

Der Einfluss des Diabetes auf die Schwangerschaft

Autor(en): **Rust, T.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **21 (1965)**

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307597>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Der Einfluß des Diabetes auf die Schwangerschaft

Von Th. Rust, Zürich

Im Jahre 1883 schrieb der damals bekannte Diabetologe Bouchardat «Dans le nombre si considérable de diabétiques, qui sont venus me consulter, je n'ai pas mémoire d'avoir vu une femme enceinte» (zit. nach *Heupke*). Die Schwangerschaft der zuckerkranken Frau war demnach vor 80 Jahren für den Geburtshelfer kein besonderes Problem, zum Teil aber nur deshalb, weil die Zuckerkrankte selten schwanger wurde und die Frucht durch Abort oder Totgeburt wieder verlor oder aber an einer Acidose selber zugrunde ging. So fand *Henley* (zit. nach *Jost*) in einer Literaturübersicht bis zum Jahre 1922 nur 103 Fälle einer erfolgreichen Schwangerschaft bei Diabetes. Mit der Entdeckung des Insulins durch *Banting* und *Best* im Sommer des Jahres 1921 änderten sich diese Verhältnisse zwar nur allmählich, aber doch grundlegend, und in geburts-hilflicher Hinsicht ergab die immer mehr sich verbessernde Diabetes-therapie vorerst eine *Normalisierung der Konzeptionsfähigkeit*. Obwohl die zuckerkranken Frau etwas häufiger mit Zyklusanomalien zu rechnen hat, kann sie heutzutage bei richtiger Behandlung als normal fertil angesehen werden. Das gleiche gilt für die Frage des *spontanen Abortes*. Bei gesunden Schwangeren in zivilisierten Verhältnissen rechnet man nach *Roth* mit einer Aborthäufigkeit von rund 10–15%. In unserem Material diabetischer Schwangerschaften hatten wir 14%, in der am besten beobachteten Serie sogar nur 3% Aborte, und auch *Hagbard* verfügt über gleiche Erfahrungen; der Abort beim gut behandelten Diabetes ist heute nicht mehr häufiger als bei der gesunden Graviden.

Die *mütterliche Sterblichkeit* als Ausdruck einer Einwirkung des Diabetes auf die Schwangerschaft war in früherer Zeit erschreckend hoch; sie betrug nach *Gilbert* und *Dunlop* vor der Insulin-Ära noch 45%, sank 1933 auf 9,3%, 1935 auf 3,4% und erst 1942 auf 2% und weniger (zit. nach *Bernhard*). Heute wird die Sterblichkeit der nicht zuckerkranken Graviden von *Kyle* mit durchschnittlich 0,32–0,37% angegeben, während sie für die diabetische Schwangere nur wenig höher liegt; die besten

Autoren (*White, Clayton, Black und Miller, Hagbard*; nach *Kyle*) verfügen über Mortalitätsziffern von 0,3–0,7%, und wir selber haben bei 120 diabetischen Geburten keine Mutter verloren.

Demgegenüber bleibt der Einfluß des Diabetes auf den Verlauf der Schwangerschaft und der Geburt bedeutend. Das gehäufte Auftreten von *Infektionen beim Diabetes* ist bekannt. Verschiedentlich haben wir *Furunkulosen* beobachtet, welche immer mit einer Verschlechterung der Stoffwechsellage einhergingen und dadurch oder an und für sich den geburtshilffichen Status belasteten. Am meisten hat man es aber mit *Infekten der Harnwege* zu tun. Nach *Kass* (Boston City Hospital) sind Bakteriurien bei Schwangeren fünfmal so häufig als bei Nichtgraviden und beim Diabetiker wiederum zweimal häufiger als beim Stoffwechsellgesunden. Wenn wir bedenken, daß auch ernste Infekte symptomlos verlaufen und übersehen werden können, daß die *Pyelitis* ganz allgemein geschehen die am meisten nicht-diagnostizierte Erkrankung darstellt und daß die *Pylonephritis* zu den häufigsten Schwangerschaftskomplikationen gehört, liegt die Wichtigkeit einer diesbezüglichen Überwachung besonders auch im Beginn der Gravidität bzw. während der Zeit der Organogenese auf der Hand.

Eine in der Frühschwangerschaft auftretende *Hyperemesis* erfordert auf Grund des häufigen Erbrechens und der unregelmäßigen Nahrungsaufnahme eine etwas aufmerksamere Insulindosierung durch den Internisten. Solche Frühtoxikosen sind aber nicht häufiger als bei nichtzuckerkranken Frauen und haben uns nie Schwierigkeiten gemacht. Überhaupt ist es auffallend, daß der Verlauf der diabetischen Schwangerschaft bis zur 28., ja häufig bis zur 30. Woche mit Ausnahme vermehrter Infekte durch kein einziges für den Diabetes typisches Merkmal auffällt; die diabetische Schwangerschaft verläuft geburtshilffich nach außen hin bis zur 28. Woche meist ganz normal.

Wenn eine diabetische Schwangere in unsere Behandlung kommt, versuchen wir so früh wie möglich, d. h. bei der ersten Schwangerschaftskontrolle, einer ersten wichtigen Aufgabe gerecht zu werden: Es ist dies die *Ermittlung des Konzeptionstages* und die *Bestimmung des Geburtstermins*. Die Bestimmung des Konzeptionstages allein gibt uns die Möglichkeit einer exakten Berechnung des Geburtstermins, und nur mit dieser Bestimmung können wir später im Falle einer notwendigen Frühentbindung mit Sicherheit sagen, wieviele Wochen vor Termin wir uns befinden. Wird bei der Berechnung der Schwangerschaftsdauer vom 1. Tag der letzten Periode ausgegangen und der Termin wie allgemein üblich nach *F. C. Naegele* (1778–1851) bestimmt, so ergibt sich daraus eine durchschnittliche Zahl von 281–282 Tagen. Man bedient sich dabei aber einer

Kalkulation, welche nun seit mehr als 150 Jahren im Gebrauch und unter Umständen höchst irreführend ist; die damit ermittelte Zahl entspricht nämlich nur der sogenannten Schwangerschaftsdauer post menstruationem, in keiner Weise aber der wirklichen Tragzeit des Menschen, und birgt besonders bei verzögerter Periodizität des Zyklus Fehlerquellen bis zu 2 Wochen in sich (s. Abb. 1). Bei der Bestimmung des Geburtstermins müssen wir uns deshalb über die Begriffe Konzeption und Tragzeit im klaren sein. Unter Konzeption versteht man den Tag der befruchtenden Kohabitation, unter Tragzeit die Zeit von der Konzeption bis zum Geburtsbeginn. *Döring* berechnete die Dauer der Schwangerschaft post menstruationem mit 282,8 Tagen, die Dauer der Tragzeit post ovulationem mittels der Temperaturkurve mit 267,4 Tagen und bewies zugleich, daß die Tragzeitbestimmung mit Hilfe der Basaltemperaturkurve genauer ist als alle anderen bisher angewandten Methoden. In der von uns am besten beobachteten Gruppe von schwangeren Diabetikerinnen gelang es uns in den meisten Fällen, den Konzeptionstag zu ermitteln. Wir rechnen dann von diesem Tag an mit einer Tragzeit von 268 Tagen und kommen damit, und nur damit, auf den echten Geburtstermin. Bei den hospitalisierten Patienten wird das Ende jeder Schwangerschaftswoche auf dem Krankenblatt vermerkt, so daß wir die effektive Tragzeit immer vor Augen haben. In letzter Zeit sind wir dazu übergegangen, nicht mehr von «Schwangerschaftswochen», sondern – besonders im letzten Trimenon – von «Wochen vor Termin» zu sprechen, weil damit jede Verwechslung verschiedener Tragzeiten vermieden wird. Die exakte Berechnung des Geburtstermins ist bei der Diabetikerin von besonderer Bedeutung, weil davon die Bestimmung des Entbindungstermins abhängt, und wir haben den Eindruck, daß diesem Umstand bisher zu wenig Bedeutung beigemessen wurde. Es ist auch klar, daß die diabeteskranke Frau dem Gynäkologen schon vor der Schwangerschaft bekannt sein sollte, damit sie eine Temperaturkurve führen oder nach eingetretener Schwangerschaft wenigstens Notizen über vorausgegangene Menstruationen und Kohabitationen vorlegen kann.

