach Fischer wurde bei Vierfeldertafeln und geringer Stichprobengröße verwendet.

4 Ergebnisse

Es ergab sich ein Patientenkollektiv von 69 Patienten, die während der Schwangerschaft eine antiretrovirale Therapie erhielten.

Das Patientenkollektiv enthielt 56,52% (n=39) präkonzeptionell therapierte Patienten und 43,47% (n=30) postkonzeptionell therapierte Patienten. Aus der Analyse ausgeschlossen wurden insgesamt 26 Schwangerschaften. 23 davon aufgrund von fehlenden Daten und 3 Zwillingschwangerschaften.

4.1.1 Allgemeine Daten des Patientenkollektivs

Das durchschnittliche Alter der untersuchten Mütter lag bei 32,49 Jahren. Die jüngste Patientin war 18 Jahre, und die älteste Patientin war 44 Jahre alt. Die Mehrheit der Patienten stammte aus Afrika (n=48), gefolgt von Patienten mit kaukasischer (n=20) und asiatischer Herkunft (n=1).

Am häufigsten erfolgte die Entbindung per primärer Sectio caesarea (50,72%), gefolgt von 31,88% per Spontangeburt. Bei 17,39% der Schwangeren wurde eine sekundäre Sectio caesarea durchgeführt.

Zu Beginn der Schwangerschaft lag die CD4⁺-Zellzahl im Median bei 476 Zellen/ μ l (IQR 476 – 595 Zellen/ μ l). Zur Geburt lag die Zellzahl im Median bei 512 Zellen/ μ l (IQR 372 – 646 Zellen/ μ l).

Die Viruslast betrug im Median zu Beginn der Schwangerschaft 168 Kopien/ml, zum Zeitpunkt der Geburt bei 40 Kopien/ml. Bei 55 Patienten (79,71%) lag die Viruslast bei \leq 40 Kopien/ml zum Zeitpunkt der Geburt.

Tabelle 5: Merkmale der HIV-positiven Schwangeren (n=69)

	Anzahl
Alter bei Geburt	
<i>Mittelwert</i>	32,49
<i>Median</i>	31
<i>IQR</i>	27 - 35
Ethnische Herkunft	
<i>Afrika</i>	48 (69,56%)
<i>Kaukasier</i>	20 (28,98%)
<i>Asien</i>	1 (1,44%)

Entbindungsmodus	
<i>Spontanpartus</i>	22 (31,88%)
<i>Primäre Sectio caesarea</i>	35 (50,72%)
<i>Sekundäre Sectio caesarea</i>	12 (17,39%)
CD4⁺-Zellzahl (Zellen/μl)	
<u>Beginn der Schwangerschaft</u>	
<i>Median</i>	476/μl
<i>Mittelwert</i>	502,17/μl
<i>IQR</i>	476 – 595/μl
<u>Zur Geburt</u>	
<i>Median</i>	512/μl
<i>Mittelwert</i>	539/μl
<i>IQR</i>	372 – 646/μl
Viruslast (Kopien/ml)	
<u>Beginn der Schwangerschaft</u>	
<i>Median</i>	168 Kopien/ml
<i>Mittelwert</i>	10362,36 Kopien/ml
<i>IQR</i>	40 – 12883 Kopien/ml
<u>Zur Geburt</u>	
<i>Median</i>	40 Kopien/ml
<i>Mittelwert</i>	57,95 Kopien/ml
<i>IQR</i>	40 – 40 Kopien/ml
<i>Viruslast ≤ 40 Kopien/ml</i>	55 (79,71%)

IQR: Interquartilsabstand (25. und 75. Perzentile), ml = Milliliter, μl = Mikroliter

4.1.2 Vergleich der HIV-positiven Schwangeren mit präkonzeptionellem und postkonzeptionellem Therapiebeginn

Im Kollektiv des präkonzeptionellen Therapiebeginns betrug das durchschnittliche Alter 31,82 ±5,54 Jahren. Das durchschnittliche Alter im Kollektiv des postkonzeptionellen Therapiebeginns betrug 30,77 ±6,21 Jahre. Zwischen beiden Kollektiven ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Altersverteilung (p=0,460).

Die Mehrzahl der Patienten im Kollektiv des präkonzeptionellen Therapiebeginns hatten eine afrikanische Herkunft (82,05%). 15,38 % hatten eine kaukasische und 2,56% eine asiatische Herkunft. Auch im postkonzeptionellen Therapiebeginn dominierte mit 53,33% die afrikanische gegenüber 46,66% der kaukasischen

Herkunft. Hinsichtlich der Ethnie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,014$). Der Anteil aus Afrika stammender Patienten ist im präkonzeptionellen Kollektiv signifikant größer als im postkonzeptionellen Kollektiv. Die Patientinnen im präkonzeptionellen Kollektiv waren häufiger Mehrgebärende (76,92% versus 46,66%)

Bei den meisten Patientinnen wurde eine primäre Sectio caesarea durchgeführt (präkonzeptionell: 53,84% versus postkonzeptionell: 46,66%), gefolgt von einer vaginalen Entbindung (präkonzeptionell: 28,20% versus postkonzeptionell: 36,66%) und der Durchführung einer sekundären Sectio caesarea, nach Einsetzen der Wehentätigkeit (präkonzeptionell: 17,94% versus postkonzeptionell: 16,66%). Bezüglich des Entbindungsmodus unterschieden sich die beiden Kollektive (prä- versus postkonzeptionell) nicht signifikant voneinander ($p=0,752$).

Kein signifikanter Unterschied wurde zwischen den beiden Untersuchungsgruppen in Bezug auf Schwangerschaftskomplikationen dargestellt. Als Schwangerschaftskomplikationen betrachtet wurden vorzeitige Wehentätigkeit (17,94% versus 20%, $p=0,829$), Cervixinsuffizienz (5,12% versus 6,66%, $p=0,786$), vorzeitiger Blasensprung (10,25% versus 6,66%, $p=0,600$), Gestationsdiabetes (2,56% versus 3,33%, $p=0,850$), Toxoplasmoseinfektion (17,94% versus 26,66%, $p=0,384$), Hepatitisinfektion ($p=0,370$) und sexuell übertragbare Krankheiten (33,33% versus 53,33%, $p=0,095$). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich beim Vorliegen einer Anämie (74,25% versus 23,33%, $p=0,015$).

Tabelle 6: Charakteristika in den Vergleichsgruppen prä- und postkonzeptioneller Therapiebeginn (n=69)

	Präkonzeptioneller Therapiebeginn (n=39)	Postkonzeptioneller Therapiebeginn (n=30)	p-Wert
Alter (Jahre)			0,460
<i>Mittelwert</i>	31,82 ± 5,54	30,77 ± 6,21	
<i>Median</i>	32	31	
Ethnische Herkunft, n (%)			0,014
<i>Afrika</i>	32 (82,05%)	16 (53,33%)	
<i>Kaukasier</i>	6 (15,38%)	14 (46,66%)	
<i>Asien</i>	1 (2,56%)	0	

Multiparität, n (%)			0,217
<i>Ja</i>	30 (76,92%)	14 (46,66%)	
<i>Nein</i>	9 (23,07%)	16 (53,33%)	
Frühgeburt in vorheriger SS			0,121
<i>Nein</i>	39 (100%)	30 (100%)	
Entbindungsmodus, n (%)			0,752
<i>Spontanpartus</i>	11 (28,20%)	11 (36,66%)	
<i>Primäre Sectio caesarea</i>	21 (53,84%)	14 (46,66%)	
<i>Sekundäre Sectio caesarea</i>	7 (17,94%)	5 (16,66%)	
Schwangerschafts- komplikationen, n (%)			
<i>Vorzeitige Wehentätigkeit</i>	7 (17,94%)	6 (20%)	0,829
<i>Cervixinsuffizienz</i>	2 (5,12%)	2 (6,66%)	0,786
<i>Vorzeitiger Blasensprung</i>	4 (10,25%)	2 (6,66%)	0,6
<i>Anämie</i>	29 (74,35%)	7 (23,33%)	0,015
<i>Gestationsdiabetes</i>	1 (2,56%)	1 (3,33%)	0,850
<i>Toxoplasmose</i>	7 (17,94%)	8 (26,66%)	0,384
<i>Hepatitis</i>			0,37
<i>Keine</i>	29 (74,35%)	25 (83,33%)	
<i>Hepatitis A</i>	4 (10,25%)	2 (6,66%)	
<i>Hepatitis B</i>	4 (10,25%)	1 (3,33%)	
<i>Hepatitis C</i>	2 (5,12%)	2 (6,66%)	
<i>STD</i>	13 (33,33%)	16 (53,33%)	0,095

n = Anzahl der Patienten, ± einfache Standardabweichung, STD = sexuell übertragbare Krankheiten

Betrachtet man den immunologischen Zellstatus war der Unterschied in beiden Gruppen zu Beginn der Schwangerschaft nicht signifikant. Zu Beginn der Schwangerschaft lag in der Gruppe des präkonzeptionellen Therapiebeginns die CD4⁺-Zellzahl im Median bei 479/μl und in der Gruppe des postkonzeptionellen Therapiebeginns bei 475/μl (p=0,399). Zum Zeitpunkt der Entbindung ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, im Median 489/μl versus 550,5/μl CD4⁺-Zellen (p=0,126). Ein hoch signifikanter Unterschied ergab sich bei der Viruslast zu Beginn der Schwangerschaft. Mit einem p < 0,001 unterschied sich die prä- von der postkonzeptionellen Gruppe (40 Kopien/ml versus 13711 Kopien/ml). Zum Zeitpunkt der Entbindung lag der Median in den beiden Gruppen bei 40 Kopien/ml oder weniger, sodass der p-Wert eine Konstante abbildete. Bezogen auf das

Therapieschema erhielten in der Gruppe des präkonzeptionellen Therapiebeginns 84,61% eine HAART-Kombination, die einen Proteaseinhibitor enthielt. In der Gruppe des postkonzeptionellen Therapiebeginns erhielt jede Patientin einen Proteaseinhibitor.

