

Der Einfluss des mütterlichen Diabetes auf das werdende Kind : die diabetogenen Embryopathien

Autor(en): **Mayer, J.B.**

Objektyp: **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): **20 (1964)**

PDF erstellt am: **17.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307580>

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.

Aus der Universitätskinderklinik Homburg/Saar und der
Landeskinderklinik Neunkirchen/Saar-Kohlhof – Direktor: Prof. J. B. Mayer

Der Einfluß des mütterlichen Diabetes auf das werdende Kind

Die diabetogenen Embryopathien*

Von J. B. Mayer

Unser Wissen über Art und Wirkungsweise der Faktoren, die beim mütterlichen Diabetes das werdende Kind schädigen, ist noch gering.

In der Vorinsulinära war eine junge Frau durch das Zusammentreffen von Schwangerschaft und Diabetes genau so schwer betroffen wie das zu erwartende Kind. Dieses Zusammentreffen war allerdings außerordentlich selten; nur 2–5% der Diabetikerinnen wurden gravid; aber diese schwangeren Diabetikerinnen hatten eine Sterblichkeit von 25 bis 60%. Heute ist die diabetische Frau gleichen Alters ebenso fruchtbar wie die nicht-diabetische und ihre Sterblichkeit ist auf 0,2–0,5% abgesunken.

Der Rückgang der Kindersterblichkeit, die bis vor kurzem noch zwischen 25 und 60% schwankte, ist dagegen weniger überzeugend.

Kinderverluste [15, 18]

	Bei der normalen Frau	Bei der diabetischen Frau gleichen Alters
Durch Aborte	etwa 10%	15–20%
Durch fetale Sterblichkeit ohne Aborte	4%	20–30%
Durch Neugeborenensterblichkeit	1,4%	8–18%

Die vielfältigen Schädigungen der Frucht habe ich [16] am 28. Mai 1951 anlässlich des 65. Geburtstages von *Rominger* in Kiel unter dem Namen *Embryopathia diabetica* zusammengefaßt. Wir müssen drei Gruppen von geschädigten Kindern unterscheiden: 1. *mißbildete Kinder*, 2. *zu große Kinder*, 3. *Kinder mit ungeklärter Lebensinsuffizienz*.

* Herrn Prof. Dr. E. Freudenberg zum 80. Geburtstag gewidmet.

Zu 1. Der Einfluß der Dyshormonose auf das werdende Kind führt in der Zeit der Blasto- und Embryogenese, also in den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten, zu *Mißbildungen*, wie Schädeldefekten, Anencephalien, cerebralen Defekten, multiplen Skelettdefekten, Herzfehlern, Nieren- und anderen Mißbildungen, die bei entsprechender Schwere in der frühen oder späten Schwangerschaft oder erst in der Neugeborenenperiode zum Absterben des Kindes führen. Die Zahl der lebensfähigen mißbildeten Kinder kann 10% und mehr betragen. Auch das *Hydramnion*, das nach *Mestwerdt* [17], *Martin* [15] u. a. in einer Häufigkeit von 35%, nach *Rothhan* [20] von 25% auftritt und gleichzeitig mit den anderen Fehlbildungen entsteht, ist der Ausdruck einer diabetogenen Bauplanstörung.

Zu 2. In etwa 30 bis 40% der Fälle finden wir *abnorm große, evtl. Riesenkinder* (>5000 g). Zu welchem Zeitpunkt dieses abnorme Wachstum einsetzt, ist nicht bekannt. Jedenfalls kennen wir viele nicht lebensfähige Frühgeborene, die schon ein deutliches Übergewicht und eine Übergröße zeigen. Das zu große Kind stirbt nicht selten schon intrauterin ab; aber gleichgültig, ob lebend oder tot, es führt häufig zu Geburtskomplikationen. Selbst wenn es lebend durch Kaiserschnitt entbunden ist, kann es vorhandenen Mißbildungen erliegen. Aber auch ohne innere und äußere Mißbildungen macht es bei der Aufzucht größte Schwierigkeiten; es verhält sich wie ein völlig unreifes frühgeborenes Kind.

Zu 3. Frühgeborene, normalgroße oder zu große Kinder sterben unerwartet und plötzlich ohne vorherige gröbere Anzeichen. Bei der Sektion gewinnt man ebenfalls keine eindeutigen Befunde.

Die Durchsicht der Literatur lehrt uns, daß die Erwartung eines lebensfähigen gesunden Kindes um so größer ist, je genauer der mütterliche Diabetes eingestellt ist und je exakter er während der ganzen Schwangerschaft überwacht wird.

Durch sorgfältige Betreuung mit Insulin und Diät vermeiden wir zwei Zustände, die für das werdende Kind gefährlich werden können: 1. die Verwilderung des Diabetes mit Neigung zu hypoglykämischen Schocks in der ersten Hälfte der Gravidität und mit Neigung zur Ketoacidose bzw. zum Coma diabeticum in der zweiten Hälfte der Gravidität und 2. die Schwangerschaftstoxikose, die bis zu einer Häufigkeit von 85% [10] vorkommen kann. Einen 3. sehr wichtigen Zustand können wir leider nicht mehr beeinflussen; er besteht in den organischen Veränderungen, die der Diabetes seit seinem Bestehen bei der Mutter gesetzt hat. Ich denke an die diabetischen Gefäßerkrankungen. Wir unterscheiden die Erkrankungen der Endstromgefäße, die Angiopathia

diabetica als Retinopathia diabetica im Augenhintergrund und als Glomerulosklerose im Sinne von *Kimmelstiel* und *Wilson* in der Niere und die Erkrankung der Arterien, die Arteriopathia diabetica (*Dembowski, Cottier* [5, 4]).