Wie schon erwähnt, geben die ersten zwei Drittel der Schwangerschaft dem Gynäkologen keine besonderen Probleme auf, und auch die Zeit von der 28. bis zur 30., ja 32. Schwangerschaftswoche wird meistens ohne ernste Zwischenfälle überstanden – es sei denn, daß bei vorbestandener diabetischer Nephropathie schon in dieser Phase die ersten Anzeichen einer Pfropfgestose auftreten. Die eigentlichen geburtshilflichen Belastungen der diabetischen Schwangerschaft fallen alle in die Zeit der letzten 6–8 Wochen, und zwar in Form

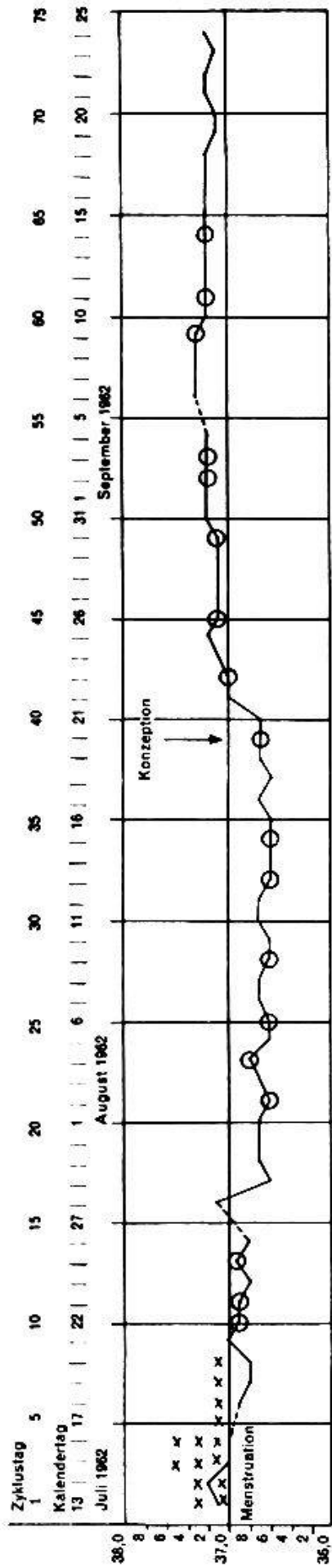


Abb. 1. Temperaturkurve R. M., geb. 1934, mit Konzeption am 39. Zyklustag. Die übliche Ermittlung des Geburtstermins ergibt eine Fehlberechnung von 3 Wochen. Die postnatale Mortalität des Kindes kann sich bei einer Frühentbindung damit möglicherweise um 20–30% erhöhen (s. auch Abb. 3). Aus *Constam: Schweiz. med. Wschr.* 93, 1611 und 1647 (1963).

1. des beim Diabetes vermehrt auftretenden Hydramnions,
2. der beim Diabetes vermehrt auftretenden Toxikose inklusive Pfortgestose,
3. des beim Diabetes vermehrt auftretenden intrauterinen Fruchttodes und
4. der Übergröße und gleichzeitig relativen Unreife des diabetischen Kindes.

Keine dieser Erscheinungen ist für den Diabetes etwa pathognomonisch. Typisch für die diabetische Schwangerschaft ist nur das frühere und häufigere Auftreten sowie das Zusammentreffen von mehreren dieser Komplikationen.

Bei der gesunden Schwangeren beträgt die Fruchtwassermenge am Ende der Schwangerschaft 500–1000 ml; von *Hydramnion* spricht man bei einer Fruchtwassermenge von 2000 ml oder mehr. Die Häufigkeit des Hydramnions bei normaler Schwangerschaft beträgt 0,5–1%; die Häufigkeit des Hydramnions bei diabetischen Graviden schwankt bei den einzelnen Autoren zwischen 1 und 66%. *Kyle* hat eine durchschnittliche Häufigkeit von 19% angegeben. Über den Mechanismus der Fruchtwasserbildung und über dessen überaus raschen Austausch pro Zeiteinheit (bis 500 ml/h) sind wir uns heute im klaren, aber niemand weiß, warum sich Hydramnion bildet. Es besteht keine direkte Korrelation zwischen Hydramnion und Retinopathie, Toxämie, Geburtsgewicht und Dauer des vorbestandene Diabetes. Hingegen scheint ein Zusammenhang zwischen Intensität der Diabetesbehandlung und Fruchtwassermenge nachgewiesen zu sein. Dies entspricht auch unseren Erfahrungen und ganz besonders haben wir aber den Eindruck, die Hydramnion viel seltener beobachtet zu haben, seitdem wir in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft den Blutzuckerspiegel tiefer halten. Auch *Worm* hat auf diesen Umstand hingewiesen, und so hatten wir in der am besten behandelten Gruppe von etwa 30 Fällen kein einziges Hydramnion zu verzeichnen. Für die Mutter ist Hydramnion belanglos, geburtshilflich und für das Kind jedoch als eine sehr ernste Komplikation zu bewerten. *Murray* analysierte aus einem Material von rund 128 000 Geburten retrospektiv 846 Fälle von Hydramnion und fand bei diesen in 21,8% Diabetes, in 6,1% Präeklampsie, in 9,9% eine Totgeburt und in 21,8% kindliche Mißbildungen. Eine bekannte Erscheinung des Hydramnions ist die Frühgeburt infolge vorzeitigen Blasensprungs. Tritt dieser vor der 34. Woche auf, haben wir natürlich mit einer erhöhten postnatalen Sterblichkeit des Kindes zu rechnen, tritt das Ereignis aber später in Erscheinung, bietet sich in vielen Fällen ein willkommener Start für die Frühentbindung. Die Therapie des Hydramnions besteht bisher in

Hospitalisation und Bettruhe. Mit der letzteren Maßnahme hofft man die Durchblutung der Placenta zu verbessern. Die therapeutisch empfohlene Amniotomie sollte, wie es auch *Hagbard* empfiehlt, mit Zurückhaltung zur Anwendung kommen. Wir haben keine eigene Erfahrung damit, würden sie aber nur für extreme Fälle und dann mit wiederholten, dafür aber relativ geringen Fruchtwasserentnahmen empfehlen. Eine plötzliche massive Entlastung kann Wehen auslösen.