Tabelle 7: Immunologische Parameter in den Vergleichsgruppen prä- und postkonzeptioneller Therapiebeginn (n=69)

	Präkonzeptioneller Therapiebeginn (n=39)	Postkonzeptioneller Therapiebeginn (n=30)	p-Wert
CD4⁺-Zellzahl (Zellen/μl), n			
Zu Beginn der SSW			0,399
<i>Median</i>	479/μl	475/μl	
<i>Mittelwert</i>	509,66/μl	492,43/μl	
<i>IQR</i>	301,5 – 645/μl	376,5 – 582,75/μl	
Zur Geburt			0,126
<i>Median</i>	489/μl	550,5/μl	
<i>Mittelwert</i>	514,92/μl	570,3/μl	
<i>IQR</i>	354,5 – 592,5/μl	453,5 – 702/μl	
Viruslast (Kopien/ml)			
Zu Beginn der SSW			<0,001
<i>Median</i>	40 Kopien/ml	13711 Kopien/ml	
<i>Mittelwert</i>	1531,94 Kopien/ml	21841,9 Kopien/ml	
<i>IQR</i>	40 – 148,5 Kopien/ml	990 – 23722 Kopien/ml	
Zur Geburt			k.
<i>Median</i>	40 Kopien/ml	40 Kopien/ml	
<i>Mittelwert</i>	59,66 Kopien/ml	55,73 Kopien/ml	
<i>IQR</i>	40 – 40 Kopien/ml	40 – 42,75 Kopien/ml	
HAART-Kombination, n (%)			0,180
<i>Kombinationen mit PI</i>	33 (84,61%)	30 (100%)	
<i>Kombinationen ohne PI</i>	6 (15,38%)	0	

n = Anzahl der Patienten, k. = konstante

Abbildung 7 Vergleich der CD4⁺-Zellzahl (Zellen/ μ l) mit Medianwert und Interquartilsabstand (in Perzentile) bei Schwangerschaftsbeginn und Zeitpunkt der Entbindung (p=0,126) im präkonzeptionellen Kollektiv

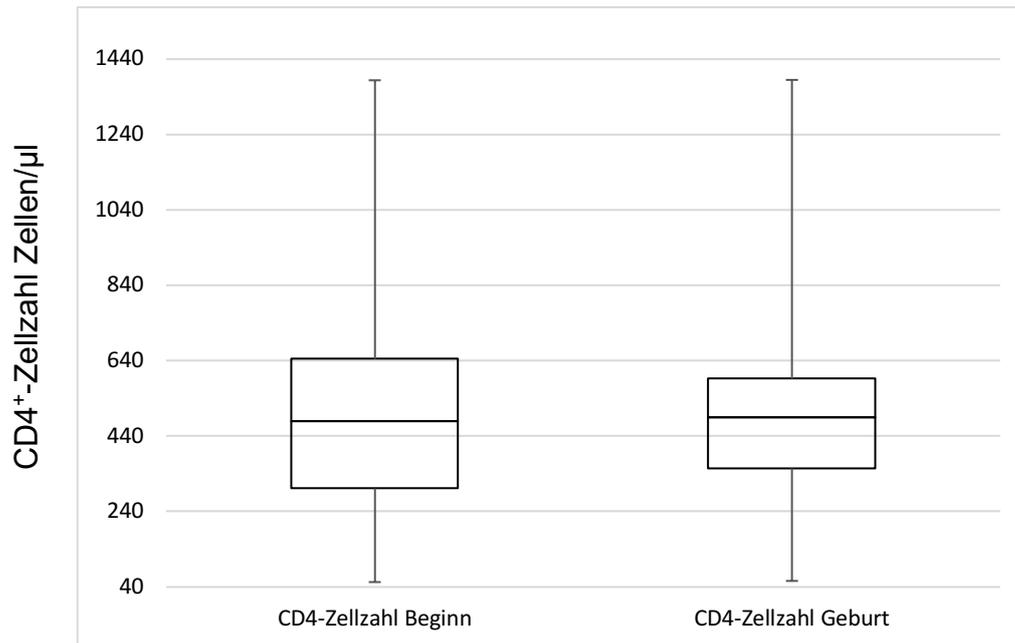
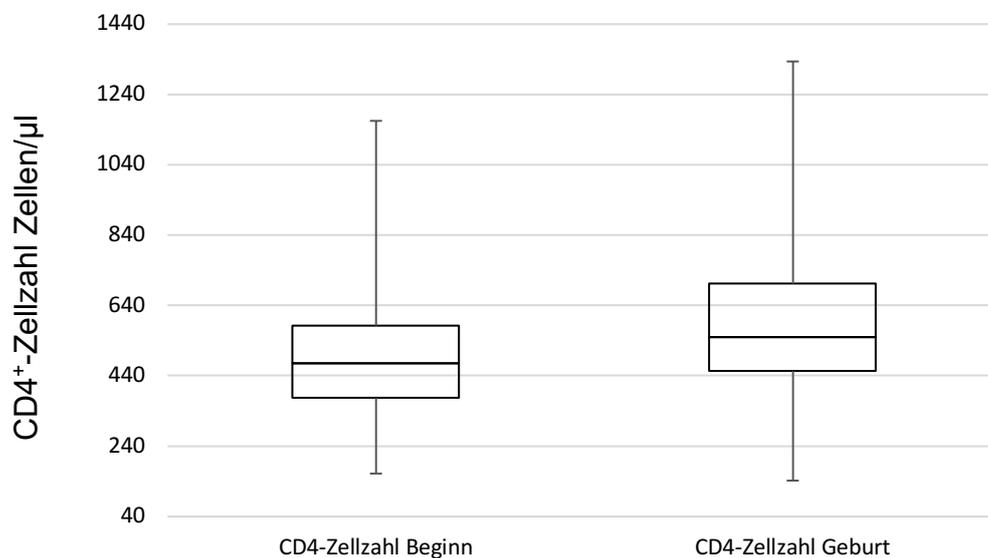


Abbildung 8 Vergleich der CD4⁺-Zellzahl (Zellen/ μ l) mit Medianwert und Interquartilsabstand (in Perzentile) bei Schwangerschaftsbeginn und Zeitpunkt der Entbindung (p=0,399) im postkonzeptionellen Kollektiv



4.1.3 Allgemeine Merkmale der HAART-exponierten Neugeborenen

Im Kollektiv des präkonzeptionellen Therapiebeginns wurden 18 Mädchen und 21 Jungen geboren. Im postkonzeptionellen Kollektiv wurden 17 Mädchen und 13 Jungen geboren. In beiden Kollektiven ähnelte sich der Median des

Gestationsalters, dargestellt in Wochen, beziehungsweise in Tagen (38 SSW, 267 versus 269 Tagen). In Bezug auf die 25. und 75. Perzentile dauerten die Schwangerschaften zwischen 262 – 276,5 Tage (IQR 14,5 Tage) in der Gruppe des präkonzeptionellen Therapiebeginns. In der Gruppe des postkonzeptionellen Therapiebeginns betrug die 25. und 75. Perzentile 260,6 und 275,5 Tage (IQR 14,9 Tage).

Ein niedriges Geburtsgewicht, definiert als Gewicht <2500g, zeigte im Vergleich der Kollektive keinen statistisch signifikanten Unterschied. Es kam in 33,33% der Fälle zu einem SGA-Neugeborenen in der Gruppe des präkonzeptionellen Therapiebeginns. In 16,66% wurde ein SGA-Neugeborenes in der Gruppe des postkonzeptionellen Therapiebeginns geboren. Dieses Ergebnis zeigte sich im Vergleich nicht statistisch signifikant ($p=0,058$). Frühgeborene, definiert als Geburt vor der 37+0 Schwangerschaftswoche, traten, im Vergleich nicht gehäuft auf ($p=0,061$). Der häufigste Grund für die Frühgeburtlichkeit war der spontane Wehenbeginn (4/6), ein Fall wurde aufgrund einer HELLP-Konstellation frühzeitig entbunden und es kam zu einem intrauterinen Fruchttod.

Tabelle 8: Charakteristika der HAART-exponierten Neugeborenen (n=69)

	Präkonzeptioneller Therapiebeginn (n=39)	Postkonzeptioneller Therapiebeginn (n=30)	p-Wert
Totale Anzahl, n (%)			0,387
<i>Weiblich</i>	18 (46,15%)	17 (56,66%)	
<i>Männlich</i>	21 (53,84%)	13 (43,33%)	
Gestationsalter, n			
<i>Wochen, Median</i>	38 SSW	38 SSW	
<i>Tage, Median</i>	272	264	
<i>25. Perzentile</i>	262 Tage	260,6 Tage	
<i>75. Perzentile</i>	276,5 Tage	275,5 Tage	
<i>IQA</i>	14,5	14,9	
Geburtsreife, n (%)			0,061
<i>Frühgeburt</i> <37+0 SSW	1 (2,56%)	5 (16,66%)	
>37+0 SSW	38 (97,43%)	25 (83,33%)	

Niedriges Geburtsgewicht			0,073
<2500g	4 (10,25%)	5 (16,66%)	
>2500g	35 (89,74%)	25 (83,33%)	
SGA <10. Perzentile, n (%)			0,058
Ja	13 (33,33%)	5 (16,66%)	
Nein	26 (66,66%)	25 (83,33%)	
IUGR, n (%)	1 (2,56%)	0	0,085
APGAR			0,12
Median (1 Minute)	9	9	
Median (5 Minuten)	10	10	
Median (10 Minuten)	10	10	
Nabelschnur-pH (arteriell), n (%)			0,041
Normaler pH-Wert ($\geq 7,30$)	15 (38,46%)	19 (63,33%)	
Azidotischer pH-Wert ($< 7,30$)	24 (61,53%)	11 (36,66%)	

n = Anzahl der Patienten, SSW = Schwangerschaftswoche, LBW = low birth weight, SGA = small for gestational age, IUGR = intrauterine growth restriction, g = Gramm

4.1.4 Biometrische Parameter der HIV-exponierten Feten

Die Ultraschalluntersuchungen mit Messungen der biometrischen Parameter erfolgten im zweiten und dritten Trimenon (Zeitpunkt T1, T2) während der Schwangerschaft. T3 ist definiert als Zeitpunkt der Geburt.

Zum Zeitpunkt T1 lag der Mittelwert des **biparietalen Durchmessers** in der Gruppe des präkonzeptionellen Therapiebeginns bei 53,5 mm. In der Gruppe des postkonzeptionellen Therapiebeginns lag der biparietale Durchmesser im Mittelwert bei 51,66 mm. Der Median betrug 51,5 mm im Kollektiv des präkonzeptionellen Therapiebeginns und im Kollektiv des postkonzeptionellen Therapiebeginns betrug der Median 52,55 mm. Zum Zeitpunkt T2 betrug der biparietale Durchmesser im Durchschnitt 80,75 mm in der Gruppe des präkonzeptionellen Therapiebeginns. Bei 82,42 mm lag dieser im Durchschnitt in der Gruppe des postkonzeptionellen Therapiebeginns.

Der **frontookzipitale Durchmesser** lag im Kollektiv des präkonzeptionellen Therapiebeginns im Durchschnitt bei 67,9 mm zum Zeitpunkt T1 und 102,76 mm zum Zeitpunkt T2. Ähnlich lag auch der Mittelwert im Kollektiv des postkonzeptionellen Therapiebeginns. Zum Zeitpunkt T1 bei 65,82 mm und zum Zeitpunkt T2 bei 103,5 mm.

Der **Kopfumfang** der Feten betrug im Durchschnitt zum Zeitpunkt T1 in der Gruppe des präkonzeptionellen Therapiebeginns bei 190,77 mm und 288,93 mm zum Zeitpunkt T2. In der Gruppe des postkonzeptionellen Therapiebeginns war der Kopfumfang bei T1 durchschnittlich bei 182,85 mm und bei T2 durchschnittlich bei 291,80 mm.

Zum Zeitpunkt T1 in der Gruppe des präkonzeptionellen Therapiebeginns war der Mittelwert des **Abdomenumfangs** bei 168,56 mm und 276,05 mm zum Zeitpunkt T2. Der Abdomenumfang in der Gruppe des postkonzeptionellen Therapiebeginns betrug im Durchschnitt zum Zeitpunkt T1 bei 157,77 mm und zum Zeitpunkt T2 bei 278,35 mm.

Innerhalb der Gruppe des präkonzeptionellen Therapiebeginns war zum Zeitpunkt T1 die **Femurlänge** durchschnittlich 37,47 mm und zum Zeitpunkt T2 durchschnittlich 61,71 mm. In der Gruppe des postkonzeptionellen Therapiebeginns war die Femurlänge im Durchschnitt zum Zeitpunkt T1 35,50 mm und zum Zeitpunkt T2 durchschnittlich 62,52 mm.

Vergleicht man das **fetale Schätzwicht** zum Zeitpunkt T1, lag dieses durchschnittlich bei 477,56 g im präkonzeptionellen Kollektiv und 420,56 g im postkonzeptionellen Kollektiv. Zum Zeitpunkt T2 lag das Schätzwicht bei 1880,61 g und bei 1946,2 g.