Die Schwere der Gefäßerkrankung geht dem Alter des Diabetes parallel. Der Dauer und Schwere des Diabetes gehen auch die Kinderverluste parallel. Nach *Joslin* und *White* [11] beträgt die Kindersterblichkeit bei leichtem Diabetes etwa 30%, bei schwerem Diabetes mit Verkalkung der Beckenarterien 90–100%.

Interessant sind die Befunde von *Rosenbaum, Kattine* und *Gottsegen* [20], die bei der Nierenbiopsie bei 11 diabetischen und 2 prädiabetischen Kindern Verdickungen der Basalmembran der Kapillarschlingen und der Basalmembran der Bowmanschen Kapsel mit Einlagerungen und Verschmelzungen fanden. Sie identifizierten Mucopolysaccharide oder Glykoproteide. Das Alter der Kinder schwankte zwischen 4 und 13 Jahren. Das Diabetesalter schwankte zwischen 1 und 86 Monaten. Die benötigten Insulinmengen lagen zwischen 15 und 64 E.

Somit sind *Vasculopathien* im prädiabetischen Stadium genau so vorhanden wie im diabetischen. Das macht uns verständlich, warum die Auswirkungen auf das Kind in der prädiabetischen Phase der Mutter genau so ausgeprägt sind wie in der diabetischen. Die Vasculopathien dürften als direkte oder indirekte Auswirkungen des Insulinmangels aufzufassen sein.

Wie lange dieser Faktor in der prädiabetischen Phase schon gewirkt hat und welche Veränderungen er schon gesetzt hat, wissen wir im Einzelfall nicht.

Ich habe die Gefäßveränderungen beim mütterlichen Diabetes etwas stärker herausgestellt, weil ich glaube, daß derselbe Faktor, der bei der Mutter zu Gefäßveränderungen führt, über die Mutter beim Kind zur Wirkung kommt und bei der Entstehung der Embryopathia diabetica von Bedeutung ist.

Das Insulin spielt bei der Steigerung des Glukoseeintritts in die Zellen die entscheidende Rolle. Die Zelloberfläche wirkt als Schranke für den Glukosestoffwechsel. Insulin bestimmt die Größenordnung des Zuckertransportes durch die begrenzende Zellmembran (*Levine* [13]). Es betätigt sich als Gefäß- oder Permeabilitätsfaktor, der an den Gefäßendothelien zur Wirkung kommt.

Durch die Störung der Permeabilität für Glukose kommt es vor der Zellmembran zur Aufstauung von Glukose, zur Hyperglykämie, jenseits der Zellmembran im Gewebe zum Glukosemangel, zur Hypoglykämie.

Der Dauer der Einwirkung dieser ungenügenden Glukoseversorgung geht die Schwere der organischen Gefäßveränderungen parallel.

Gefäßveränderungen finden wir jedoch nicht nur bei der Mutter. *Hörmann* [10], *Kloos* [12], *Bartelheimer* und *Kloos* [1], *Peel* [19], *Thomsen* und *Lieschke* [22] und *Burstein* [3] berichten über Ödeme, Reifungshemmung und mangelhafte Vaskularisierung der Placentarzotten mit Einlagerung von zahlreichen Blutbildungsherden. Diese Veränderungen führen zu einer Insuffizienz der Placenta und damit zu einer chronischen Hypoxie des Kindes, die in zahlreichen extramedullären Blutbildungsherden in Leber, Milz, Lymphknoten und Herzmuskel zum Ausdruck kommen. *Driscoll*, *Benirschke* und *Curtis* [6] fanden bei der Sektion von Kindern diabetischer Mütter im Vergleich zu Kindern nicht-diabetischer Mütter in erheblichem Ausmaß Gefäßschädigungen, parenchymatöse Blutungen und Thrombosen mit meist ungeklärter Ursache. *Engelhart* [7] sah bei der Sektion von 21 innerhalb der ersten 10 Tage verstorbenen Neugeborenen diabetischer Mütter 15mal hyaline Membranbildung in der Lunge, bei den anderen Mißbildungen oder geburtstraumatische Blutungen. Die Bildung von hyalinen Membranen, die durch Ausschwitzen von Fibrin durch die Gefäßwände und durch anschließendes Eintrocknen zustande kommen, sind ein Zeichen völliger Unreife. Die Größe des Kindes spielt dabei keine Rolle; denn die übermäßig großen, ödematösen, die sogenannten Riesen Kinder sind klinisch gesehen völlig unreif.

Unter den am Leben gebliebenen Kindern finden wir auffallend viele geistig retardierte Kinder. *Joslin* u. Mitarb. [11] sehen in der von ihnen beschriebenen Entwicklungsverzögerung des Zentralnervengewebes die Folgen einer hypoxämischen Schädigung. Auch der Hydrops (*Liebegott* [14], *Joslin* [11]) sei zum Teil als Folge einer hypoxämischen Kapillarschädigung erklärbar.

Beim überlebenden cerebral geschädigten Kind dürfte es im Einzelfall schwierig sein zu sagen, ob eine anoxämische Schädigung des Gehirnes durch eine Hypoglykämie, eine Ketoacidose oder Eklampsie in der Frühschwangerschaft, eine pathologisch veränderte Placenta, ein Vitium cordis congenitum oder nur durch eine Herzinsuffizienz infolge extramedullärer Blutbildungsherde im Herzmuskel, durch eine hyaline Membranbildung in der Lunge oder eine cerebrale Blutung zustande gekommen ist. Es dürften fließende Übergänge der ineinandergreifenden Störungen vorhanden sein.

Für alle erwähnten Möglichkeiten sind eindeutige klinische Beispiele vorzuweisen, besonders für die plötzlichen, spontanen oder durch Insulin

bedingten Hypoglykämien in der Frühschwangerschaft, für die Embryopathia hypoglycaemica (Mayer [16]).