Die Frequenz der *Toxikose* beträgt rund 10% aller Schwangerschaften. Die Toxikosehäufigkeit beim Diabetes schwankt je nach Autor zwischen 9 und 25–30%. Die hypertensive Spättoxikose scheint mit der Schwere und der Dauer des Diabetes in direktem Zusammenhang zu stehen, und der Umstand des frühen Auftretens wirkt sich besonders erschwerend aus. Wir haben in unserer bestbetreuten Serie aber keine Präeklampsie erlebt und sind bisher immer mit Bettruhe, Diät, Hypotensiva und Saluretica ausgekommen. In einem Fall beendigten wir die Schwangerschaft in der 38. Woche durch Sectio wegen Ansteigens des Rest-N. Wenn man uns heute nach der besten Behandlung der Toxikose fragt, möchten wir am liebsten antworten, daß diese beste Therapie in der Prophylaxe besteht. Ein aufmerksames Beobachten der Schwangeren erlaubt ein frühes therapeutisches Eingreifen, und nur damit wird bei einer drohenden Prätoxikose der gewünschte Entbindungstermin erreicht. Nach *Hamlin* (Australien) ging nach drastisch verbesserter «prenatal care» die Frequenz der Eklampsie von 1:350 auf 1:17 000 Geburten zurück, und der Autor ist auf Grund seiner Erfahrungen überzeugt, daß mit größter Wahrscheinlichkeit keine Eklampsie auftritt, wenn eine Gravide in einer 10-Wochen-Spanne nicht mehr als 3500 g an Gewicht zunimmt (zit. nach *Hochuli*). Auch für uns gilt in der entscheidenden Phase der diabetischen Schwangerschaft eine Gewichtszunahme von mehr als 400–500 g pro Woche als erstes Symptom einer Spätgestose, und so ist die Gewichtskontrolle die wichtigste prophylaktische Maßnahme in der späten Schwangerschaft geworden. Plötzliche Gewichtsanstiege von 1–2 kg innert 2–3 Tagen sind bei der diabetischen Schwangeren nicht selten und bedeuten eine Wasserretention – sie werden sofort therapeutisch angegangen, und wir sind überzeugt, daß wir damit die Entwicklung einer Toxikose in den allermeisten Fällen hintanhaltend, bis wir einen einigermaßen sicheren Entbindungstermin erreicht haben. Für den Blutdruck gelten uns Werte von 140/90 als oberste Grenze der Norm, und eine Proteinurie von 1–2‰ ist pathologisch; sichtbare Ödeme folgen einer abnormen Gewichtszunahme in mehr oder weniger weitem Abstand und sind unter Umständen schon ein Anzeichen, daß man die ersten therapeutischen Möglichkeiten verpaßt hat.

Ganz besondere Merkmale zeigt die diabetische Schwangerschaft mit vorbestandene Gefäßschäden, besonders der Nephropathie. Hier treten die prätoxikotischen Symptome einer Pfortpfgestose besonders früh in Erscheinung und sind therapeutisch besonders schwierig anzugehen. Das Kind der diabetischen Nephropathie ist außerdem klein – im Gegensatz zum typischen Diabeteskind –, aber noch anfälliger als jenes, auch intrauterin weit mehr gefährdet und in seinem Reifegrad viel schwieriger zu beurteilen. Offensichtlich ist hier der Effekt der nephrotischen placentaren Insuffizienz in Konkurrenz getreten mit dem diabetogenen makrosomen Faktor und hat diesen letzteren überwogen. In solchen Fällen handelt es sich oft um Frauen, die nie hätten schwanger werden sollen, und immer gilt hier die Regel, daß ein gutes Resultat nur bei früher Hospitalisation mit sorgfältiger täglicher Überwachung und früher Entbindung erreicht wird.

Damit sind wir zum Problem des *diabetischen Kindes* gekommen. Das sogenannte Riesenkind mit einem Geburtsgewicht von 6000 g und mehr ist – sicher auch auf Grund der frühen Entbindungen – selten geworden. In der Geschichte des Diabetes stellt es aber das am frühesten erkannte geburtshilfliche Merkmal der Zuckerkrankheit dar. Heute repräsentiert ein übergroßes Kind andererseits bei der nicht oder noch nicht diabetischen Frau das früheste, fast pathognomonische Anzeichen eines später sich entwickelnden Diabetes. Es ist charakteristisch für den Diabetes, daß das Kind viel größer und auch viel unreifer ist, als es der Tragzeit entspricht, und also zu dieser in einem doppelten Mißverhältnis steht, und es scheint auch sicher, daß die Übergröße sich erst im letzten Drittel der Schwangerschaft entwickelt. Früher starben viele Kinder sub partu oder postnatal wegen Geburtsschwierigkeiten auf Grund ihrer Übergröße, und diese Massigkeit bildete damals noch das einzige und das eigentliche geburtshilfliche Problem. Heute spielt die Größe des Kindes nur noch eine Rolle, wenn wir uns bei vaginaler Entbindung in der Größenbestimmung getäuscht hatten. Solche Täuschungen liegen auch beim erfahrenen Geburtshelfer im Bereiche der Möglichkeit, denn die Größenbestimmung des Kindes ist nicht einfach. Auch die *röntgenologische* Größenbestimmung setzt eine besondere Erfahrung voraus und ist ohne diese Voraussetzung wertlos. Da nicht nur die Größe, sondern auch die Reife von Wichtigkeit ist, pflegen wir in den letzten Schwangerschaftswochen regelmäßig Röntgenübersichtsaufnahmen anzufertigen und beurteilen diese nach allgemeinen Gesichtspunkten, wobei aber die Anwesenheit des distalen Femurepiphysenkerns uns die Sicherheit eines richtig angesetzten Entbindungstermins ergibt, das Fehlen dieses Kerns in vielen Fällen noch zuwarten läßt. Im übrigen verlassen wir uns auf

unsere subjektive Erfahrung in der Abschätzung der kindlichen Größe und gehen – besonders bei einer sehr frühzeitig notwendig erscheinenden Entbindung und bei Abwesenheit von Hydramnion – nach der Faustregel, daß im allgemeinen bei einem Bauchumfang von 100 cm die Entbindung in bezug auf die Reife des Kindes riskiert werden kann.

Die gefürchtetste Komplikation der diabetischen Schwangerschaft ist der *intrauterine Fruchttod* mit nachfolgender Totgeburt. Im Material von *Hagbard* wurde das Ereignis in 3% aller Fälle vor der 35. Woche verzeichnet. Das Risiko wächst mit jeder Woche und beträgt nach den Untersuchungen verschiedener Autoren nach der 37. Woche bis zu 25%. Diesen Zahlen steht die Mortalität der frühgeborenen Kinder gegenüber, und zwar von 19%, wenn sie zwischen der 32. und 34. Woche entbunden wurden, und von nur 11% bei Entbindungen in der 35. und 36. Woche (s. Abb. 2 und 3). Die Ursache des intrauterinen Fruchttodes ist nicht geklärt; ganz allgemein vermutet man aber, daß eine dem Diabetes zuzuschreibende, allmählich sich entwickelnde placentare Insuffizienz zum vorzeitigen Absterben des Kindes führe. Unter placentarer Insuffizienz versteht man die Unfähigkeit der Placenta, das Kind mit dem zum Leben und zum Wachstum notwendigen Stoffen zu versorgen. Das pathologisch-anatomische Substrat der geschädigten Placenta ist mannigfaltig und nicht für Diabetes spezifisch; die primäre Noxe ist wahrscheinlich in einer funktionellen und morphologischen Alteration der mütterlichen dezidualen Gefäße zu suchen (*Kubli*). Für den Geburtshelfer von enormer Wichtigkeit wäre es, die gestörte placentare Funktion rechtzeitig erkennen und eventuell auch den Insuffizienzgrad bestimmen zu können. Gerade diese Probleme sind aber bis heute noch nicht gelöst, denn wir erfassen mit einer Prüfung immer nur eine Teilfunktion, welche dann als Ausdruck einer Gesamtkapazität zu gelten hat. Die funktionelle Kapazität der Placenta besteht in der Resultante aus dem intervillösen Durchblutungsvolumen pro Zeiteinheit und der Qualität sowie besonders auch der Ausdehnung der funktionstüchtigen Austauschmembran. Die Messung des uterinen bzw. intervillösen Minutenvolumens kann mit Isotopen vorgenommen werden; die Methode ist aber nicht so weit entwickelt, daß sie als Routineverfahren in der Klinik zur Anwendung kommen könnte. Andere diagnostische Möglichkeiten zur Erfassung einer placentaren Insuffizienz wären die fötale Elektrokardiographie, die Phonokardiographie, die Messung der Zeitdauer, welche differente Medikamente für den Durchtritt durch die Placenta benötigen, wie wir sie im Atropintest besitzen, die Bestimmung gewisser Enzymaktivitäten, die Bestimmung der Sauerstoffspannung im Fruchtwasser, die Fruchtwasserdiagnostik mittels der Amnionpunktion oder