Das **durchschnittliche Neugeborene** in der Gruppe des präkonzeptionellen Therapiebeginns wog 3122,5 g. Hierbei lag der Median bei 3010 g. In der Gruppe des postkonzeptionellen Therapiebeginns war das Neugeborene im Durchschnitt 3265,83 g schwer. Der Median lag bei 3215 g.

In der Gruppe des präkonzeptionellen Therapiebeginns variierten die Maße des **Kopfumfanges der Neugeborenen** zwischen 31,5 cm und 38 cm. Im Durchschnitt betrug der Kopfumfang 33,97 cm. In der Vergleichsgruppe lag der Kopfumfang zwischen minimal 28,5 cm und maximal 37 cm. Hierbei war der Kopfumfang durchschnittlich 33,66 cm.

Die **Körperlänge der Neugeborenen** betrug durchschnittlich in der Gruppe des präkonzeptionellen Therapiebeginns 49,26 cm. Dabei variierte die Länge zwischen minimal 44 cm und maximal 53 cm. Im Vergleich dazu war die Körperlänge der Neugeborenen in der Gruppe des postkonzeptionellen Therapiebeginns minimal 39,5 cm und maximal 56 cm groß. Der Mittelwert lag bei 49,03 cm.

Die gesamten Messdaten ergaben im Vergleich der beiden Kollektive keine signifikanten Ergebnisse.

Abbildung 9 Darstellung des Mittelwertes der Gewichte (in Gramm) zum Zeitpunkt des 1. und 2. Trimenons und zum Zeitpunkt der Geburt in den beiden Vergleichsgruppen

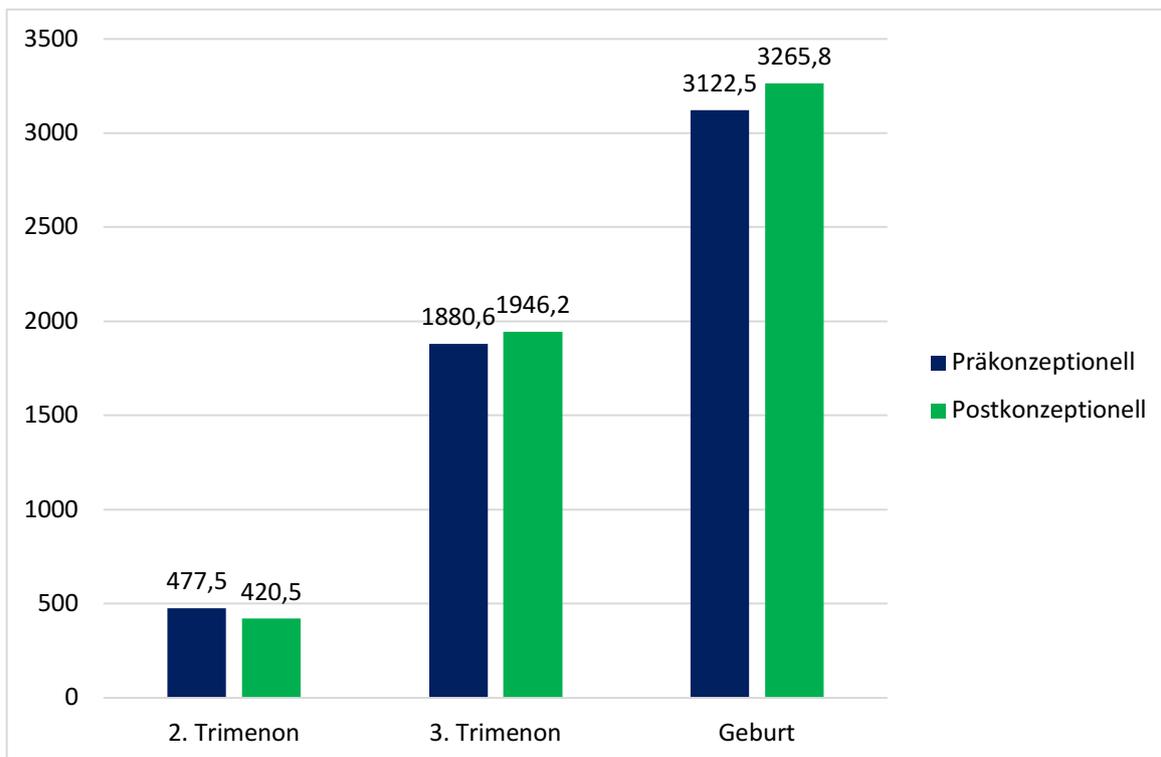


Tabelle 9: Biometrische Daten

	Präkonzeptioneller Therapiebeginn (n=39)					Postkonzeptioneller Therapiebeginn (n 30)					p-Wert
	Median	Mittelwert	25. P	75. P	IQR	Median	Mittelwert	25. P	75. P	IQR	
T1											
BPD, mm	51,5	53,50	49,2	55,6	6,4	52,25	51,66	49,62	53,4	3,78	n.s.
FOD, mm	65	67,90	62,9	70,25	7,35	64,65	65,82	62,87	68,45	5,58	n.s.
KU, mm	182,9	190,77	176,75	198,25	21,5	182,85	184,28	173,35	191,5	18,15	n.s.
AU, mm	161,8	168,56	155,5	182,1	26,6	160,75	157,77	151,92	172,85	20,93	n.s.
FL, mm	35,9	37,47	34,2	40,2	6	35,6	35,50	33,87	37,07	3,2	n.s.
SG, g	402	477,56	372,5	545,5	173	395	420,56	355,5	472,5	117	n.s.
T2											
BPD, mm	80,3	80,75	76,05	86,95	10,9	83,65	82,42	80,45	86,77	6,32	n.s.
FOD, mm	103,3	102,76	97,95	109,65	11,7	104,75	103,50	98,82	109,4	10,58	n.s.
KU, mm	287,3	288,93	272,6	310	37,4	294,25	291,80	281,3	308,22	26,92	n.s.
AU, mm	284,6	276,05	255,35	295,2	39,85	281,95	278,35	255,05	297,95	42,9	n.s.
FL, mm	61,4	61,71	57,5	65,85	8,35	63,05	62,52	59,1	66,52	7,42	n.s.
SG, g	1906	1880,61	1451,5	2237,5	786	1929,5	1946,2	1540	2261,75	721,75	n.s.
T3											
Kopfumfang, cm	34,0	33,97	32,75	35	2,25	34	33,66	32,62	35	2,38	n.s.
Körperlänge, cm	49,5	49,26	48	51	3	49	49,03	48	51	3	n.s.
Geburtsgewicht, g	3010	3122,5	2737,5	3422,5	685	3215	3265,83	2823,75	3407,5	583,75	n.s.
	Minimum 2025 g		Maximum 3920 g			Minimum 1385 g		Maximum 4305 g			

n = Anzahl der Patienten, IQR = Interquartilsabstand, BPD = biparietaler Durchmesser, FOD = frontookzipitaler Durchmesser, KU = Kopfumfang, AU = Abdomenumfang, FL = Femurlänge, SG = Schätzwert, mm = Millimeter, cm = Zentimeter, g = Gramm, n.s. = nicht signifikant

4.1.5 Geschlechtsspezifisches Datenkollektiv bezogen auf das Gestationsalter

Das Gesamtkollektiv wurde im Folgenden bezogen auf das Schwangerschaftsalter nach Geschlecht unterteilt. In der Analyse sind 34 männliche und 35 weibliche Neugeborene enthalten.

Tabelle 10: Darstellung der Geburtsparameter der HIV-exponierten männlichen Neugeborenen im Intervall 36.-41. SSW

Geschlecht	GA (SSW)		Geburtsgewicht (g)	Kopfumfang (cm)	Körperlänge (cm)
Männlich	36	n = 1 Mittelwert SD	2305 /	31	43
	37	n = 1 Mittelwert SD	2700 /	32	47
	38	n = 15 Mittelwert SD	2945,6 429,52	33,8 11,9	49 26,73
	39	n = 7 Mittelwert SD	3050 542,52	34,5 23,17	49,4 33,59
	40	n = 6 Mittelwert SD	3522,5 323,57	34,9 13,57	50,6 13,66
	41	n = 4 Mittelwert SD	3888,7 386,62	35,6 17,97	53 24,49

n = Anzahl der Patienten, GA = Gestationsalter, SSW = Schwangerschaftswoche, SD = einfache Standardabweichung, g = Gramm, cm = Zentimeter

Tabelle 11: Bezogen auf das Gestationsalter Mittelwert und Standardabweichung der HIV-exponierten männlichen Neugeborenen

Gesamtzahl		Mittelwert	Standardabweichung
34	Geburtsgewicht, g	3153,8	549
	Kopfumfang, cm	34,25	1,7
	Körperlänge, cm	49,6	3

n = Anzahl der Patienten, g = Gramm, cm = Zentimeter

Tabelle 12: Darstellung der Geburtsparameter der HIV-exponierten weiblichen Neugeborenen im Intervall 35.-41. SSW

Geschlecht	GA (SSW)		Geburtsgewicht (g)	Kopfumfang (cm)	Körperlänge (cm)
Weiblich	35	n = 1			
		Mittelwert	2960	32	40
		SD	/		
	36	n = 1			
		Mittelwert	1385	28,5	39,5
		SD	/		
	37	n = 3			
		Mittelwert	2440	31,5	44,5
	SD	155,56	7,07	7,07	
38	n = 7				
	Mittelwert	3122,1	34	49,5	
	SD	318,21	10,58	15	
39	n = 12				
	Mittelwert	2970	33,9	49,4	
	SD	401,2	13,62	17,82	
40	n = 7				
	Mittelwert	3045	33,1	48,7	
	SD	418,97	9,45	14,96	
41	n = 5				
	Mittelwert	3328	33,9	49,6	
	SD	267,22	11,4	15,17	

n = Anzahl der Patienten, GA = Gestationsalter, SSW = Schwangerschaftswoche, SD = einfache Standardabweichung, g = Gramm, cm = Zentimeter

Tabelle 13: Bezogen auf das Gestationsalter Mittelwert und Standardabweichung der HIV-exponierten weiblichen Neugeborenen

Gesamtzahl		Mittelwert	Standardabweichung
35	Geburtsgewicht, g	2990,7	474,1
	Kopfumfang, cm	33,4	1,5
	Körperlänge, cm	48,7	2,4

n = Anzahl der Patienten, g = Gramm, cm = Zentimeter

Beim Betrachten der Mittelwerte der Tabelle 11 und 13 fällt auf, dass die männlichen im Vergleich zu den weiblichen HIV-exponierten Neugeborenen bei Geburt um 163,1 g schwerer, um 0,85 cm größere Körperlänge und um 0,9 cm einen schmaleren Kopfumfang hatten.

4.1.6 Dopplersonographische Parameter der HIV-exponierten Feten

Im Weiteren erfolgt die Darstellung der dopplersonographischen Parameter mit Hinblick auf signifikante Unterschiede im Vergleich vom präkonzeptionellen und postkonzeptionellen Therapiebeginn. Es erfolgten zum Zeitpunkt T1 und T2 dopplersonographische Messungen der A. umbilicalis und der A. uterina rechts und links. Die Messungen der A. cerebri media wurde alleinig zum Zeitpunkt T2 durchgeführt.

In der Gruppe des präkonzeptionellen Therapiebeginns betrug die durchschnittliche Zeitdifferenz zwischen der ersten und der zweiten dopplersonographischen Untersuchung 10 Wochen. Zwischen erster dopplersonographischer Untersuchung und Entbindung lag die durchschnittliche Zeitspanne bei 18 Wochen im Kollektiv des präkonzeptionellen Therapiebeginns.