Einer besonderen Erwähnung bedürfen noch die *zu großen cushingoiden Kinder*. Sie sind ödematös, haben eine eigenartige, tomatenrotartige Farbe, zeigen dicke, aufgequollene, schlaffe Backen, zugekniffene Augen wegen der sie umgebenden Ödeme und gelegentlich Hautblutungen. Viele dieser Kinder machen zunächst einen relativ gesunden Eindruck; nach einigen Stunden oder Tagen treten Atemstörungen, Anfälle von Apnoe, Zittern oder Krämpfe, die auf Gaben von Glukoselösung nicht ansprechen, und zunehmende Cyanose auf. Sie werden lethargisch, trink- und schreifaul; andere weisen von vornherein Zeichen einer Fruchtwasser-aspiration auf. Wie erwähnt, zeigen diese Kinder häufig hyaline Membranbildung in den Lungen, die durch Behinderung des Sauerstoffaustausches zu einer vermehrten Herzarbeit und damit zu einer Dilatation und Insuffizienz des Herzens führt. Intramurale Blutbildungsherde und vermehrte Glykogeneinlagerung spielen zusätzlich eine ungünstige Rolle. Liegt kein Herzfehler vor und bleibt das Kind am Leben, dann bildet sich diese Herzvergrößerung nach 6–8 Wochen wieder zurück. Die auffallend große Leber zeigt neben vermehrter Einlagerung von Glykogen zahlreiche Blutbildungszentren vom embryonalen Typ. Wahrscheinlich dadurch ist sie den an sie gestellten Anforderungen, nämlich das durch den Untergang der vermehrt vorhandenen Erythroblasten erhöht anfallende Bilirubin abzubauen, nicht gewachsen. Lange dauernder und schwerer Icterus, der nicht selten eine Austauschtransfusion verlangt, ist deshalb nicht selten. Das Risiko dieser Kinder, eine Bilirubinecephalopathie und damit eine cerebrale Dauerschädigung zu erleiden, ist nach Ansicht Zetterströms [24] erhöht.

Die Theorien, daß die Hyperglykämie von Mutter und Kind oder ein Diabetogenic-growth-complex oder das Somatotropin der Hypophyse die Makrosomie des Kindes erzeugt, konnte sich nicht halten. Eine gewisse Bedeutung kommt den Steroidhormonen zu. Björklund und Jensen [2] fanden bei Mutter und Kind eine vermehrte Ausscheidung von 17-Ketosteroiden im Urin. Nach Hoet [9] enthält auch die Amnionflüssigkeit der diabetischen Frau im Gegensatz zur gesunden Frau Corticoide.

Zetterström und Arberg [24] fanden beim Neugeborenen diabetischer Mütter eine in den ersten 3–6 Tagen enorm vermehrte Ausscheidung von Urin und vor allem von Natrium und Chlor in diesem Urin und schließen daraus, daß es während der Fetalzeit zu einem Verlust von Kalium aus der Zelle und zu einer extremen Einlage von Natrium in die Zellen kommt. Weiter sind die Befunde von Zetterström [24] sowie Gittlemann und Pincus [8] zu erwähnen, die bei Kindern diabetischer und

prädiabetischer Mütter eine signifiante Hypocalcämie nachweisen, die zu Atemstörungen, Krämpfen und erheblicher Cyanose geführt hatte. Die Hypocalcämie soll um so ausgeprägter gewesen sein, je weniger gut der mütterliche Diabetes eingestellt war.

An den endokrinen Drüsen beim Kind kennt man seit den Untersuchungen von *Dubreuil* und *Anderodiasis* eine kompensatorische Hypertrophie und Hyperplasie der Langerhansschen Inseln des Pancreas. Eine wesentliche Bedeutung scheint diesem Befund nicht zuzukommen. Die Befunde an den übrigen endokrinen Drüsen sind spärlich und nicht einheitlich.

In den letzten Jahren haben *Hoet* u. Mitarb. [9] auf die engen Beziehungen zwischen Pancreas und Schilddrüse bei der Entstehung von diabetischen Embryopathien hingewiesen und auf Grund ihrer Beobachtungen die Ansicht vertreten, daß bei diesen Diabetesformen eine Insuffizienz der Schilddrüsen und daran gekoppelt evtl. auch eine A-Hypovitaminose mit im Spiele sei. Eine Reihe eigener Beobachtungen lassen mich [16] eine ähnliche Meinung vertreten. Dieser Fragenkomplex ist noch ungenügend bearbeitet.

Wie schon erwähnt, sind sich alle Autoren einig, daß das Gros der Fehlentwicklungen ausbleibt, wenn der Diabetes der Mutter durch sorgfältige Überwachung vom Anfang bis zum Schluß der Gravidität vollkommen kompensiert ist. Die Mutter soll wohl vorbereitet mit ausgeglichenem Zuckerstoffwechsel die Schwangerschaft antreten. Wir sind uns bewußt, daß diese Forderung für die Prädiabetikerin, die von ihrem Zustand noch nichts weiß, eine Illusion ist.

In der Kette des pathologisch-biologischen Geschehens ist der *Insulinmangel mit seiner die Permeabilität der Zellmembran verändernden Wirkung das Primäre*.

Er schafft durch Hemmung des Durchtritts der Glukose durch die Gefäßendothelien eine Aufstauung der Glukose in der Blutbahn, eine Hyperglykämie, hinter den Endothelzellen im Gewebe einen Glukosemangel, eine Hypoglykämie, die zur örtlichen Störung des Stoffwechselfgleichgewichtes führt. Diese Stoffwechselstörung, die bei der Mutter zur Gefäßsklerose führt, wirkt beim Kind über die durch die mütterliche Gefäßveränderung bedingte allgemeine Anoxie für den sauerstoffempfindlichen Embryo teratogen oder verzögert die Gesamtreifung des Kindes, im besonderen seines sauerstoffempfindlichen Gehirns.