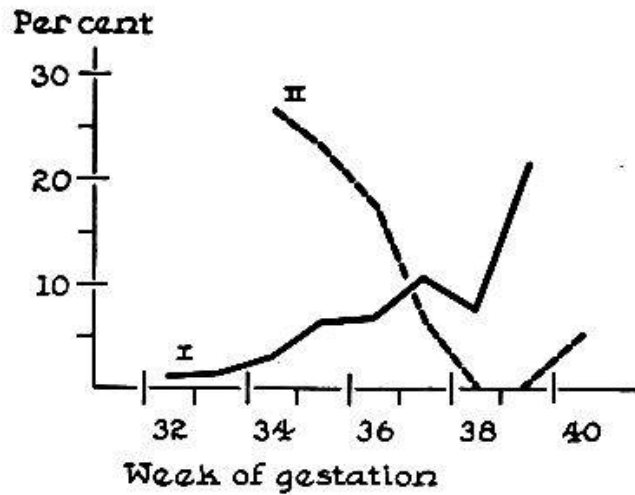


Abb. 2. - I: Diabetische Schwangerschaft; Häufigkeit des intrauterinen Fruchttodes in %. - II: Postnatale Mortalität. - Aus *Hagbard: Pregnancy and Diabetes mellitus*, in: *American Lectures Series No. 449* (ed. by *E. C. Hamblen*) 1961. Mit Erlaubnis des Verlages Charles C. Thomas, Springfield, Ill.

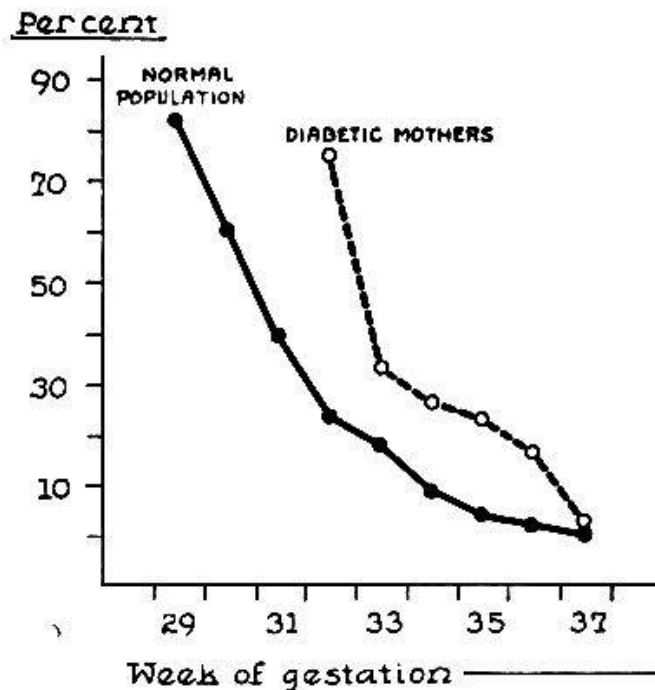


Abb. 3. Neonatale Sterblichkeit der Kinder diabetischer Mütter im Vergleich zu Kindern nicht-zuckerkrankter Frauen. Aus *Hagbard: Pregnancy and Diabetes mellitus*, in: *American Lecture Series No. 449* (ed. by *E. C. Hamblen*) 1961. Mit Erlaubnis des Verlages Charles C. Thomas, Springfield, Ill.

der Amnioskopie und schließlich die Bestimmung der Phenolsteroide und des Pregnandiols im 24-Stunden-Urin der Mutter. Diese letztere Methode ist heute eine der wertvollsten Funktionsprüfungen der Placenta. Sie nimmt zwar ziemlich viel Zeit in Anspruch und zeigt große Schwankungen in den einzelnen Resultaten – nach *Kubli* bis 60% –, so daß mit

einer einzigen Untersuchung nicht viel ausgesagt werden kann. Da der Östrogenspiegel über die Funktion der Placenta am besten Auskunft gibt und bei einer Störung relativ schnell reagiert und da 90% der Östrogene mit dem Östriol erfaßt werden, liegt die Wichtigkeit besonders der Östriolbestimmung auf der Hand. Nach *Kyle* wurde (am Hospital of the University of Pennsylvania, April 1959 bis Juli 1962) kein Kind verloren mit einem Ausscheidungswert von 12 mg oder mehr Östriol im 24-Stunden-Urin der Mutter, und keines überlebte 48 Stunden im Uterus bei einem Wert von 4 mg oder weniger. Die Normalwerte in den letzten 3–4 Schwangerschaftswochen betragen 20–30 mg oder mehr (s. Abb. 4 und 5). Wir sehen aus diesen Zahlen, daß dem kindlichen Überleben doch ziemlich weite Grenzen gesetzt sind. Es erklärt sich dies einerseits aus den großen Glykogenreserven des Foetus und andererseits aus der ungewöhnlichen Reservekapazität des intervillösen Blutstroms, die ja nicht weniger als 50% beträgt. Demnach sind Einschränkungen des intervillösen Blutstromes auf die Hälfte des Normalen oder eine Verminderung der Austauschmembran um 50% noch mit dem Leben des Kindes vereinbar, und der Foetus vermag längere hypoxämische Perioden durch weitgehend anaeroben Metabolismus zu überstehen. Sicher handelt es sich beim diabetischen intrauterinen Fruchttod nicht um ein plötzliches akutes Geschehen, sondern um eine allmähliche, vielleicht schubweise Erschöpfung der vitalen Funktionen – um placentare Krisen, von denen sich das Kind wieder erholen, denen es aber auch einmal erliegen kann.

Im Jahre 1958 beschrieb *Hunter* zwei Fälle von Diabetes und Hydramnion mit allmählichem Schwächerwerden und schließlichem Aufhören der kindlichen Bewegungen. Bei dem einen Fall wurde eine Sectio ausgeführt, nachdem während 3 Tagen nur noch ganz schwache Bewegungen registriert und aber gute Herztöne gefunden worden waren – das Kind war gesund. Im anderen Fall wurden die Bewegungen ebenfalls allmählich schwächer und blieben während 24 Stunden aus, während die Herztöne noch gehört wurden – am nächsten Tag blieben auch die Herztöne weg, und das Kind wurde verloren. Wir selber hatten Gelegenheit, einen intrauterinen Fruchttod bei einer diabetischen Schwangerschaft mit Nephropathie genau zu verfolgen, nachdem wir das Kind wegen röntgenologisch vermuteter Mißbildungen aufgegeben hatten: Vorerst wurden die Bewegungen bei noch guten Herztönen während 2–3 Tagen allmählich schwächer, um schließlich ganz zu verschwinden, während die Herztöne noch für einige Zeit nachweisbar waren. Dann blieben auch die Herztöne weg, und das Kind wurde 2 Tage später tot geboren. Auf Grund von vielen weiteren Beobachtungen kamen wir zur Über-