In der Gruppe des postkonzeptionellen Therapiebeginns betrug im Vergleich die durchschnittliche Zeitdifferenz zwischen der ersten und zweiten dopplersonographischen Messung 11 Wochen. Die Zeitspanne zwischen der ersten Dopplersonographie und Entbindung lag im Durchschnitt bei 18 Wochen. Pathologische Dopplerwerte mit erhöhten Pulsatilitäts- und/oder Widerstandsindices konnten nicht detektiert werden. Hinsichtlich der PI- und RI-Werte gab es keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zwischen dem prä- und postkonzeptionellen Therapiebeginn.

Tabelle 14: Dopplerwerte

T1	Präkonzeptioneller Therapiebeginn (n=39)			Postkonzeptioneller Therapiebeginn (n=30)			p-Wert
	Median	Mittelwert	IQR	Median	Mittelwert	IQR	
PI A. umbilicalis	1,3	1,34	1,22 – 1,51	1,27	1,27	1,15 – 1,4	n.s
RI A. umbilicalis	0,73	0,73	0,68 – 0,8	0,72	0,72	0,67 – 0,76	n.s
PI A. uterina rechts	1,04	1,07	0,88 – 1,23	0,94	1,1	0,8 – 1,32	n.s
RI A. uterina rechts	0,6	0,59	0,52 – 0,66	0,56	0,58	0,49 – 0,67	n.s
PI A. uterina links	1,11	1,18	0,9 – 1,26	1,2	1,14	0,80 – 1,32	n.s
RI A. uterina links	0,62	0,62	0,56 – 0,67	0,65	0,61	0,50 – 0,7	n.s
T2							
PI A. umbilicalis	1,01	1,01	0,88 – 1,17	1,14	1,1	0,94 – 1,26	n.s
RI A. umbilicalis	0,63	0,64	0,59 – 0,68	0,67	0,67	0,62 – 0,72	n.s
PI A. cerebri media	1,92	1,97	1,72 – 2,18	1,91	1,99	1,76 – 2,23	n.s
RI A. cerebri media	0,84	0,83	0,8 – 0,87	0,83	0,83	0,79 – 0,87	n.s
PI A. uterina rechts	0,94	0,95	0,73 – 1,06	0,86	0,89	0,7 – 1	n.s
RI A. uterina rechts	0,55	0,55	0,48 – 0,61	0,53	0,53	0,46 – 0,57	n.s
PI A. uterina links	0,9	0,93	0,73 – 1,07	0,8	0,88	0,69 – 1,02	n.s
RI A. uterina links	0,52	0,54	0,48 – 0,59	0,51	0,53	0,47 – 0,57	n.s

n = Anzahl der Patienten, PI = Pulsatilitätsindex, RI = Widerstandsindex, n.s. = nicht signifikant

5 Diskussion

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der vergleichenden Analyse des fetalen Wachstums und der dopplersonographischen Parameter bei mit einer antiretroviralen Therapie behandelten HIV-positiven Schwangeren diskutiert und im Zusammenhang mit der vorhandenen Studienlage betrachtet.

Neben der deutlichen Reduzierung der Mutter-zu-Kind-Transmission beschreibt die Datenlage zur antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft ein höheres Risiko für das Auftreten von Frühgeburtlichkeit, niedrigem Geburtsgewicht und fetaler Wachstumsrestriktion. Allerdings fällt auf, dass die Ergebnisse diesbezüglich sehr heterogen sind. In den meisten Studien wird neben dem Vergleich von unterschiedlichen Therapieansätzen (Kombinationstherapie vs. Mono-/Dualtherapie vs. keine Therapie) unter anderem untersucht, ob ein Unterschied zwischen prä- und postkonzeptionellem Therapieeinsatz und den negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft existiert. Die Patientinnen in unserer Studie erhielten alle eine Kombinationstherapie. Deshalb war unser Ansatz, das Studienkollektiv in zwei Subgruppen zu unterteilen, und die Auswirkungen auf die Schwangerschaft bezüglich des prä- und postkonzeptionellen Therapiebeginns zu untersuchen. Die Analyse basiert auf den Daten von 95 HIV-positiven Patientinnen, die zwischen 2011 und 2015 im Universitätsklinikum Düsseldorf betreut wurden. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand der Durchsicht von Patientenakten und medizinischen Dokumentationen. Als Nachteil erwies sich dabei die unvollständige Dokumentation, sodass insgesamt 69 Patientinnen in die Analyse aufgenommen werden konnten. Davon wurden bereits 39 Patientinnen vor der Schwangerschaft mit einer antiretroviralen Therapie behandelt. 30 Patientinnen begannen nach dem ersten Trimenon mit einer Therapie. Mehrlingsschwangerschaften wurden in der Analyse ausgeschlossen. Diese Stichprobengröße ist im Vergleich zur internationalen Datenlage kleiner und enthält keine Kontrollgruppe. Die Patientinnen wurden untereinander verglichen und die Ergebnisse in Bezug zur Literatur gesetzt.

Die Analyse von fetalem Wachstum ist komplex, und Kofaktoren wie Herkunft, Nikotinabusus, Ernährungsstatus, Herz-Kreislauf-erkrankungen und Erkrankungen

mit chronischer Entzündung^{97,130}, aber auch das Krankheitsstadium der HIV-Erkrankung sowie HAART-Exposition können ebenfalls zu einer fetalen Wachstumsrestriktion beitragen und sind schwer zu differenzieren. Die HIV-Infektion allein ist assoziiert mit immunologischen Dysregulationen und Veränderungen von angiogenetischen Faktoren und Komplementsystem-Aktivierung, die wiederum einen Einfluss auf die deziduale und plazentare Vaskularisation haben können^{131,132}.

In diesem Zusammenhang zeigte die Studie von Iqbal et. al. einen signifikanten Zusammenhang ($p=0,001$) zwischen fetaler Wachstumsrestriktion und einem schlechten immunologischen Status der Mutter, mit einer $CD4^+$ -Zellzahl <200 Zellen/ μ l im ersten Trimenon. Die HIV-Viruslast konnte dabei jedoch nicht mit einer Wachstumsrestriktion in Zusammenhang gebracht werden, denn diese trat bei 20,4% der Frauen mit einer Viruslast >1000 Kopien/ml und bei 20,9% der Patientinnen mit einer Viruslast von <1000 Kopien/ml auf ($p=0,932$)¹³³. An der immunologischen Regulation der normalen Plazentaentwicklung sind unter anderem $CD4^+$ -T-Helferzellen beteiligt. Eine Dysbalance derer kann, auch bei HIV-negativen Schwangeren, zu Infertilität, Abortneigungen, aber auch zu einer Plazentainsuffizienz mit Ausbildung einer Präeklampsie und fetaler Wachstumsrestriktion führen¹³⁴.

In einer weiteren prospektiven US-amerikanischen Studie von Aaron et. al., mit einer Probandenzahl von 183, konnte zwar ein erhöhtes Vorkommen von SGA im Vergleich zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Schwangeren gezeigt werden (31,2% vs. 16%). Allerdings war auch in diesem Zusammenhang nicht die Kombinationstherapie mit einem erhöhten SGA-Risiko assoziiert, sondern der schlechte immunologische HIV-Status in Kombination mit einem erhöhten Nikotin- und Drogenabusus der Mutter. Der Einsatz von NNRTI's wurde sogar als protektiv beschrieben. Es zeigte sich keine Assoziation mit dem Therapiebeginn vor dem Eintritt der Schwangerschaft und dem Auftreten eines SGA-Neugeborenen ($p=0,052$)¹³⁵.

Andere Ergebnisse erzielte die retrospektive Observationsstudie von Snijdwind et. al. mit einer Probandenzahl von 2184 Schwangerschaften im Rahmen der ATHENA Kohorte. Es konnte ein signifikant erhöhtes Vorkommen eines SGA-Neugeborenen im Kollektiv des präkonzeptionellen Therapieeinsatzes nachgewiesen werden ($p=0,03$)⁶. Snijdwind et. al. zeigte, dass das höchste Risiko beim Einsatz eines

Proteaseinhibitors in der Kombinationstherapie besteht ($p=0,016$). Eine mögliche Hypothese für die Plazentainsuffizienz und daraus resultierende Wachstumsrestriktion scheint in diesem Zusammenhang eine durch die antiretrovirale Therapie verursachte vaskuläre Schädigung und endotheliale Dysfunktion zu sein¹³⁶. Eine weitere Hypothese ist die durch Proteaseinhibitoren verursachte Reduzierung von Progesteronkonzentrationen im maternalen Blut. Dabei korrelierten niedrige Progesteronkonzentrationen in Mausmodellen und *in vitro* mit pathologischem fetalem Wachstum⁸³. Darauf Bezug nehmend konnte Mohammadi et. al. einen positiven Effekt auf das Wachstum bei mit einer cART therapierten schwangeren Mäusen beobachten, wenn Progesteron substituiert wurde¹³⁷. Eine Übertragung dieses Resultates auf HIV-positive Schwangere hat jedoch bislang noch nicht stattgefunden.

Die Ergebnisse unserer Studie konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen prä- und postkonzeptionellen Therapiebeginn und der Entbindung eines SGA-Neugeborenen zeigen. Ein SGA-Neugeborenes, mit einem Geburtsgewicht <10 . Perzentile, lag in 33,34% im präkonzeptionellen Kollektiv und in 16,66% im postkonzeptionellen Kollektiv vor ($p=0,058$). Dabei fällt jedoch auf, dass prozentual doppelt so viele SGA-Neugeborene im präkonzeptionellen Kollektiv geboren wurden. Ein möglicher Grund für das nicht signifikante Ergebnis ist die Größe des vorliegenden Patientenkollektivs. In der Literatur wird der Einsatz von Proteaseinhibitoren in Bezug auf das geringere fetale Wachstum diskutiert. In unserem Kollektiv erhielten 63 von 69 Patientinnen eine Kombinationstherapie mit mindestens einem Proteaseinhibitor. Fraglich ist, ob dabei die längere Exposition in der präkonzeptionellen Gruppe der Grund für ein SGA-Neugeborenes ist. In diesem Zusammenhang konnte Chen et. al. in einer prospektiven Studie mit 3290 Schwangeren ein höheres Risiko von SGA-Neugeborenen bei Schwangeren mit einer vor der Schwangerschaft initiierten Kombinationstherapie beobachten⁴. Das SGA-Risiko lag in dessen Kollektiv bei 18% der Neugeborenen. Chen et. al. konnte dieses Risiko mit einem höheren Alter der Mutter, Nulliparität, dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und einer Anämie der Mutter in der multivariaten Analyse assoziieren.

In unserer Studie zeigte sich in der Gruppe des präkonzeptionellen Therapiebeginns ein signifikantes Ergebnis in Bezug auf das Vorliegen einer Anämie, mit einem Hämoglobinwert <11 g/dl, im 2. Trimenon ($p=0,015$). Jedoch ist die Anämie die

häufigste hämatologische Störung in der Schwangerschaft. Neben dem Anstieg des Plasmavolumens der Schwangeren wird vermehrt Eisen in der Plazenta und im Fet abgelagert¹³⁸. Aber auch der Einsatz von Zidovudin und eine damit auftretende Myelotoxizität kann eine Anämie verursachen. Die Schwangeren in unserem Kollektiv hatten zu 30,76% (12 von 39) eine Kombination mit Zidovudin erhalten. Zidovudin wird heutzutage nur noch in geringen Dosen verabreicht und von der deutsch-österreichischen Leitlinie als first-line Therapeutikum eingesetzt. In der präkonzeptionellen Gruppe der SGA-Neugeborenen hatten 92,30% (12/13) der Schwangeren eine Anämie und erhielten zu 84,61% (11/13) Zidovudin. Ein möglicher Zusammenhang kann in diesem Fall bestehen.