Die von der Mutter auf das Kind überkommene Hyperglykämie kann vom Kind nicht ausgenutzt werden, da die Insulinproduktion erst im 4. Embryonalmonat in Gang kommt. Sie führt als sekundärer Faktor zum Hyperinsulinismus beim Kind, der zur besseren Verwertung der

Glukose und zu vermehrtem Auf- und Einbau von Glykogen führt. Man könnte sich vorstellen, daß sich durch die einsetzende Insulinproduktion des Kindes die Hypophyse als erste erholt und durch intensive Hormonproduktion versucht, den allgemeinen Wachstumsrückstand nachzuholen. Durch vermehrte Bildung von Adrenotropin kommt es zu einer Überfunktion der Nebennieren, zu einem Hypercorticismus. Diese beiden Faktoren könnten das überstürzte Größen- und Längenwachstum und das Cushingoid bei Zurückbleiben der Ausreifung des Gesamtorganismus erklären.

Kinder von diabetischen Vätern und gesunden Müttern zeigen außer einem Übergewicht und einer fraglichen Übergröße keinerlei Störung der Entwicklung. Die Embryopathien kommen ausschließlich durch die diabetische Stoffwechselstörung der Mutter zustande.

Hier einige Beispiele:

Kind Hans Ludwig M., geb. 4. Mai 1954.

Diagnose: *Ungeklärte Lebensinsuffizienz*, gestorben.

30jährige Mutter hatte sechs Fehlgeburten immer zwischen dem 3. und 6. Monat; während der 7. Schwangerschaft kam sie wegen Blutung in stationäre Behandlung. Trotz intensiver Behandlung mit Östrogen und Progesteron und Vitamin E kam es 4 Wochen vor dem errechneten Termin zu vorzeitigem Blasensprung und zur Geburt eines 2700 g schweren, 50 cm großen Kindes. Es handelte sich um ein zierliches Neugeborenes, das während der ersten drei Tage ausgezeichnet trank; dann verweigerte es jede Nahrung, wurde gelb und nahm an Gewicht ab, weshalb es am 4. Lebenstag zu uns verlegt wurde. Das Kind sah elend und verfallen aus und hatte einen mäßigen Icterus. Es mußte sondiert werden und gedieh dabei leidlich; außer dem geringen Icterus war klinisch kein krankhafter Befund zu erheben. Am 5. Tag seines Klinikaufenthaltes verfiel es überraschend schnell und starb. Die anschließend durchgeführte Autopsie zeigte nicht den geringsten pathologischen Befund, weder am Gehirn noch an den übrigen Organen. Eine bei der Mutter durchgeführte Blutzuckerbelastungskurve ergab einen typischen Befund für einen Prädiabetes.

Wenn man bedenkt, daß sich selbst die Riesenkinder klinisch wie völlig unreife frühgeborene Kinder verhalten, dann versteht man, daß solche untergewichtigen und auch normalgewichtigen Kinder einfach nicht lebensfähig sind. Die Ausreifung dieser Kinder bleibt weit hinter der beschleunigten körperlichen Entwicklung zurück. Die ungeklärte Lebensinsuffizienz dieser Kinder ist mit der Unreife nicht lebensfähiger Frühgeborener vergleichbar.

Kind Beate W., geb. 26. April 1961 (Abb. 1).

Diagnose: *Cushingoid*, mit normaler körperlicher und geistiger Entwicklung.

Mutter 24 Jahre, hat seit dem 14. Lebensjahr Diabetes, bekommt täglich 60 E Insulin. Vor 2 Jahren Totgeburt. Entbindung 3 Wochen vor Termin durch Sectio. Klassisches Cushingoid mit Gewicht von 4150 g und einer Länge von 51,5 cm, hat sich normal entwickelt.

Zwei Jahre später wurde Dagmar W. am 23. April 1963 geboren.

Diagnose: *Cushingoid* ebenfalls mit normaler körperlicher und geistiger Entwicklung.



Abb. 1.

Abb. 2.

Abb. 3.

Entbindung 14 Tage zu früh durch Sectio. Klassisches Cushingoid. Gewicht 4650 g, Länge 56 cm.

Kind Hans-Peter Sch., geb. 4. Sept. 1962 (Abb. 2 u. 3).

Diagnose: *Cushingoid* mit *gestörter körperlicher und geistiger Entwicklung*.

3. Kind einer seit 8 Jahren diabetischen 29jährigen Mutter. 1958 Totgeburt durch Forceps. 1959 Frühgeburt Mens VIII, lebt und ist gesund. Mutter bekam täglich 30 E Depot-Insulin. Geburtsgewicht 4650 g, Länge 55 cm. Klassisches Cushingoid, erleidet am ersten Lebenstag mehrmals generalisierte tonisch-klonische Krämpfe, die auf Ca- und Traubenzuckerinjektion ansprechen. Bei der Wiederaufnahme des Kindes in die Klinik im Alter von 1 Jahr macht das Kind einen körperlich und geistig deutlich retardierten Eindruck. Mutter hatte außerdem in der ersten Hälfte der Schwangerschaft eine Lues erworben, die mit 2 Penicillinkuren behandelt wurde. Der WaR war bei der Geburt bei der Mutter positiv, beim Kind negativ.

Über 2 Kinder mit *Embryopathia hypoglycaemica*, einer Sonderform der *Embryopathia diabetica*, mit einem spastisch ataktischen Syndrom und geistiger Retardierung wurde von Mayer [16] und Zapp [23] berichtet. Schwere hypoglykämische Zustände in der Frühschwangerschaft werden für diese Form verantwortlich gemacht.

Kind Margarete L., geb. 29. Dez. 1955 (Abb. 4, 5 u. 6).

Diagnose: *Kardiomegalie* mit *Erythroblastose*.