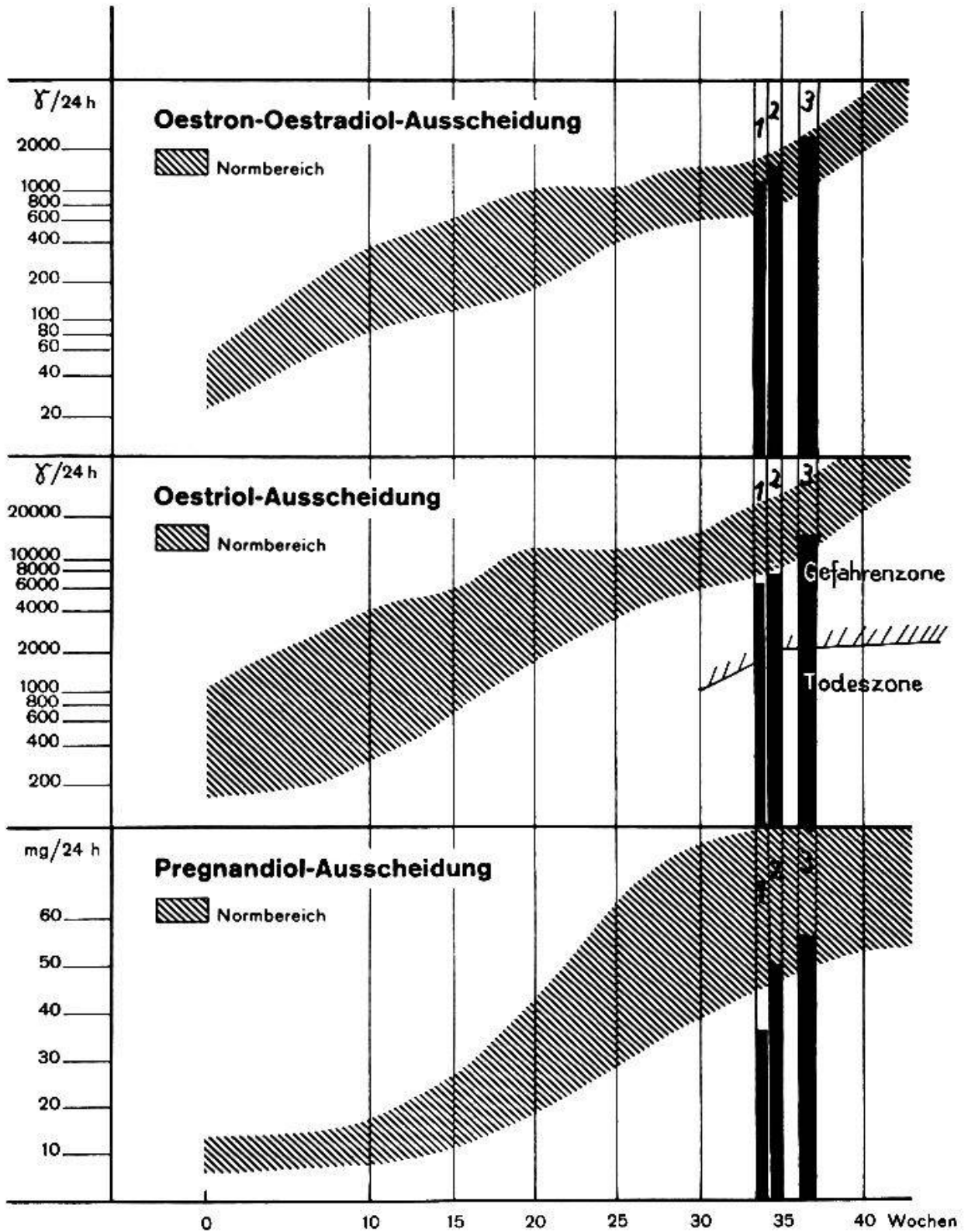


Abb. 4. Hormonausscheidungskurve. Schwerer Diabetes mit Nephropathie. E. H., geb. 1936, I-Para. - 1: 5 Wochen vor Termin während placentarer Krise. - 2: 4½ Wochen vor Termin nach Sauerstofftherapie, Bettruhe, straffer Stoffwechselführung. - 3: 3 Wochen vor Termin nach Sauerstofftherapie und täglichen Gaben von 40 mg synthetischen Östrogens per os und 250 mg Hydroxyprogesteroncapronat i.m. Sectio: Kind gesund, 2950 g, 47½ cm. Die *Tendenz* der Ausscheidungskurve, nicht die einzelnen Werte sind bestimmend für das therapeutische Verhalten.

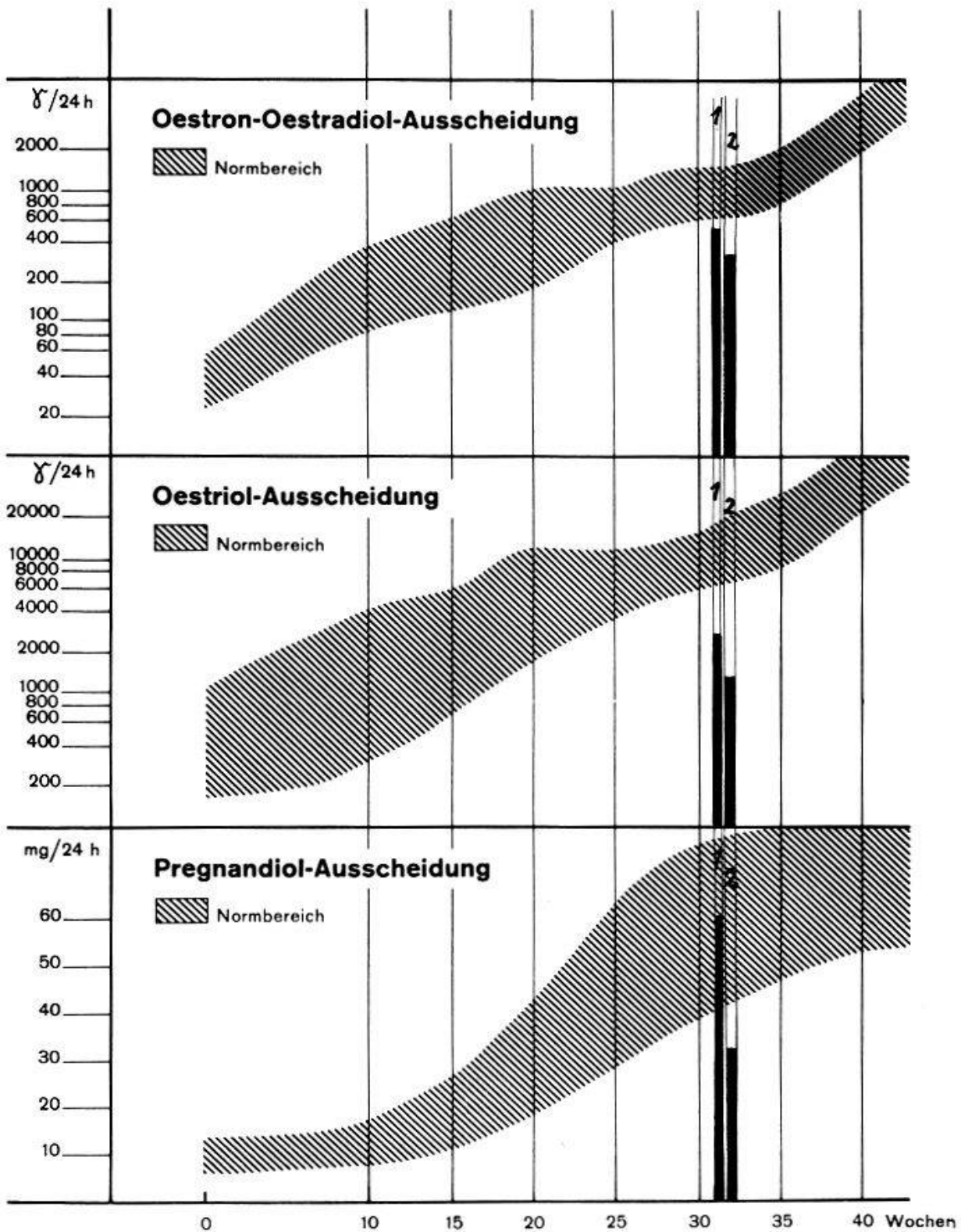


Abb. 5. Nicht-diabetische Zwillingsschwangerschaft mit Absterben beider Kinder infolge Nabelschnurkomplikation. – 1: 7 Tage nach Fruchttod. – 2: 15 Tage nach Fruchttod. Bemerkenswert ist das relativ langsame Absinken der Hormonwerte.