In Bezug auf die vorgeburtlichen Untersuchungen mittels Sonographie und der Detektion von IUGR bei HIV-exponierten Feten existieren ebenfalls nur wenige Studien. In einer Studie mit 156 Einlingsschwangerschaften von López et. al. konnten 38 Schwangerschaften mit einer fetomaternalen Insuffizienz mittels Dopplersonographie detektiert werden¹³⁹. In dieser Studie zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Therapiedauer, der eingesetzten Therapeutika oder dem Therapiebeginn in der Schwangerschaft. López et. al. assoziierte die fetale Wachstumsrestriktion daher eher mit direkt toxischen Effekten der Medikamente im 2. oder 3. Trimenon als mit Prozessen, die früher in der Schwangerschaft im Zuge der Plazentation stattgefunden hatten.

Um mögliche maternoplazentare Effekte der HIV-Infektion im ersten Trimester dopplersonographisch zu detektieren, verglich Savvidou et. al. die Messung des Pulsatiliätsindex der Aa. uterinae zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Schwangeren sowie therapierten und untherapierten HIV-Infizierten. Die Studie konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen der HIV-positiven Schwangeren und HIV-negativen Schwangeren zeigen ($p=0,28$). Ebenfalls erbrachte der Vergleich zwischen therapierten und untherapierten HIV-positiven Schwangeren keine signifikanten Ergebnisse in Bezug zu dopplersonographischen Veränderungen ($p=0,12$)¹⁴⁰.

Die Ergebnisse unserer Arbeit konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen prä- und postkonzeptionellem Therapiebeginn bezogen auf die sonographische Fetometrie oder auf die Dopplersonographie im ersten und zweiten Trimenon der A. umbilicalis, der A. cerebri media und der Aa. uterinae zeigen.

Die Studienlage, bezogen auf das Frühgeburtsrisiko bei HIV-positiven Schwangeren und dem Einsatz einer HIV-Medikation, ist gleichermaßen heterogen. Betrachtet man allein die Ätiologie für eine Frühgeburtlichkeit wird diese ebenfalls beeinflusst von multifaktoriellen und idiopathischen Risikofaktoren wie Alter der Schwangeren, Sozialstatus, Schulausbildung, Nikotinabusus, Mangel- oder Fehlernährung, sowie iatrogenen Risikofaktoren, wie schwere Erkrankungen der Schwangeren, Präeklampsie, intrauterine Wachstumsrestriktion und aufsteigenden Infektionen. Grundsätzlich ist das Risiko einer spontanen Frühgeburt bei HIV-positiven dreifach so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung^{7,141}. Albert et. al. postuliert jedoch, dass der Einsatz einer antiretroviralen Therapie das Risiko reduzieren kann. Er konnte beobachten, dass durch die Einnahme einer Kombinationstherapie und somit die Möglichkeit einer intensiveren pränatalen Betreuung der Schwangeren zu einer Risikoreduktion in Bezug auf Substanzmissbrauch (Nikotin, Drogen) führen kann.

Hinsichtlich des Risikos einer Frühgeburtlichkeit zeigte die prospektive Arbeit von Cotter et. al., mit Einschluss von 999 Patientinnen, von denen 134 eine Kombinationstherapie mit einem und 373 ohne einen Proteaseinhibitor erhielten, ein erhöhtes Risiko beim Einsatz eines Proteaseinhibitors ($p=0,03$)⁸⁰. Im Gegensatz dazu zeigte sich kein signifikantes Risiko bezüglich SGA im Vergleich der Therapien untereinander (keine Therapie/Monotherapie mit Zidovudin/cART mit/ohne PI). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen der European Collaborative und Swiss Cohort Study, bei denen ein 2,6-faches Risiko einer Frühgeburtlichkeit beim Einsatz einer Kombinationstherapie mit einem Proteaseinhibitor beobachtet wurde^{11,142}.

Im Widerspruch dazu konnte die Studie von Short et. al. in einer retrospektiven Analyse mit 331 Schwangeren zeigen, dass ein höheres Frühgeburtsrisiko beim postkonzeptionellen Therapiebeginn besteht ($p=0,011$)¹⁴³. Er vermutete in diesem Zusammenhang, dass der spätere Einsatz von cART, in dieser Studie im Median in der 29. SSW, eine Immunreaktion mit Veränderung von Zytokinen an der fetoplazentaren Einheit auslösen könnte, und damit die schwangerschaftserhaltenden Th2-Zytokine reduziert werden. Normalerweise erfolgt in der Schwangerschaft ein physiologischer Shift von Th1- zu Th2-Zytokinen und die fetoplazentare Einheit produziert zusätzlich Th2-Zytokine damit der Fet,

nicht abgestoßen wird, der als solches ein Allograft in der Mutter ist. Eine erhöhte Produktion von Th1-Zytokinen in der Schwangerschaft, davon vor allen das Interleukin 2, ist direkt assoziiert mit zytotoxischen Reaktionen und folgend spontanen Aborten und Präeklampsie^{144,145}.

Auch in Bezug auf die HIV-Erkrankung ist der Shift von Th1- zu Th2-Zytokinen mit einer zunehmenden Immunsuppression und einem Krankheitsprogress assoziiert. Eine antiretrovirale Therapie verhindert diesen Shift. Fiore et. al. stellte die Hypothese auf, dass das Frühgeburtsrisiko mit HAART-assoziierten immunologischen Veränderungen und der Hemmung des Th1- zu Th2-Shifts assoziiert ist. Dafür bestimmte sie bei 49 mit einer HAART therapierten HIV-positiven Schwangeren zu drei Zeitpunkten während der Schwangerschaft die Interleukin 2 (Th1-) und Interleukin 10 (Th2-) Zellzahl. Innerhalb des Kollektivs kam es zu 16 Frühgeburten, bei denen laborchemisch eine Abnahme der Interleukin 10-Zellzahl und eine Zunahme von Interleukin 2-Zytokinen nachgewiesen werden konnte ($p=0,005$). Die Interleukin 10-Zellzahl war, im Vergleich, konstant erhöht bei den Patientinnen, die in Terminnähe entbunden haben¹⁴⁶.

Im Vergleich zwischen HAART, der Kombinationstherapie und Mono-/Dualtherapie, assoziierte Townsend et. al. ein 1,5-fach erhöhtes Risiko einer Frühgeburtslichkeit in der englischen Bevölkerung mit insgesamt 5009 Schwangerschaften beim Einsatz von HAART in der Schwangerschaft ($p=0,001$). Keine Assoziation beobachtete er bezüglich des Zeitpunktes des Therapiebeginns und dem Risiko einer Frühgeburtslichkeit (16,4% präkonzeptionell versus 14,6% postkonzeptionell, $p=0,460$)¹⁴⁷.

In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Subgruppen bezogen auf das Risiko einer Frühgeburtslichkeit ($p=0,061$). Ähnlich wie Albert et. al., vermuten wir, dass das sichere Patientenmanagement mit regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen, interdisziplinärer Betreuung der HIV-positiven Schwangeren potentielle Risiken für eine Frühgeburtslichkeit bereits früh detektieren und eliminieren konnte.

Zusammenfassend stellt sich die Frage, warum die Ergebnisse der internationalen Studienlage sich unterscheiden. Ein möglicher Verzerrungseffekt ist, wie von Uthman et. al. beschrieben, dass die präkonzeptionell therapierten Schwangeren im Vergleich zur postkonzeptionell therapierten Schwangeren von sich aus

Risikofaktoren besitzen, die negative Auswirkungen auf die Schwangerschaft haben können. Er resümierte, dass die Schwangeren, die bereits präkonzeptionell therapiert wurden, unter Umständen älter, Multipara und/oder immunologisch kränker wären als die Schwangeren, die erst zu einem späteren Zeitpunkt in der Schwangerschaft mit einer Therapie begonnen hatten⁸. Auch mit unseren Daten kann diese Hypothese zum Teil bestätigt werden. Denn das mittlere Alter war im Vergleich höher als bei den Schwangeren aus der präkonzeptionellen Gruppe und sie waren häufiger Multipara. Bezogen auf die immunologischen Parameter mit der CD4⁺-Zellzahl war der Median bei 489/ μ l jedoch nicht signifikant höher als in der postkonzeptionellen Gruppe. Die Viruslast zeigte sich zu Beginn der Schwangerschaft signifikant erhöht in der Gruppe des postkonzeptionellen Therapiebeginns ($p < 0,001$), war aber zum Zeitpunkt der Geburt um 97,48% im Vergleich zum Ausgangswert reduziert. Somit hatten 89,85% der Patientinnen eine Viruslast unter der Nachweisgrenze zum Zeitpunkt der Geburt.

Ein weiterer Verzerrungseffekt ist, dass viele Studien in ihren Analysen keine Informationen über das Auftreten einer Frühgeburtlichkeit in vorherigen Schwangerschaften der Patientin sammeln konnten. Ebenfalls wurde nicht zwischen spontanen oder iatrogen erfolgten Frühgeburten unterschieden. Diese beiden Punkte konnten in unserer Studie untersucht und dargestellt werden. Anders als in den internationalen Studien war es uns möglich Daten zu Risikofaktoren einer Frühgeburtlichkeit für die Patientin zu untersuchen. Denn es erfolgte bei den HIV-positiven Schwangeren in regelmäßigen Abständen die mikrobiologische vaginale Abstrichentnahme, und bei Auffälligkeiten mit Nachweis von Bakterien, die nicht in der Vaginalflora vorhanden sind, die entsprechende antibiotische Therapie. Das durch Bakterien veränderte Vaginalmilieu ist eine der größten Risikofaktoren in Bezug auf das Frühgeburtlichkeitsrisiko¹⁴⁸⁻¹⁵⁰.

5.1 Vergleich der Wachstumsdaten der HIV-exponierten Neugeborenen mit Daten der INTERGROWTH-21st Studie

Im Rahmen der erweiterten Analyse wurden die Geburtsdaten der HIV-exponierten Neugeborenen (Geburtsgewicht, Kopfumfang, Körperlänge) unserer Studienpopulation mit internationalen Perzentilenwerten, bezogen auf das Gestationsalter, verglichen. Die INTERGROWTH-21st Studie ist eine

multizentrische, multiethnische Analyse und beinhaltet Daten von insgesamt 20.486 Schwangeren und deren Neugeborenen¹⁵¹. Insgesamt haben Zentren von acht Ländern (England, Brasilien, Italien, Oman, USA, China, Indien und Kenia) zwischen 2009 bis 2013 Neugeborenenendaten von Einlingsschwangerschaften bereitgestellt, und es wurde ein standardisierter Datenpool für Wachstumsdaten beginnend von der 14. SSW bis zum Alter von 2 Jahren erstellt. Auch die Patientinnen unserer Analyse sind multiethnisch und somit ist es plausibel, den vorhandenen Datensatz nicht nur mit kaukasischen Neugeborenen zu vergleichen. Es erfolgt der Vergleich der Mittelwerte des Geburtsgewichtes, des Kopfumfanges und der Körperlänge in Bezug auf das Gestationsalter mit den Mittelwerten aus dem INTERGROWTH-21st Kollektiv. Bei unseren Wachstumsdaten handelt es sich um 34 männliche und 35 weibliche Neugeborene, die mit 10.482 männlichen und 10.004 weiblichen Neugeborenen der INTERGROWTH-21st Studie verglichen wurden. Dabei fällt auf, dass die HIV-exponierten männlichen Neugeborenen im Mittel um 39,32 g schwerer und die weiblichen Neugeborenen um 82 g leichter sind als ihre gleichaltrigen Vergleichspartner. Auch in Bezug auf die Geburtslänge sind die HIV-exponierten männlichen Neugeborenen länger (0,25 cm). Die HIV-exponierten weiblichen Neugeborenen sind im Mittel um 0,4 cm kürzer. Der Kopfumfang der männlichen Neugeborenen ist im Mittel um 0,23 cm breiter. Der Kopfumfang der weiblichen Neugeborenen ist im Mittel um 0,27 cm schmaler. Die Ergebnisse konnten kein Signifikanzniveau erreichen.