Mutter 41 Jahre, seit 2 Jahren Diabetes, benötigt kein Insulin. 2 gesunde Kinder mit 16 und 14 Jahren. Wegen einer vor 2 Jahren durchgeführten Scheidenplastik wurde Sectio gemacht. Das Kind, Geburtsgewicht 3930 g, Länge 55,5 cm, hatte generalisierte Ödeme, war bläulich verfärbt, hat nicht geschrien; nach O₂ und Lobelin-Injektionen fing das Kind erst am 3. Tag an zu trinken. Kardio-Hepato-Splenomegalie. Auf 100 Leuko kamen 160 kernhaltige rote Blutkörperchen.

Röntgenaufnahmen des Herzens: 29. Dez. 1955 und 16. Febr. 1956.

Normale Entwicklung.

Kind Dirk K., geb. 3. Sept. 1963, Geburtsgewicht 5350 g, Länge 62 cm.

Diagnose: *Cushingoid* mit *Blut- und Fruchtwasserrespiration*, gestorben.

Mutter 38 Jahre, 5. Kind, 3 tot, 1 lebt. Seit 1 Jahr Diabetes bekannt, nimmt täglich

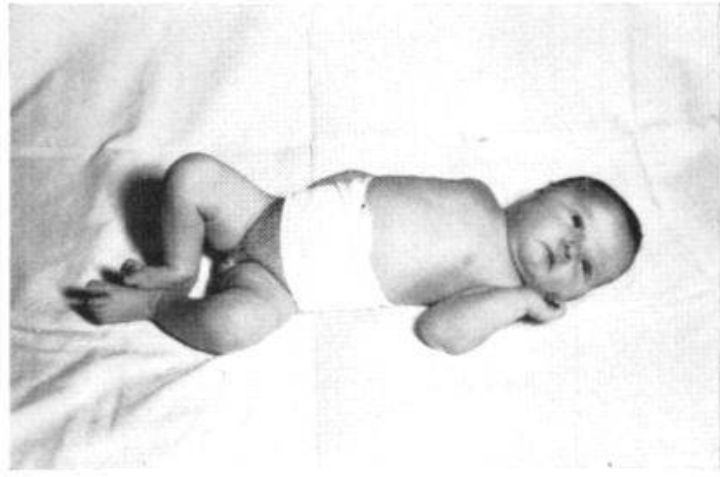


Abb. 4.

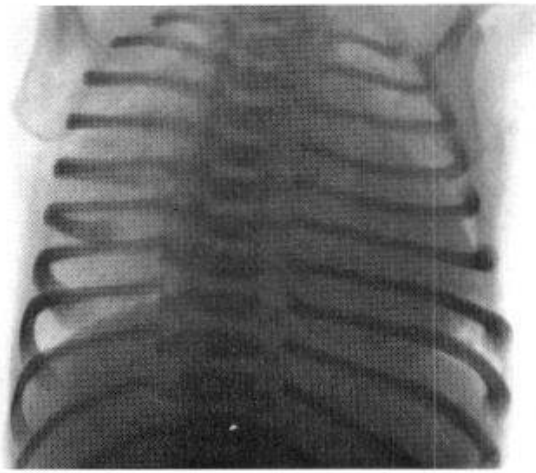


Abb. 5.

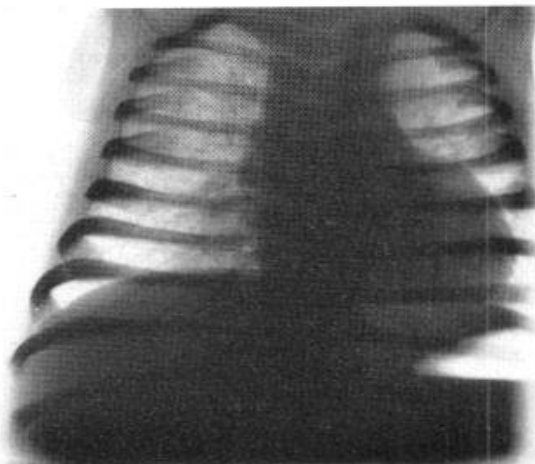


Abb. 6

3 Tabletten Nadisan. Entbindung durch Sectio. Klassisches Cushingoid, stark cyanotisch, erschwerte Atmung, tomatenrote Farbe; die Atmung und die Cyanose wurden nicht besser, obwohl das Kind in den Inkubator mit 90–100° Feuchtigkeit und 40% O₂ kam; auch aktive Druckbeatmung mit dem Pulmotor führte keine Besserung herbei. Nach wiederholt auftretenden generalisierten Krämpfen kam es zum Atemstillstand. Bei der Sektion fand man eine ausgedehnte Aspiration von Blut und Fruchtwasserbestandteilen mit völliger Atelektase der gesamten Lungen bis auf die medialen vorderen Abschnitte des rechten Lungenoberlappens; alle inneren Organe inklusiv der endokrinen Drüsen waren größer als normal.

Kind Elisabeth-Katharina F., geb. 11. März 1963.

Diagnose: *Vitium cordis congenitum, Hyperbilirubinämie, chronisches Nichtgedeihen*, gestorben.

3 gesunde Kinder, 1 Fehlgeburt. Mutter 39 Jahre alt. 5. Kind. In den letzten 6 Wochen hatte die Mutter häufig Übelkeit, Schwindelanfälle, RR 180, Hitzewallung, kalte Schweißausbrüche. Geburtsgewicht 3950 g, Länge 58 cm. Das Kind habe nach der Geburt nicht richtig geatmet. Nach Gaben von Lobelin habe es sich etwas erholt, aber nie richtig durchgeschrien. Das Kind blieb dauernd schlapp und zeigte dauernd leicht stöhnende Atmung; sah von Anfang an grauweiß, livide aus. Mutter hatte die Blutgruppe A₁-Rh+, Kind A-Rh+; da Bilirubin auf 22,9 mg% anstieg, erfolgte Austauschtransfusion, die gut vertragen wurde. Über dem Herzen hörte man ein zunehmend lauter werdendes systolisches Herzgeräusch. Im Alter von 4 Wochen kam es zunehmend häufiger zu Anfällen von Atemlähmung. Bei der LP entleerte sich Blut. Nach längerem Atemstillstand kam das Kind in der 5. Lebenswoche ad exitum.