zeugung, daß die kindlichen Bewegungen und die Herztöne bis heute nicht nur das einfachste, sondern auch das feinste und das am schnellsten erkennbare Indiz für die placentare Funktion, d. h. für das Befinden

des Kindes, ergeben. Als Anzeichen des placentaren Versagens lassen uns besonders aufmerksam werden: das während Tagen allmählich fortschreitende Schwächerwerden der Bewegungen mit sich vergrößernden Abständen zwischen den Bewegungsschüben und das schließlich vollständige Wegbleiben der kindlichen Bewegungen. Gaben wir den Frauen in diesen Situationen Sauerstoff, so bemerkten wir regelmäßig ein Stärkerwerden der kindlichen Bewegungen. Seitdem geben wir den Graviden mit offensichtlich gefährdetem Kind regelmäßig Sauerstoffatmung, machmal über Tage, oft aber über Wochen, und zwar 2–3mal pro Tag während 10–15 Minuten. *Peel* fand auf Grund seiner Untersuchungen mit radioaktivem Natrium, daß Aktivität die Durchblutung des Uterus vermindert, Ruhe aber verbessert, und so besteht unsere heutige Therapie der placentaren Insuffizienz neben einer guten Stoffwechselführung in Bettruhe und Sauerstoffatmung.

Mit diesen Ausführungen kommen wir erst zum geburtshilfflichen Kernproblem, welches darin besteht, für jedes Kind den *richtigen Entbindungstermin* aufzufinden, also jenen Zeitpunkt, welcher dem Kind die größten Lebensaussichten gibt, d. h. in welchem sich die Risiken der postnatalen Unreife und des intrauterinen Absterbens die Waage halten. Auf Grund von zahlreichen statistischen Untersuchungen kann in bezug auf den Entbindungstermin folgendes ausgesagt werden: a) die Aussichten für das Kind sind durchschnittlich größer bei Beendigung der Schwangerschaft vor dem Termin; b) die neonatale Sterblichkeit vor der 35. Schwangerschaftswoche ist so groß, daß dieser Zeitpunkt für die Entbindung nur ausnahmsweise gewählt werden soll; c) der intrauterine Fruchttod nach der 38. Woche ist so häufig, daß die Entbindung vor diesem Termin ausgeführt werden soll; d) die besten Resultate wurden retrospektiv erzielt bei einem kindlichen Geburtsgewicht von 3500 bis 3950 g und einer Schwangerschaftsdauer von 252–266 Tagen post menstruationem, d. h. einem Zeitpunkt von 2–4 Wochen vor dem Termin (nach *Kyle*). Diese Richtlinien haben zwar allgemeine Gültigkeit, geben jedoch nur generelle, nicht aber exakte Hinweise auf den optimalen Entbindungstermin. Bei der Beurteilung der schwierigeren Fälle geht es häufig gerade darum, ob wir eine Woche zu früh oder eine Woche zu spät entbinden (deswegen auch die Wichtigkeit der exakten Tragzeitbestimmung), und wir selber richten uns in der Hauptsache nach drei Gegebenheiten, nämlich

1. einer primären Beurteilung der Lebensaussichten des Kindes auf Grund des Schweregrades des Diabetes, dem Fehlen oder Vorliegen diabetischer Gefäßstörungen und auf Grund der geburtshilfflichen Anamnese,

2. dem Verlauf der Schwangerschaft in bezug auf Stoffwechsellage und Komplikationen und

3. der fortlaufenden Abschätzung der intrauterinen Gefährdung im Vergleich zum Reifegrad während der kritischen Phase im letzten Trimenon.

Der daraus für den typischen Diabetes am häufigsten gefundene Zeitpunkt der Entbindung ist die 3. Woche vor dem regelrechten Geburtstermin. Diese Woche ist ein Durchschnittsbegriff. Bei Frauen mit Diabetes latens, die noch nie eine Frucht verloren haben und deren Schwangerschaftsverlauf normal erscheint, warten wir den regelrechten Geburtstermin ab, während den Termin zu überschreiten keiner Schwangeren erlaubt wird. Andererseits läßt uns eine belastende geburtshilfliche Anamnese mit z. B. einer oder gar mehreren Totgeburten den Entbindungstermin auf Grund dieser Tatsache allein oft etwas früher ansetzen, und das gleiche gilt für den Diabetes, welcher vor der von uns betreuten Schwangerschaft eine schlechte Stoffwechselführung erfahren hatte. Solche Fälle bleiben für lange Zeit labiler und unberechenbarer in bezug auf die Stoffwechsellage und erfordern erhöhte Aufmerksamkeit. Desgleichen gehen wir beim schweren Diabetes und besonders beim Diabetes mit Gefäßschäden in bezug auf eine sehr frühe Entbindung ein höheres Risiko ein. Solche Frauen sind geburtshilflich ja viel älter, als sie an Jahren zählen, und ihre Kinder sind früher und in vermehrtem Maß in utero gefährdet. So verzeichnen wir die frühesten Entbindungen bei schweren Fällen von Diabetes mit Gefäßschäden und belasteter geburtshilflicher Anamnese, die Entbindungen am Termin hingegen beim Diabetes latens ohne jede Komplikation weder in Anamnese noch während der Schwangerschaft.

Sobald wir uns über den Entbindungstermin im klaren sind, stehen wir vor der Frage des *Geburtsweges*. Bei der Diskussion Sectio oder vaginale Entbindung sind wir uns bewußt, daß die komplikationslose *vaginale Geburt* für Mutter und Kind die geringste Belastung darstellt. Der *Kaiserschnitt* trägt demgegenüber größere Risiken in sich; seine Nachteile bilden aber alle zusammen eine schon zum voraus bekannte und berechenbare Konstante, während wir bei der vaginalen Geburt mit nicht vorhersehbaren Zufällen zu rechnen haben. Beim Diabetes wächst die Unsicherheit der Prognose für die vaginale Geburt mit der Schwere der Erkrankung, und gerade hier haben wir es vielfach mit Frühgeburten zu tun, bei denen ja der induzierte Partus in bezug auf Wehentätigkeit, Geburtsverlauf und Anfälligkeit des Kindes um so unsicherer ist, je weiter wir vom Termin entfernt sind. So stellt die Sectio z. B. beim schweren Diabetes und bei sehr früher Entbindung das sicherste Ver-

fahren dar, und alle Autoren sind sich darüber einig, daß bei einer diabetischen Schwangerschaft ganz allgemein der Sectio-Indikation die weitesten Grenzen gegeben sind. Wir selber finden es von Vorteil, wenn man sich hier an feste Indikationen halten kann, und betrachten als Anzeige zur Schnittentbindung immer 1. eine belastete Anamnese insbesondere mit dem Verlust eines Kindes intrauterin oder sub partu, 2. Mißverhältnis zwischen Kopf und Becken oder ungünstige kindliche Lage inklusive Beckenendlage, 3. die I-Para von 28 Jahren oder mehr, 4. die Notwendigkeit besonders rascher Entbindung und schließlich 5. die Geburt, welche mehr als 4–5 Wochen vor Termin eingeleitet werden muß. Eine relative Indikation besteht bei schlechter psychischer Ausgangslage, besonders wenn diese mit ungünstigen konstitutionellen Verhältnissen zusammenfällt. In unserem Material haben wir etwas mehr Geburten per vias naturales und entsprechen damit dem bei der Diabetesgeburt meistens angetroffenen Verhältnis. Die früheste Sectio wurde genau 6 Wochen vor Termin ausgeführt.