Tabelle 15: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte des Geburtsgewichts (g) der HIV-exponierten männlichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv der INTERGROWTH-21st

Geschlecht	SSW	Geburtsgewicht HIV-exponierte NG	Geburtsgewicht INTERGROWTH 21 st	Differenz HIV-exp. NG - INTERGROWTH	p-Wert
Männlich	36	2305	2560	-255	n.s.
	37	2700	2780	-80	n.s.
	38	2945,67	2971	-25,33	0,029
	39	3050,0	3115	-65	n.s.
	40	3522,5	3300	222,5	n.s.
	41	3888,75	3450	438,75	n.s.
Mittelwert				39,32	

SSW = Schwangerschaftswoche, NG = Neugeborene, n.s. = nicht signifikant

Tabelle 16: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte des Kopfumfangs (cm) der HIV-exponierten männlichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv der INTERGROWTH-21st

Geschlecht	SSW	Kopfumfang HIV-exponierte NG	Kopfumfang INTERGROWTH 21 st	Differenz HIV-exp. NG - INTERGROWTH	p-Wert
Männlich	36	31	32,2	-1,2	n.s.
	37	32	32,8	-0,8	n.s.
	38	33,8	33,2	0,6	n.s.
	39	34,5	33,6	0,9	n.s.
	40	34,9	34,1	0,8	n.s.
	41	35,6	34,5	1,1	n.s.
Mittelwert				0,23	

SSW = Schwangerschaftswoche, NG = Neugeborene, n.s. = nicht signifikant

Tabelle 17: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte der Körperlänge (cm) der HIV-exponierten männlichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv der INTERGROWTH-21st

Geschlecht	SSW	Körperlänge HIV-exponierte NG	Körperlänge INTERGROWTH 21 st	Differenz HIV-exp. NG - INTERGROWTH	p-Wert
Männlich	36	43,5	46,4	-2,9	n.s.
	37	47	47,4	-0,4	n.s.
	38	49	48,1	0,9	n.s.
	39	49,4	48,7	0,7	n.s.
	40	50,6	50,1	0,5	n.s.
	41	53	50,3	2,7	n.s.
Mittelwert				0,25	

SSW = Schwangerschaftswoche, NG = Neugeborene, n.s. = nicht signifikant

Tabelle 18: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte des Geburtsgewichts (g) der HIV-exponierten weiblichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv der INTERGROWTH-21st

Geschlecht	SSW	Geburtsgewicht HIV-exponierte NG	Geburtsgewicht INTERGROWTH 21 st	Differenz HIV-exp. NG - INTERGROWTH	p-Wert
Weiblich	35	2960	2350	610	n.s.
	36	1385	2380	-995	n.s.
	37	2440	2675	-235	n.s.
	38	3122	2860	262	n.s.

	39	2970	3053	-83	n.s.
	40	3045	3206	-161	n.s.
	41	3328	3300	28	n.s.
Mittelwert				-82	

SSW = Schwangerschaftswoche, NG = Neugeborene, n.s. = nicht signifikant

Tabelle 19: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte des Kopfumfangs (cm) der HIV-exponierten weiblichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv der INTERGROWTH-21st

Geschlecht	SSW	Kopfumfang HIV-exponierte NG	Kopfumfang INTERGROWTH 21 st	Differenz HIV-exp. NG - INTERGROWTH	p-Wert
Weiblich	35	32	31,6	0,4	n.s.
	36	28,5	31,6	-3,1	n.s.
	37	31,5	32,3	-0,8	n.s.
	38	34	32,6	1,4	n.s.
	39	33,9	33,2	0,7	n.s.
	40	33,1	33,6	-0,5	n.s.
	41	33,9	33,9	0	n.s.
Mittelwert				-0,271	

SSW = Schwangerschaftswoche, NG = Neugeborene, n.s. = nicht signifikant

Tabelle 20: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte der Körperlänge (cm) der HIV-exponierten weiblichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv der INTERGROWTH-21st

Geschlecht	SSW	Körperlänge HIV-exponierte NG	Körperlänge INTERGROWTH 21 st	Differenz HIV-exp. NG - INTERGROWTH	p-Wert
Weiblich	35	48	45,4	2,6	n.s.
	36	39,5	45,6	-6,1	n.s.
	37	44,5	46,8	-2,3	n.s.
	38	49,5	47,5	2	n.s.
	39	49,4	48,3	1,1	n.s.
	40	48,7	49	-0,3	n.s.
	41	49,6	49,4	0,2	n.s.
Mittelwert				-0,4	

SSW = Schwangerschaftswoche, NG = Neugeborene, n.s. = nicht signifikant

5.2 Vergleich der Wachstumsdaten der HIV-exponierten Neugeborenen mit Daten der Deutschen Perinatalerhebung der Jahre 2007-2011

Es erfolgte zur Vervollständigung ebenfalls der Vergleich mit Perzentilenwerten aus den deutschen Perinataldaten, bereitgestellt von Voigt et al.¹⁵², mit den erhobenen Geburtsdaten der HIV-exponierten Neugeborenen unserer Analyse. Diese Perzentilenwerte, bezogen auf das Gestationsalter, liegen einer gesamtdeutschen Auswertung zugrunde und haben im klinischen Alltag einen großen Stellenwert.

Es folgt der Vergleich der Mittelwerte des Geburtsgewichtes, des Kopfumfanges und der Körperlänge in Bezug auf das Gestationsalter mit den Mittelwerten aus dem Neugeborenenkollektiv der Bundesrepublik Deutschland von 2007 bis 2011. In dem Neugeborenenkollektiv wurden die Daten von insgesamt 3,1 Millionen Einlingsgeburten zusammengefasst.

Die Wachstumsdaten der 34 männlichen und 35 weiblichen Neugeborenen wurden mit Daten von 1,62 Millionen männlichen und 1,5 Millionen weiblichen Neugeborenen des Neugeborenenkollektivs verglichen. Dabei fällt auf, dass die HIV-exponierten männlichen Neugeborenen im Mittel um 287 g ($p=0,187$) und die weiblichen Neugeborenen um 357 g ($p=0,143$) leichter sind als ihre gleichaltrigen Vergleichspartner der deutschen Allgemeinbevölkerung.

Auch in Bezug auf die Geburtslänge sind die HIV-exponierten kürzer (männlich: 2,5 cm/weiblich: 3 cm) und der Kopfumfang ist schmaler (männlich: 1,3 cm/weiblich: 1,7 cm). Auch diese Ergebnisse erreichten kein Signifikanzniveau.

Tabelle 21: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte des Geburtsgewichts (g) der HIV-exponierten männlichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv von Voigt et al.¹²¹

Geschlecht	SSW	Geburtsgewicht HIV-exponierte NG	Geburtsgewicht Voigt et al.	Differenz HIV-exp. NG - Voigt	p-Wert
Männlich	36	2305	2880	-575	n.s.
	37	2700	3115	-415	n.s.
	38	2945,67	3322	-376,33	0,004
	39	3050,0	3480	-430	n.s.
	40	3522,5	3620	-97,5	n.s.
	41	3888,75	3720	168,75	n.s.
Mittelwert				-287,51333	

SSW = Schwangerschaftswoche, NG = Neugeborene, n.s. = nicht signifikant

Tabelle 22: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte des Kopfumfangs (cm) der HIV-exponierten männlichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv von Voigt et al.¹²¹

Geschlecht	SSW	Kopfumfang HIV-exponierte NG	Kopfumfang Voigt et al.	Differenz HIV-exp. NG - Voigt	p-Wert
Männlich	36	31	33,8	-2,8	n.s.
	37	32	34,4	-2,4	n.s.
	38	33,8	34,9	-1,1	n.s.
	39	34,5	35,3	-0,8	n.s.
	40	34,9	35,6	-0,7	n.s.
	41	35,6	35,8	-0,2	n.s.
Mittelwert				-1,3333333	

SSW = Schwangerschaftswoche, NG = Neugeborene, n.s. = nicht signifikant

Tabelle 23: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte der Körperlänge (cm) der HIV-exponierten männlichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv von Voigt et al.¹²¹

Geschlecht	SSW	Körperlänge HIV-exponierte NG	Körperlänge Voigt et al.	Differenz HIV-exp. NG - Voigt	p-Wert
Männlich	36	43,5	49,1	-5,6	n.s.
	37	47	50,3	-3,3	n.s.
	38	49	51,2	-2,2	n.s.
	39	49,4	51,9	-2,5	n.s.
	40	50,6	52,5	-1,9	n.s.
	41	53	52,8	0,2	n.s.
Mittelwert				-2,55	

SSW = Schwangerschaftswoche, NG = Neugeborene, n.s. = nicht signifikant

Tabelle 24: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte des Geburtsgewichts (g) der HIV-exponierten weiblichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv von Voigt et al.¹²¹

Geschlecht	SSW	Geburtsgewicht HIV-exponierte NG	Geburtsgewicht Voigt et al.	Differenz HIV-exp. NG - Voigt	p-Wert
Weiblich	35	2960	2505	455	n.s.
	36	1385	2750	-1365	n.s.

	37	2440	2960	-520	n.s.
	38	3122	3180	-58	n.s.
	39	2970	3330	-360	0,01
	40	3045	3460	-415	0,04
	41	3328	3570	-242	n.s.
Mittelwert				-357,85714	

SSW = Schwangerschaftswoche, NG = Neugeborene, n.s. = nicht signifikant

Tabelle 25: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte des Kopfumfangs (cm) der HIV-exponierten weiblichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv von Voigt et al.¹²¹

Geschlecht	SSW	Kopfumfang HIV-exponierte NG	Kopfumfang Voigt et al.	Differenz HIV-exp. NG - Voigt	p-Wert
Weiblich	35	32	32,5	-0,5	n.s.
	36	28,5	33,2	-4,7	n.s.
	37	31,5	33,8	-2,3	n.s.
	38	34	34,3	-0,3	n.s.
	39	33,9	34,7	-0,8	n.s.
	40	33,1	35,1	-2	n.s.
	41	33,9	35,4	-1,5	n.s.
Mittelwert				-1,7285714	

SSW = Schwangerschaftswoche, NG = Neugeborene, n.s. = nicht signifikant

Tabelle 26: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte der Körperlänge (cm) der HIV-exponierten weiblichen Neugeborenen mit dem Neugeborenenkollektiv von Voigt et al.¹²¹

Geschlecht	SSW	Körperlänge HIV-exponierte NG	Körperlänge Voigt et al.	Differenz HIV-exp. NG - Voigt	p-Wert
Weiblich	35	48	47,1	0,9	n.s.
	36	39,5	48,3	-8,8	n.s.
	37	44,5	49,5	-5	n.s.
	38	49,5	50,4	-0,9	n.s.
	39	49,4	51,2	-1,8	n.s.
	40	48,7	51,7	-3	n.s.
	41	49,6	52,0	-2,4	n.s.
Mittelwert				-3	

SSW = Schwangerschaftswoche, NG = Neugeborene, n.s. = nicht signifikant

5.3 Limitation

Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen Einschränkungen sowohl im inhaltlichen als auch im methodischen Ansatz berücksichtigt werden. Da die erhobenen Daten nicht primär zur Forschung erhoben wurden und es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse handelt, waren der vorhandene Datensatz lückenhaft. Die Anamnese der Patienten blieb unvollständig in Bezug auf die soziodemographische Biographie, den Substanzmittelabusus (Nikotin, Alkohol) und den Infektionsmodus. Ein prospektiver Studienansatz könnte die oben genannten Schwachpunkte dieser Studie verhindern. Weiterhin sind die Ultraschalluntersuchungen durch eine hohe Interobserver-Variabilität charakterisiert.