Es handelte sich sicher um eine Embryopathia diabetica mit einem Vitium cordis congenitum. Ob der plötzliche Tod durch eine Stauungsthrumbose oder durch eine akute Blutung erfolgt ist, läßt sich nicht sagen. Sektion verweigert.

Der Befund beim Kind war Anlaß, bei der Mutter den Blutzucker zu bestimmen. Er betrug 280 mg% (Prädiabetes).

Kind Marion T., geb. 4. Febr. 1962.

Diagnose: *Cushingoid, chronisches Nichtgedeihen, abszedierende Pneumonie*, gestorben.

Geburtsgewicht 5150 g, Länge 57 cm. 14. Kind einer 41jährigen Mutter: 3 Fehlgeburten, 4 Kinder gestorben zwischen der 3.–4. Lebenswoche, 1 mit 1 Jahr. 5 Kinder sind gesund. Der Diabetes der Mutter ist seit 1 Jahr bekannt, lebt nur Diät; kein Insulin, keine Tabletten. Das cushingoide Kind war von Anfang an nicht richtig gediehen, trank schlecht, erbrach viel, nahm dauernd an Gewicht ab und zeigte bei der Aufnahme einen geringen Schnupfen. Es mußte bei uns mit der Sonde ernährt werden. Mit diesem Infekt wurde das Kind nicht fertig. Es kam zur atelektatischen Pneumonie, die auf keine Therapie ansprach; schließlich kam es im Alter von 3 Monaten an einer abszedierenden Pneumonie ad exitum. Die Sektion wurde nicht genehmigt. Wir nehmen an, daß das Kind irgendwie geschädigt war und deshalb mit seinem Infekt nicht fertig wurde.

Kind Beate-Marie B., geb. 16. Jan. 1963 (Frühgeburt) (Abb. 7).

Diagnose: *Vitium cordis congenitum, kardialer Zwergwuchs*.

Geburtsgewicht 1590 g, Länge 41,5 cm. Mutter 38 Jahre alt. Diabetes seit 15 Jahren bekannt. 24 E Depot- und 20 E Alt-Insulin. Kind wird im Inkubator bei 90–100% Feuchtigkeit aufgezogen. Über dem Herzen hört man zunächst nichts; allmählich wird ein systolisch-diastolisches Geräusch immer deutlicher. Kind wird immer häufiger beim Schreien, Trinken oder bei der Defäkation cyanotisch und kurzluftig. Das Kind muß schließlich dauernd sondiert werden und benötigt 3 × 3 Tropfen Cedilanid. Nach 8 Monaten hat das Kind ein Gewicht von 4880 g; es handelt sich um einen kardialen Zwergwuchs.

Kind Nikolaus Sch., geb. 27. Sept. 1961 (Abb. 8 u. 9).

Diagnose: *Multiple Mißbildungen*, gestorben.

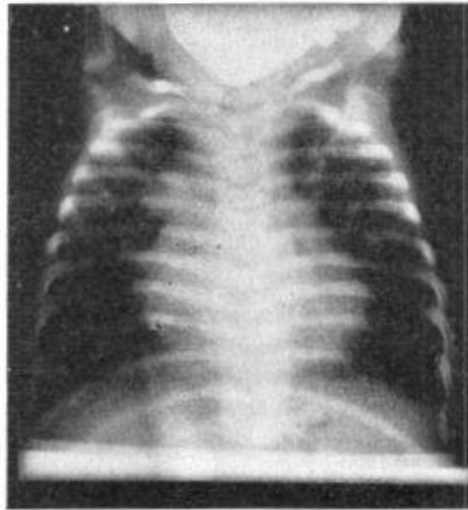


Abb. 7.



Abb. 8.

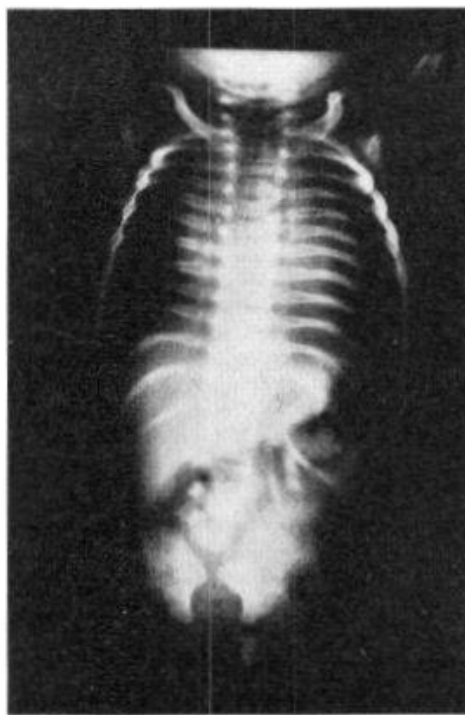


Abb. 9.

Mutter 38 Jahre alt; 1. Kind 14 Jahre (Junge), hat einen Herzfehler. Während der jetzigen Schwangerschaft entwickelte sich ein Diabetes (im 6. Monat entdeckt). Deshalb im 7. Monat Entbindung eingeleitet; anschließend war die Mutter wieder zuckerfrei. Mutter bekam nur kurzfristig Insulin. Geburtsgewicht 3000 g, Länge 43 cm. Das Kind soll bei der Geburt blau-asphyktisch gewesen sein, dann aber sich nach Wechselbädern und Spritzen rasch erholt haben. Wurde wegen einer Ohrmuschelmißbildung, wegen beidseitiger Klumpfüße in eine Klinik überwiesen. Das Kind erschien schwer geschädigt; man nahm eine Hirnblutung an. Später fiel eine Urininkontinenz auf. Keine Gewichtszunahme und kein Längenwachstum über 2½ Monate. Plötzlich krampfte das Kind wie aus heiterem Himmel generalisiert 6mal tonisch-klonisch und verdrehte die Augen. Dauer der Anfälle 3–15 Minuten. Einweisung zu uns. Ein Schnupfen bestand seit 4 Wochen. Die Extremitäten waren auffallend kurz, es hatte Klumpfüße beidseits, einen klaffenden Anus und dauerndes Harnträufeln. Über dem Herzen hörte