Die vaginale Entbindung erfordert häufig eine Geburtseinleitung, und wir bevorzugen hierfür den Syntocinon-Tropfeinlauf (5 E Syntocinon in 1000 ml Laevosan), kombiniert mit Blasensprengung nach Drew-Smith, wenn immer die Voraussetzungen hierfür günstig sind. Die eingeleitete Geburt sollte unserer Ansicht nach nach 12, allerspätestens 24 Stunden beendet sein. Hypophysenhinterlappenpräparate steigern den Blutzucker, so daß der Internist, der die Insulindosierung kontrolliert, von den zu verbrauchenden Mengen Kenntnis haben soll.

Bei der Sectio caesarea sind die Qualität der Anästhesie und der Operationstechnik sowie die eingespielte Zusammenarbeit der Operationsequipe wichtig. Unsere Methode der Wahl ist der Pfannenstielschnitt mit üblicher Technik in Vollnarkose mit Pentothal.

Nach einer Prämedikation ohne Opiate mit $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ mg Atropin 20–30 Minuten vor der Operation, wird mit der Narkose erst begonnen, wenn alles zum Schnitt bereit ist. Beginn mit 150–200 mg Pentothal. Sobald das Sensorium schwindet, Maske mit N_2O und O_2 (75/25–80/20), Assistenz der Atmung mit Narkoseapparat und Succinylcholin (1 mg/kg KG). Dann wird weiter geatmet bis zur Erschlaffung und intubiert. Im weiteren wird mit denselben Dosen von N_2O und O_2 weiter beatmet unter Beifügung von Succinylcholin in Dosen, die jeweils der Hälfte der vorhergegangenen entsprechen, immer dann, wenn sich die Patientin spannt oder bewegt.

In anderen Fällen wurde die Narkose mit Cyclopropan eingeleitet, beim geringsten Zeichen von Exzitation 50 mg Succinylcholin verabreicht, dann intubiert und die wenig tiefe Anästhesie bis zur Entwicklung des Kindes fortgesetzt. Nach dieser erfolgte Umstellung auf Pentothal-Lachgas-Sauerstoff bis zum Schluß der Operation.

Die Zeit vom Narkosebeginn bis zum Schnitt beträgt 1–2 Minuten. In der von uns am besten beobachteten Gruppe war das Kind 7–9 Minuten nach Narkosebeginn geboren, und wir haben mit dieser Pentothalzeit gute Erfahrungen gemacht.

Das Kind wird nach der Entwicklung aus dem Uterus an den Beinen gehalten und

mit dem Kopf nach unten hängend unterhalb des Niveaus der Placenta abgenabelt. Sobald der Uterus entleert ist, bekommt die Frau 0,2 mg Methylergobasin (1 Ampulle Methergin) i.v., bei schlaff bleibendem Uterus und starker Blutung nachfolgend noch 5 E Syntocinon.

Der postoperative Verlauf ist, wie auch das Wochenbett bei vaginaler Geburt, ganz gleich wie bei der Nicht-Diabeteskranken mit der Ausnahme, daß die zuckerkrankte Frau im allgemeinen schlecht stillen kann. Wir lassen in beiden Fällen die Frauen schon am ersten Tag aufstehen und haben sowohl die Sectio-Patienten wie auch die anderen Wöchnerinnen durchschnittlich am 9. oder 10. Wochenbetttag aus der Klinik entlassen können.

Zusammenfassung

Der Autor berichtet über den Einfluß des Diabetes auf die Schwangerschaft hauptsächlich auf Grund eigener Erfahrungen. Nachdem die verbesserte Therapie des Diabetes (Insulin) die Konzeptionsmöglichkeit normalisiert hat und der Abort nicht mehr häufiger ist als bei der nicht-zuckerkranken Frau, ist das Problem der diabeteskranken Graviden häufiger geworden. Der Schwangerschaftsverlauf bis zur 28., ja oft 30. Woche ist meist ganz normal. Eine straffe Stoffwechselführung, genügend Ruhe und Entspannung der schwangeren Frau während der Zeit der Organogenese sowie die Erfassung und sorgfältige Behandlung auch subklinischer Infekte besonders der Harnwege sind schon im Beginn der Schwangerschaft wichtig. Die großen Belastungen der diabetischen Schwangerschaft treten in den letzten 6–8 Wochen in Erscheinung, und zwar in Form des vermehrt auftretenden Hydramnions, der vermehrt auftretenden Toxikose und des intrauterinen Fruchttodes, während die Übergröße des diabetischen Kindes heutzutage keine so große Rolle mehr spielt. Die Pfropfgestose bei vorbestandener diabetischer Nephropathie bietet besondere Aspekte mit oft frühem Auftreten der Toxikosesymptome und relativ kleinem, aber besonders gefährdetem Kind. Die Hydramnionie trat seltener auf, seitdem die Blutzuckerwerte tief gehalten wurden. Als erstes Symptom der Toxikose gilt ein übermäßiger Gewichtsanstieg, und die Gewichtskontrolle ist zur wichtigsten prophylaktischen Maßnahme der Spätgestose geworden. Die kindlichen Bewegungen sind das beste Indiz für die placentare Funktion, während Hormonbestimmungen aus dem 24-Stunden-Urin der Mutter eine langfristige Beurteilung erleichtern. Die besten Resultate werden erzielt mit Teamwork (Internist, Gynäkologe und Pädiater), frühzeitiger Hospitalisation (32. Woche), aufmerksamer Beobachtung und einer exakten Eruiierung des optimalen Entbindungstermins. Dies letztere bildet das

geburtshilfliche Kernproblem. Der optimale Entbindungstermin liegt meistens in der 3. Woche vor Termin, ist aber für jedes Kind verschieden. Seine Auffindung hat eine exakte Berechnung des Geburtstermins auf Grund des Konzeptionstages zur Voraussetzung; die Tragzeit (Konzeption bis Geburtsbeginn) beim Menschen beträgt 268 Tage. Bei placentaren Krisen hat sich Sauerstoffatmung, eventuell über lange Zeit, bewährt. Der Entbindungsweg (Kaiserschnitt oder vaginale Geburt) wird diskutiert, und bei der Sectio hat sich eine Pentothal-Zeit (Narkosebeginn bis Geburt des Kindes) von 7–9 Minuten bewährt.

Résumé

Se basant sur ses expériences personnelles, l'auteur discute de l'influence du diabète sucré sur la gravidité. Depuis qu'une thérapeutique améliorée du diabète (par l'insuline) a normalisé les chances de conception et que les avortements spontanés ne sont pas plus fréquents que chez les femmes non diabétiques, le problème de la femme gravide diabétique est devenu plus fréquent. Le développement de la grossesse jusqu'à la 28^e et même 30^e semaine, est généralement normal. Une diète bien équilibrée, suffisamment de repos pour la future mère pendant l'organogénèse, ainsi que le diagnostic et un traitement soigné d'infections même inapparentes, surtout des voies urinaires, sont extrêmement importants au début de la grossesse. Les difficultés d'une grossesse chez une diabétique commencent dans les dernières 6–8 semaines, sous la forme d'un hydramnion plus fréquent, de la toxicose gravidique ou même de la mort intra-utérine de l'enfant, alors que la grandeur exagérée de l'enfant diabétique n'est plus un problème aujourd'hui. Une gravidité lors d'une néphropathie diabétique a une symptomatologie particulière avec apparition précoce de la toxicose gravidique et un enfant petit, particulièrement fragile. L'hydramnion a été moins fréquent depuis que les valeurs de la glycémie ont été maintenues plus basses. Un des premiers signes de la toxicose est une augmentation brusque du poids, et le contrôle pondéral est une des mesures prophylactiques des plus importantes dans la seconde moitié de la grossesse. Les mouvements fœtaux sont un des meilleurs moyens d'apprécier la capacité fonctionnelle du placenta, alors que les déterminations des hormones dans les urines maternelles de 24 heures facilitent le pronostic de la grossesse. Les meilleurs résultats sont obtenus dans un travail en équipe (interniste, gynécologue et pédiatre), par une hospitalisation précoce (dans la 32^e semaine), par des contrôles minutieux et si possible par une détermination exacte du moment le plus favorable pour l'accouchement. Ce dernier point est le problème

crucial pour le gynécologue. En effet, l'optimum pour l'accouchement se situe dans le courant de la troisième semaine avant terme; il varie cependant pour chaque enfant. Pour déterminer cet optimum il faut calculer exactement le terme en se basant sur le jour de la conception; la gravidité chez la femme (depuis la conception jusqu'à l'accouchement) comporte 268 jours. Lors de crises placentaires, un apport d'oxygène, souvent pendant de longues périodes, a rendu de grands services. Puis, l'auteur discute des techniques de l'accouchement (par césarienne ou par voie vaginale), et en cas de césarienne une durée d'application du penthotal (depuis le début de la narcose jusqu'à la naissance de l'enfant) de 7-9 minutes semble donner les meilleurs résultats.