Die kindlichen Geburtsdaten des vorliegenden Kollektivs wurden mit den Daten des Neugeborenenkollektivs von sowohl der INTERGROWTH-21st Studie als auch von Voigt et. al. miteinander verglichen. Um die Vergleichbarkeit insgesamt zu verbessern, sollte in zukünftigen Studien eine angepasste Kontrollgruppe mit Daten aus dem eigenen Studienzentrum verwendet werden.

5.4 Schlussfolgerung

Trotz der Nachteile und vermeintlichen Auswirkungen einer antiretroviralen Therapie hinsichtlich des Schwangerschaftsverlaufs, überwiegen eindeutig die Vorteile der Verhinderung einer Mutter-zu-Kind-Transmission. Schlussendlich ist es wichtig, eine HIV-infizierte Schwangere engmaschig in der Schwangerschaft zusammen mit Geburtshelfern, Pädiatern und HIV-Behandelnden zu betreuen, um eventuelle Risiken und Folgen frühzeitig zu erkennen und zu verhindern. Ebenfalls gilt es, weitere Studien in Bezug auf den Einsatz von antiretroviralen Medikamenten in der Schwangerschaft durchzuführen, um Nebenwirkungen der eingesetzten Therapeutika besser einschätzen zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2002;29(5):484-494.
2. Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. 2020; <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinie-zur-hiv-therapie-in-der-schwangerschaft-und-bei-hiv-exponierten-neugeborenen-1>. Accessed 20.10.2020.
3. Piske M, Qiu AQ, Maan EJ, et al. Preterm Birth and Antiretroviral Exposure in Infants HIV-exposed Uninfected. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2021;40(3):245-250.
4. Chen JY, Ribaldo HJ, Souda S, et al. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana. *J. Infect. Dis.* 2012;206(11):1695-1705.
5. Harris K, Yudin MH. HIV Infection in Pregnant Women: A 2020 Update. *Prenat. Diagn.* 2020;40(13):1715-1721.
6. Snijdwind IJM, Smit C, Godfried MH, et al. Preconception use of cART by HIV-positive pregnant women increases the risk of infants being born small for gestational age. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191389.
7. Albert AYK, Elwood C, Wagner EC, et al. Investigation of factors associated with spontaneous preterm birth in pregnant women living with HIV. *AIDS.* 2020;34(5):719-727.
8. Uthman OA, Nachega JB, Anderson J, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* 2017;4(1):e21-e30.
9. Grosch-Woerner I, Puch K, Maier RF, et al. Increased rate of prematurity associated with antenatal antiretroviral therapy in a German/Austrian cohort of HIV-1-infected women. *HIV Med.* 2008;9(1):6-13.
10. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *AIDS.* 1998;12(18):F241-247.
11. European Collaborative S, Swiss M, Child HIVCS. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS.* 2000;14(18):2913-2920.
12. European Collaborative S. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2003;32(4):380-387.
13. Szyld EG, Warley EM, Freimanis L, et al. Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth. *AIDS.* 2006;20(18):2345-2353.
14. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(24):1863-1870.
15. Tuomala RE, Watts DH, Li D, et al. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2005;38(4):449-473.
16. Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS.* 2007;21(5):607-615.
17. Tardieu M, Brunelle F, Raybaud C, et al. Cerebral MR imaging in uninfected children born to HIV-seropositive mothers and perinatally exposed to zidovudine. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2005;26(4):695-701.

18. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *The Lancet*. 1999;354(9184):1084-1089.
19. Barret B, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS*. 2003;17(12):1769-1785.
20. Garcia-Otero L, Lopez M, Gomez O, et al. Zidovudine treatment in HIV-infected pregnant women is associated with fetal cardiac remodelling. *AIDS*. 2016;30(9):1393-1401.
21. Nahmias AJ, Weiss J, Yao X, et al. Evidence for human infection with an HTLV III/LAV-like virus in Central Africa, 1959. *Lancet*. 1986;1(8492):1279-1280.
22. Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, et al. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science*. 2006;313(5786):523-526.
23. Gao F, Bailes E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes*. *Nature*. 1999;397(6718):436-441.
24. Sharp PM, Hahn BH. The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci*. 2010;365(1552):2487-2494.
25. Friedman-Kien A, Laubenstein L, Marmor M, et al. Kaposi sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. 1981;30(25):305-308.
26. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868-871.
27. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):865-867.
28. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986;233(4761):343-346.
29. Kanki PJ, Barin F, M'Boup S, et al. New human T-lymphotropic retrovirus related to simian T-lymphotropic virus type III (STLV-IIIAGM). *Science*. 1986;232(4747):238-243.
30. Berry N, Jaffar S, Schim van der Loeff M, et al. Low level viremia and high CD4% predict normal survival in a cohort of HIV type-2-infected villagers. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2002;18(16):1167-1173.
31. Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2016/2017. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2015.
32. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Butto S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46(1):5-14.
33. Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*. 1984;312(5996):763-767.
34. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature*. 1984;312(5996):767-768.
35. Gelderblom HR, Ozel M, Pauli G. Morphogenesis and morphology of HIV. Structure-function relations. *Arch Virol*. 1989;106(1-2):1-13.
36. Organisation WH. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. . 2018; https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/. Accessed 13.01.2022.
37. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N. Engl. J. Med*. 1998;339(1):33-39.
38. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann. Intern. Med*. 1996;125(4):257-264.
39. Clark SJ, Saag MS, Decker WD, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med*. 1991;324(14):954-960.

40. Graziosi C, Pantaleo G. Analysis of virologic and immunologic events in HIV infection. *Pathobiology*. 1998;66(3-4):123-127.
41. Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet*. 1985;1(8428):537-540.
42. Prevention CfDCa. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR CDC Surveill. Summ*. 1992;41:1-19.
43. Stein DS, Lyles RH, Graham NM, et al. Predicting clinical progression or death in subjects with early-stage human immunodeficiency virus (HIV) infection: a comparative analysis of quantification of HIV RNA, soluble tumor necrosis factor type II receptors, neopterin, and beta2-microglobulin. *Multicenter AIDS Cohort Study. J. Infect. Dis.* 1997;176(5):1161-1167.
44. Llibre JM, Revollo B, Vanegas S, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-1-infected patients in the late-HAART era in developed countries. *Scand. J. Infect. Dis.* 2013;45(8):635-644.
45. Goedert JJ. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin. Oncol.* 2000;27(4):390-401.
46. Gibson TM, Morton LM, Shiels MS, Clarke CA, Engels EA. Risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in HIV-infected people during the HAART era: a population-based study. *AIDS*. 2014;28(15):2313-2318.
47. Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2022/2023. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2022. Lizenz zur Verwendung des Bildmaterials erteilt am 27.06.2023
48. Mahiane SG, Legeai C, Taljaard D, et al. Transmission probabilities of HIV and herpes simplex virus type 2, effect of male circumcision and interaction: a longitudinal study in a township of South Africa. *AIDS*. 2009;23(3):377-383.
49. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 1991;324(14):961-964.
50. Ho DD, Moudgil T, Alam M. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. *N. Engl. J. Med.* 1989;321(24):1621-1625.
51. Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, et al. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. *Ann. Intern. Med.* 1990;113(10):740-746.
52. World Health Organisation. Blood safety and availability. 10 June 2020; <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>. Accessed 12.09.2021.
53. (DGGG) DGfGuGeV. S2k-Leitlinie Medikamentöse Postexpositionsprophylaxe PEP nach HIV-Exposition. 2021;055 - 004.
54. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics — 2022 fact sheet. 2022; <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Accessed 08.02.2023.
55. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. 47 2022; https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/47_22.pdf?__blob=publicationFile. Accessed 08.02.2023.
56. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin. Infect. Dis.* 2015;61(11):1715-1725.
57. Vocks-Hauck M. Schwangerschaft und HIV. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2018/19. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2018-2019.
58. Study EC. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *European Collaborative Study. Lancet*. 1991;337(8736):253-260.
59. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS*. 2008;22(2):289-299.

60. Gingelmaier A, Hollwitz B, Casteleyn S, et al. Schwangerschaftsverlauf und kindliches Outcome bei 599 HIV-exponierten Schwangerschaften an deutschen Schwerpunktzentren 1999-2003. 2005;65(11):1058-1063.
61. Marcus U. HIV infections and HIV testing during pregnancy, Germany, 1993 to 2016. Euro Surveill. 2019;24(48).
62. Krankenkassen BdÄu. Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“). Bundesanzeiger 2007;239. Fassung vom 10.12.1985, zuletzt geändert am 13. September 2007.
63. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N. Engl. J. Med. 1994;331(18):1173-1180.
64. European Mode of Delivery C. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. Lancet. 1999;353(9158):1035-1039.
65. International Perinatal HIVG, Andiman W, Bryson Y, et al. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. N. Engl. J. Med. 1999;340(13):977-987.
66. Danforth DN. Cesarean section. JAMA. 1985;253(6):811-818.
67. European Collaborative S. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin. Infect. Dis. 2005;40(3):458-465.
68. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. AIDS. 2008;22(8):973-981.
69. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. AIDS. 2014;28(7):1049-1057.
70. Bositis CM, Gashongore I, Patel DM. Updates to the World Health Organization's Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs for Treating Pregnant Women and Preventing HIV Infection in Infants. Med. J. Zambia. 2010;37(2):111-117.
71. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. JAMA. 2000;283(9):1167-1174.
72. Nduati RW, John GC, Richardson BA, et al. Human immunodeficiency virus type 1-infected cells in breast milk: association with immunosuppression and vitamin A deficiency. J. Infect. Dis. 1995;172(6):1461-1468.
73. Van de Perre P. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 through breast-feeding: how can it be prevented? J. Infect. Dis. 1999;179 Suppl 3:S405-407.
74. Thiry L, Sprecher-Goldberger S, Jonckheer T, et al. Isolation of AIDS virus from cell-free breast milk of three healthy virus carriers. Lancet. 1985;2(8460):891-892.
75. . Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. Geneva 2016.
76. Simmons R, Siliciano RF. Can antiretroviral therapy ever be stopped? An update. AIDS Read. 2004;14(8):435-438, 441-432.
77. Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. Rev. Med. Virol. 2002;12(3):179-193.
78. McKenzie ND, Kobetz EN, Hnatyszyn J, Twiggs LB, Lucci JA, 3rd. Women with HIV are more commonly infected with non-16 and -18 high-risk HPV types. Gynecol. Oncol. 2010;116(3):572-577.
79. Ford N, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Hargreaves S, Mills EJ, Shubber Z. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 2013;27(7):1135-1143.

80. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis.* 2006;193(9):1195-1201.
81. Watts DH, Williams PL, Kacanek D, et al. Combination antiretroviral use and preterm birth. *J Infect Dis.* 2013;207(4):612-621.
82. Duryea E, Nicholson F, Cooper S, et al. The Use of Protease Inhibitors in Pregnancy: Maternal and Fetal Considerations. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2015;2015:563727.
83. Papp E, Mohammadi H, Loutfy MR, et al. HIV protease inhibitor use during pregnancy is associated with decreased progesterone levels, suggesting a potential mechanism contributing to fetal growth restriction. *J Infect Dis.* 2015;211(1):10-18.
84. Powis KM, Shapiro RL. Protease inhibitors and adverse birth outcomes: is progesterone the missing piece to the puzzle? *J. Infect. Dis.* 2015;211(1):4-7.
85. Machado ES, Hofer CB, Costa TT, et al. Pregnancy outcome in women infected with HIV-1 receiving combination antiretroviral therapy before versus after conception. *Sex Transm Infect.* 2009;85(2):82-87.
86. Siemer J. Basis der Ultraschalluntersuchung. In: Gembruch U, Hecher K, Steiner H. *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie.* Springer Verlag Berlin Heidelberg: Springer Medizin; 2013.
87. Esinler D, Bircan O, Esin S, Sahin EG, Kandemir O, Yalvac S. Finding the best formula to predict the fetal weight: comparison of 18 formulas. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2015;80(2):78-84.
88. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985;151(3):333-337.
89. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocr. Regul.* 2000;34(1):33-36.
90. Saleem T, Sajjad N, Fatima S, Habib N, Ali SR, Qadir M. Intrauterine growth retardation--small events, big consequences. *Ital. J. Pediatr.* 2011;37:41.
91. (DGGG) DGfGuGeV. S2k-Leitlinie Intrauterine Wachstumsrestriktion. 2017;015 - 080.
92. Jaddoe VW, Bakker R, Hofman A, et al. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the risk of low birth weight and preterm birth. The generation R study. *Ann. Epidemiol.* 2007;17(10):834-840.
93. Gouin K, Murphy K, Shah PS, Knowledge Synthesis group on Determinants of Low Birth W, Preterm B. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011;204(4):340 e341-312.
94. Kramer MS, Platt R, Yang H, McNamara H, Usher RH. Are all growth-restricted newborns created equal(ly)? *Pediatrics.* 1999;103(3):599-602.
95. Maulik D, Frances Evans J, Ragolia L. Fetal growth restriction: pathogenic mechanisms. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2006;49(2):219-227.
96. Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet. Gynecol.* 2007;110(1):128-133.
97. Allen VM, Joseph K, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2004;4(1):17.
98. Fink JC, Schwartz SM, Benedetti TJ, Stehman-Breen CO. Increased risk of adverse maternal and infant outcomes among women with renal disease. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 1998;12(3):277-287.
99. Howarth C, Gazis A, James D. Associations of Type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diabet. Med.* 2007;24(11):1229-1234.

100. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(24):2303-2311.
101. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1995;86(4 Pt 1):555-559.
102. Eydoux P, Choiset A, Le Porrier N, et al. Chromosomal prenatal diagnosis: study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assessment. *Prenat. Diagn.* 1989;9(4):255-269.
103. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics.* 1988;82(1):83-90.
104. Powers WF, Kiely JL. The risks confronting twins: a national perspective. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994;170(2):456-461.
105. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br. Med. J.* 1977;2(6100):1450-1451.
106. Doppler C. Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. Vol Abhdl. Königl. Böhm. Calve; 1842.
107. Satomura S. Study of the flow patterns in peripheral arteries by ultrasonics. *Journal of Acoustical Society of Japan.* 1959;15:151-158.
108. Satomura S. Study on the diagnostic application of ultrasonics. *Med. J. Osaka Univ.* 1959;11:4747-4757.
109. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1993;100(11):989-994.
110. Page EW. The relation between hydatid moles, relative ischemia of the gravid uterus, and the placental origin of eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1939;37(6):291-293.
111. Pecks U, Caspers R, Schiessl B, et al. The evaluation of the oxidative state of low-density lipoproteins in intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy.* 2012;31(1):156-165.
112. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1985;92(1):31-38.
113. Park YW, Cho JS, Kim HS, Kim JS, Song CH. The clinical implications of early diastolic notch in third trimester Doppler waveform analysis of the uterine artery. *J. Ultrasound Med.* 1996;15(1):47-51.
114. Hasenöhr G. Normale Flussmuster in den uteroplazentaren und fetalen Gefäßen. In: Steiner H, Schneider K-TM. *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. Lizenznummer zur Verwendung des Bildmaterials: 5575830433423, erteilt am 25.06.2023
115. Yarlagadda P, Willoughby L, Maulik D. Effect of fetal heart rate on umbilical arterial Doppler indices. *J. Ultrasound Med.* 1989;8(4):215-218.
116. Malcus P, Gudmundsson S, Marsal K, Kwok HH, Vengadasalam D, Ratnam SS. Umbilical artery Doppler velocimetry as a labor admission test. *Obstet. Gynecol.* 1991;77(1):10-16.
117. Cameron AD, Nicholson SF, Nimrod CA, Harder JR, Davies DM. Doppler waveforms in the fetal aorta and umbilical artery in patients with hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988;158(2):339-345.
118. Trudinger BJ, Cook CM, Jones L, Giles WB. A comparison of fetal heart rate monitoring and umbilical artery waveforms in the recognition of fetal compromise. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1986;93(2):171-175.
119. Yoon BH, Syn HC, Kim SW. The efficacy of Doppler umbilical artery velocimetry in identifying fetal acidosis. A comparison with fetal biophysical profile. *J. Ultrasound Med.* 1992;11(1):1-6.

120. Montenegro N, Santos F, Tavares E, Matias A, Barros H, Leite LP. Outcome of 88 pregnancies with absent or reversed end-diastolic blood flow (ARED flow) in the umbilical arteries. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1998;79(1):43-46.
121. Dubiel M, Gudmundsson S, Gunnarsson G, Marsal K. Middle cerebral artery velocimetry as a predictor of hypoxemia in fetuses with increased resistance to blood flow in the umbilical artery. *Early Hum. Dev.* 1997;47(2):177-184.
122. Morris RK, Say R, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165(2):141-155.
123. Potts P, Connors G, Gillis S, Hunse C, Richardson B. The effect of carbon dioxide on Doppler flow velocity waveforms in the human fetus. *J. Dev. Physiol.* 1992;17(3):119-123.
124. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med.* 2000;342(1):9-14.
125. Deren O, Onderoglu L. The value of middle cerebral artery systolic velocity for initial and subsequent management in fetal anemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;101(1):26-30.
126. Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. Doppler ultrasound waveforms in the fetal umbilical artery: quantitative analysis technique. *Ultrasound Med. Biol.* 1985;11(5):707-718.
127. Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane. *Velocimetrie Ultrasonore Doppler.* 1974:213-240.
128. Gosling RG, King DH. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc. R. Soc. Med.* 1974;67(6 Pt 1):447-449.
129. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg.* 1953;32(4):260-267.
130. Yan J. Maternal pre-pregnancy BMI, gestational weight gain, and infant birth weight: A within-family analysis in the United States. *Econ. Hum. Biol.* 2015;18:1-12.
131. Kala S, Dunk C, Acosta S, Serghides L. Periconceptional exposure to lopinavir, but not darunavir, impairs decidualization: a potential mechanism leading to poor birth outcomes in HIV-positive pregnancies. *Hum. Reprod.* 2020;35(8):1781-1796.
132. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity.* 2013;39(4):633-645.
133. Iqbal SN, Kriebs J, Harman C, et al. Predictors of fetal growth in maternal HIV disease. *Am. J. Perinatol.* 2010;27(7):517-523.
134. Robertson SA, Care AS, Moldenhauer LM. Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy. *J. Clin. Invest.* 2018;128(10):4224-4235.
135. Aaron E, Bonacquisti A, Mathew L, Alleyne G, Bamford LP, Culhane JF. Small-for-gestational-age births in pregnant women with HIV, due to severity of HIV disease, not antiretroviral therapy. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2012;2012:135030.
136. Ronsholt FF, Ullum H, Katzenstein TL, Gerstoft J, Ostrowski SR. Persistent inflammation and endothelial activation in HIV-1 infected patients after 12 years of antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2013;8(6):e65182.
137. Mohammadi H, Papp E, Cahill L, et al. HIV antiretroviral exposure in pregnancy induces detrimental placenta vascular changes that are rescued by progesterone supplementation. *Sci. Rep.* 2018;8(1):6552.
138. Gambling L, Lang C, McArdle HJ. Fetal regulation of iron transport during pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94(6):1903s-1907s.
139. Lopez M, Palacio M, Gonce A, et al. Risk of intrauterine growth restriction among HIV-infected pregnant women: a cohort study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015;34(2):223-230.

140. Savvidou MD, Samuel MI, Akolekar R, Poulton M, Nicolaides KH. First trimester maternal uterine artery Doppler examination in HIV-positive women. *HIV Med.* 2011;12(10):632-636.
141. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998;105(8):836-848.
142. Newell ML, Dunn DT, Peckham CS, Semprini AE, Pardi G. Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. The European Collaborative Study. *AIDS.* 1996;10(14):1675-1681.
143. Short CE, Douglas M, Smith JH, Taylor GP. Preterm delivery risk in women initiating antiretroviral therapy to prevent HIV mother-to-child transmission. *HIV Med.* 2014;15(4):233-238.
144. Reinhard G, Noll A, Schlebusch H, Mallmann P, Ruecker AV. Shifts in the TH1/TH2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998;245(3):933-938.
145. Jonsson Y, Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, Nieminen K, Ekerfelt C. Indications of an altered immune balance in preeclampsia: a decrease in in vitro secretion of IL-5 and IL-10 from blood mononuclear cells and in blood basophil counts compared with normal pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2005;66(1):69-84.
146. Fiore S, Newell ML, Trabattoni D, et al. Antiretroviral therapy-associated modulation of Th1 and Th2 immune responses in HIV-infected pregnant women. *J. Reprod. Immunol.* 2006;70(1-2):143-150.
147. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. *AIDS.* 2007;21(8):1019-1026.
148. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N. Engl. J. Med.* 2000;342(20):1500-1507.
149. Friese K. The role of infection in preterm labour. *BJOG.* 2003;110 Suppl 20:52-54.
150. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS One.* 2008;3(8):e3056.
151. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384(9946):857-868.
152. Voigt M, Rochow N, Schneider KT, et al. [New percentile values for the anthropometric dimensions of singleton neonates: analysis of perinatal survey data of 2007-2011 from all 16 states of Germany]. *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 2014;218(5):210-217.

Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. med. Tanja Fehm für die Überlassung dieses interessanten Dissertationsthemas.

Für die kontinuierliche Betreuung, fachliche und ausdauernde Kompetenz möchte ich mich ganz besonders bei Frau Dr. med. Gabriele Bizjak bedanken.

Ich bedanke mich für die kompetente statistische Anleitung bei Herrn Dr. rer. nat. Volkher Scholz und bei Herrn Dipl.-Psych. Sebastian Waßenberg.

Ohne die fortwährende Unterstützung, Motivation und Geduld wäre diese Arbeit nicht beendet worden. Dafür möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden und besonders bei Julian bedanken.

„Danke! Für Alles. An jedem Tag.“