man kein pathologisches Geräusch. Die Röntgenaufnahme des Thorax zeigte einen stark verbreiterten oberen Mittelschatten, der vom Herzen nicht abzugrenzen war. Die Wirbelsäule ergab keinen Anhalt für Spaltbildung. Kreuzbein und Steißbein waren nicht zu erkennen. Das Kind war auffallend unruhig und kam dann plötzlich ohne erkennbare Ursache in einem asphyktischen Anfall ad exitum. Bei der Sektion fanden sich multiple Mißbildungen, Verkürzung beider unterer Extremitäten, besonders der Unterschenkel; beidseits Pes-equino-varus-Stellung. Weitgehendes Fehlen des Kreuzbeines mit Ausbildung eines Knorpelkeiles zwischen den beiden Sacra-iliakal-Gelenken. Vollständiges Fehlen des Steißbeines; linsengroßes Aneurysma des Sinus Valsalvae mit Vorwölbung in den rechten Vorhof. Persistenz des linken Hornes des hochgradig erweiterten Sinus coronarius; allgemeine Ektasie des Anfangsteiles der Aorta. Mehrere herdförmige interstitielle pneumonische Infiltrate in beiden Lungen.

Es kam mir darauf an, in einer kurzen Übersicht die wichtigsten Formen der Embryopathia diabetica herauszustellen und Erklärungsmöglichkeiten für deren Entstehung aufzuzeichnen.

Durch optimale Zusammenarbeit zwischen Internisten, Gynäkologen und Pädiatern ist es heute möglich, die verschiedensten Formen der Embryopathia diabetica weitgehend zu vermeiden, wie zahlreiche neuere Statistiken zeigen. Somit ist das schwierigste Problem, auch die Kindersterblichkeit zu senken, erfolgreich in Angriff genommen. Die Weitergabe der diabetischen Erbanlage wirft allerdings ein neues schwerwiegendes Problem auf.

Zusammenfassung

Zur Embryopathia diabetica gehören drei Gruppen von geschädigten Kindern: 1. mißbildete Kinder: Mißbildungen, wie Schädeldefekte, Anencephalie, cerebrale Defekte, Herzfehler, multiple Skelettdefekte, Nieren- und andere Defekte, können bei entsprechender Schwere in der frühen oder späten Schwangerschaft oder erst in der Neugeborenenperiode zum Absterben des Kindes führen; 2. zu große Kinder; 3. Kinder mit ungeklärter Lebensinsuffizienz. Während wir durch sorgfältige Betreuung mit Insulin und Diät die Verwilderung des Diabetes und die Schwangerschaftstoxikose verhüten können, können wir die schon vorhandenen diabetischen Gefäßerkrankungen nicht mehr beeinflussen. Die Schwere der Gefäßerkrankung geht dem Alter des Diabetes parallel. Der Dauer und Schwere des Diabetes gehen auch die Kinderverluste parallel. Da die Vasculopathien im prädiabetischen Stadium genau so vorhanden sind wie im diabetischen, sind auch die Auswirkungen auf das Kind in der prädiabetischen Phase der Mutter genau so ausgeprägt wie in der diabetischen. Die Vasculopathien sind direkte oder indirekte Auswirkungen des Insulinmangels.

Das Insulin spielt bei der Steigerung des Glukoseeintritts in die Zellen die entscheidende Rolle. Die Zelloberfläche wirkt als Schranke für den

Glukosestoffwechsel. Insulin bestimmt die Größenordnung des Zuckertransportes durch die begrenzende Zellmembran. Es betätigt sich als Gefäß- oder Permeabilitätsfaktor, der an den Gefäßendothelien zur Wirkung kommt. Durch die Störung der Permeabilität für Glukose kommt es vor der Zellmembran zur Aufstauung von Glukose, zur Hyperglykämie, jenseits der Zellmembran im Gewebe zum Glukosemangel, zur Hypoglykämie. Der Dauer der Einwirkung dieser ungenügenden Glukoseversorgung geht die Schwere der organischen Gefäßveränderungen parallel. Gefäßveränderungen finden wir jedoch nicht nur bei der Mutter, sondern auch in der Placenta und beim Kind.

Die Stoffwechselstörung, die bei der Mutter zur Gefäßsklerose führt, wirkt beim Kind über die durch die placentäre Gefäßveränderung bedingte allgemeine Anoxie für den sauerstoffempfindlichen Embryo teratogen oder verzögert die Gesamtreifung des Kindes, im besonderen seines sauerstoffempfindlichen Gehirnes. So könnte man die Mißbildungen und die ungeklärte Lebensinsuffizienz des Kindes erklären. Mit Ingangkommen der Insulinproduktion beim Kind etwa im 4. Embryonalmonat kommt es durch die von der Mutter auf das Kind überkommene Hyperglykämie zum relativen Hyperinsulinismus und dadurch zu vermehrtem Auf- und Einbau von Glykogen. Weiter könnte man sich vorstellen, daß die intensive Hormonproduktion der wachsenden Hypophyse die bremsende Wirkung des Hyperinsulinismus übersteigt und zu einer Überfunktion der gesunden Nebennieren führt. Diese beiden Faktoren könnten das beschleunigte Größen- und Längenwachstum und das Cushingoid erklären. Die verschiedenen Formen der Embryopathia diabetica werden an 12 Kindern, zum Teil mit Abbildungen aufgezeigt.