Riassunto

L'autore riferisce dell'influsso del diabete sulla gravidanza basandosi specialmente su esperienze proprie. Dopo che la possibilità di concezione è stata normalizzata dalla migliorata terapia del diabete (insulina), e che l'aborto non è più frequente che nella donna non diabetica, il problema della diabetica gravida è diventato attuale. Il decorso della gravidanza fino alla 28ma, sovente fino alle 30ma settimana è generalmente assolutamente normale.

Importa avere fin dall'inizio della gravidanza un accurato controllo metabolico, sufficiente riposo e rilassamento della donna incinta durante il periodo dell'organogenesi, ottenere l'identificazione ed il risanamento accurato di infetti subclinici, specialmente delle vie urinarie. Gli aggravamenti importanti di una gravidanza diabetica si manifestano nelle ultime 6-8 settimane, spesso sotto forma di un apparire più frequente di hydramnion, di tossicosi e di morte intrauterina, mentre che il troppo peso del bimbo diabetico non assume più oggigiorno una grande importanza.

La tossicosi superposta in caso di nefropatia diabetica preesistente, offre aspetti particolari con apparire precoce dei sintomi di tossicosi, e con un bimbo relativamente piccolo ma particolarmente minacciato. L'hydramnion apparve raramente da quando la glicemia venne tenuta bassa. Quale primo sintomo di tossicosi, vale un eccessivo aumento del peso, così che un accurato controllo del peso è diventato la misura profilattica più importante della tarda gestosi. I movimenti del bambino sono il migliore indizio per la funzione placentaria, mentre che le determinazioni ormonali nell'urina materna di 24 ore, facilitano un giudizio a lungo termine.

I risultati migliori si ottengono da un «teamwork» (internista, gine-

cologo, pediatra), da un ricovero ospedaliero anticipato (alla 32ma settimana) da un'accurata sorveglianza, e da una esatta determinazione del termine ottimo di sgravamento. Quest'ultimo costituisce il nocciolo del problema ostetrico. Il termine ottimo è situato generalmente nella terza settimana che precede il termine di nascita, ma però è diverso per ogni bambino. La sua determinazione premette un calcolo esatto del termine di nascita in base al giorno di concezione; il periodo di gravidanza (dalla concezione all'inizio del parto) dura per l'uomo 268 giorni. In caso di crisi placentarie, si è rivelata efficace la respirazione di ossigeno, eventualmente anche prolungata. Il modo di sgravare (taglio cesareo, parto vaginale) è discusso; in caso di sectio, si raccomanda un tempo di pentothal di 7-9 minuti (dall'inizio della narcosi alla nascita del bambino).

Summary

The author reports upon the influence of diabetes on pregnancy, mainly on the basis of his own experience. Since the improved therapeutic treatment of diabetes with insulin has normalised the possibility of conception, and the danger of abortion has become not more frequent than in non-diabetic women, the problem of the diabetic pregnant woman has become more common. The course of the pregnancy is usually quite normal up to the 28th or even 30th week. A strict control of the metabolic state, sufficient rest and relaxation of the pregnant women during the period of organogenesis, together with a watch for, and careful treatment of subclinical infections, especially of the urinary passages, are important right from the beginning of the pregnancy. The greatest burden of a diabetic pregnancy appears in the last 6 to 8 weeks in the form of an increased tendency to hydramnios and toxicosis, and intra-uterine death of the embryo, while the overlarge size of the diabetic infant is nowadays no longer of such importance. The superimposed toxemia in cases of former diabetic nephropathy shows special aspects, often with early appearances of the toxicosis symptoms and relatively small but especially endangered infants. Hydramnios seldom occurs since the blood sugar values are kept low. The first symptom of toxemia is an exaggerated increase in weight and the control of weight is one of the most important prophylactic measures of late gestosis. The movements of the child are the best indication for placental function, while hormone determinations from the 24-hour urine of the mother facilitate a long-term control. The best results are obtained by team-work (internist, gynaecologist, and paediatrician), early hospitalisation (32nd week), careful observation and an exact evaluation of the optimal term for delivery. The latter

is the crucial problem. The optimal delivery term is usually in the third week before full term, but it is different for each child. To find this date, it is necessary to determine exactly the date of full term on the basis of the date of conception; the period between conception and birth is 268 days. In cases of a placental crisis, oxygen breathing, sometimes for a longer period, has proved good. Delivery (cesarean section or vaginal delivery) is discussed, and for section a period of pentothal anaesthesia of 7 to 9 minutes, from the beginning of anaesthesia to the birth of the child, has proved suitable.

Constam G. R., Jost L., Rust Th. und Willi H.: Diabetes und Schwangerschaft. Schweiz. med. Wschr. **93**, 1611 und 1647 (1963).

Bernhard P.: Unfruchtbarkeit des Weibes. Biologie und Pathologie des Weibes. Seitz-Amreich, Bd. 3, S. 159. Urban & Schwarzenberg, Wien 1955.

Döring G. K.: Tragzeit-Bestimmung. Gynaecologia (Basel) **155**, 200-202 (1963).

Hagbard L.: Pregnancy and Diabetes Mellitus. American Lecture Series No. 449 (ed. by E. C. Hamblen) 1961. Verlag Charles C. Thomas, Springfield, Ill.

Heupke W.: Der Stoffwechsel der Frau. Biologie und Pathologie des Weibes. Seitz-Amreich Bd. 2, S. 137. Urban & Schwarzenberg, Wien 1952.

Hochuli E.: Die Schwangerschaftstoxikose, ein prophylaktisches Problem. Praxis **53**, 74-77 (1964).

Hunter O. J. und Charlotte N. C.: Pregnancy with diabetes mellitus complicated by hydramnios and loss of fetal movements. Amer. J. Obstet. Gynec. **76**, 817-820 (1958).

Jost L.: Beobachtungen an hundert Geburten diabetischer Frauen. Diss. Zürich 1962.

Kubli F.: Zum Problem der Placentarinsuffizienz. Praxis **53**, 113-116 (1964).

Kyle G. C.: Diabetes and Pregnancy. Ann. intern. Med. Suppl. 3, 59 (1963).

Murray St. R.: Hydramnios. A study of 846 cases. Amer. J. Obstet. Gynec. **88**, 65-67 (1964).

Peel J. H.: III. Kongreß der internat. Diabetesföderation 1958, S. 550.

Roth D. B.: The frequency of spontaneous abortion. Int. J. Fertil. **8**, 431-433 (1963).
- Spectrum Pfizer Heft 9, V. Bd, Pyelonephritis.

Worm M.: Diabetes mellitus und Schwangerschaft. Eine klinische Studie. Abhandlungen der deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin 1958, Nr. 2. Akademie-Verlag, Berlin 1959.