Résumé

A l'embryopathia diabetica appartiennent trois groupes d'enfants lésés:

1. les enfants difformes; difformités telles que défauts du crâne, anencéphalie, imperfections cérébrales, défauts du cœur, multiples défauts du squelette, anomalies rénales et autres difformités, pouvant, en cas d'états graves, au début ou à des stades plus avancés de la grossesse, ou dans la période de la naissance, provoquer le décès de ces enfants;
2. les enfants trop grands,
3. les enfants présentant une insuffisance vitale mal définie.

Alors que nous pouvons par des soins éclairés, au moyen de l'insuline et d'un régime approprié, éviter le développement du diabète et la toxi-

cose de la grossesse, nous ne pouvons plus influencer les troubles vasculaires diabétiques déjà existants. La gravité du trouble vasculaire est proportionnelle à l'âge du diabète. La durée et la gravité du diabète sont aussi en relation avec la mortalité des enfants. Puisque les vasculopathies existent dans le stade prédiabétique comme dans l'état diabétique, les conséquences pour l'enfant, dans la phase prédiabétique de la mère, se font aussi pareillement sentir comme dans la phase diabétique. Les vasculopathies sont en relation directe ou indirecte avec le manque d'insuline.

L'insuline joue le rôle décisif dans l'augmentation de la perméabilité des cellules au glucose. La surface des cellules agit comme barrière dans le métabolisme du glucose. L'insuline détermine l'ordre de grandeur du transport du glucose à travers la membrane cellulaire. Elle se manifeste comme facteur vasculaire ou facteur de perméabilité, qui montre son activité au niveau de l'endothélium vasculaire. Par le trouble de la perméabilité pour le glucose, il se produit devant la membrane cellulaire une accumulation du glucose (hyperglycémie). De l'autre côté de la membrane, dans les tissus, il y aura un manque de glucose (hypoglycémie). La gravité des transformations organiques des vaisseaux est parallèle à la durée de l'influence de cette réserve insuffisante en glucose. On ne trouve pas seulement chez la mère ces altérations vasculaires, mais aussi dans le placenta et chez l'enfant. Le trouble métabolique qui, chez la mère, conduit à une sclérose des vaisseaux, agit sur l'embryon sensible à l'oxygène par l'anoxie générale résultant des transformations vasculaires du placenta, où il retarde la maturation de l'enfant, particulièrement de son cerveau, sensible à l'oxygène. Ainsi, pourrait-on expliquer les difformités et les insuffisances vitales de l'enfant. Avec la production de l'insuline chez l'enfant, aux environs du 4^e mois de l'embryon, il se produit un hyperinsulinisme réactif provoqué par l'hyperglycémie, qui passe de la mère à l'enfant, ce qui amène une augmentation de la formation et de l'accumulation du glucogène. On peut en outre se figurer que la production intensive d'hormones de l'hypophyse en croissance excède l'effet freinant de l'hyperinsulinisme et conduise à une suractivité des capsules surrénales saines. Ces deux facteurs pourraient expliquer l'accélération de la croissance et le syndrome de Cushing. Les différentes formes de l'embryopathia diabetica sont présentées, en partie par des images, dans les cas de 12 enfants.

Riassunto

All'embriopatia diabetica appartengono tre gruppi di bambini danneggiati:

1. I bambini deformi. Malformazioni tali difetti del cranio, anencefalie, difetti cerebrali, difetti cardiaci, difetti multipli dello scheletro, malformazioni renali ed altre, possono, a seconda della loro gravità, far morire il bambino nella tarda gravidanza o subito dopo la nascita.

2. I bambini troppo grandi.

3. I bambini con insufficienza vitale inspiegabile.

Mentre che con una dieta accurata e coll'aiuto dell'insulina è possibile impedire un aggravamento del diabete e della tossicosi di gravidanza, non è possibile influenzare le alterazioni diabetiche dei vasi sanguigni già presenti. La gravità delle alterazioni dei vasi sanguigni va parallela coll'età del diabete.

Anche il numero di bambini periti, è parallelo alla durata ed alla gravità del diabete. Siccome le vasculopatie sono altrettanto manifeste allo stadio prediabetico che in quello diabetico, anche le conseguenze sul bambino sono così marcate nella fase prediabetica della madre che in quella diabetica. Le vasculopatie sono conseguenze dirette o indirette della carenza di insulina.

L'insulina ha il ruolo decisivo nell'aumento del passaggio del glucosio nelle cellule. La superficie cellulare funge da barriera per il metabolismo del glucosio. L'insulina definisce l'ordine di grandezza per il trasporto degli zuccheri attraverso la membrana cellulare limitante. Ha la funzione di fattore vasale e di permeabilità, agendo negli endoteli vasali. Se la permeabilità per il glucosio è interrotta, avviene un aumento del glucosio davanti alla membrana cellulare, e un'iperglicemia; dall'altra parte della membrana, nei tessuti, vi sarà una carenza d'insulina e un'ipoglicemia.

La gravità delle vasopatie organiche, va parallela alla durata dell'insufficiente provvedimento di glucosio.

Troviamo delle vasopatie non solo nella madre, ma anche nella placenta e nel bambino. Il disturbo metabolico che provoca nella madre una sclerosi vasale, ha un effetto teratogeno sul bambino, a causa di un'anossia generale dell'embrione, sensibile all'ossigeno, o ne ritarda la maturità completa, specialmente del suo cervello così sensibile all'ossigeno. Si potrebbero spiegare così le malformazioni e l'inspiegabile insufficienza vitale del bambino. Circa al quarto mese embrionale, quando inizia nel bambino la produzione di insulina, avviene un iperinsulinismo reattivo e perciò un aumento della formazione e dell'immagazzinamento del glucosio, a causa dell'iperglicemia trasmessa dalla madre al bambino.

Inoltre ci si potrebbe immaginare che l'intensa produzione ormonale dell'ipofisi crescente, viene a superare l'effetto frenante dell'iperinsuli-

nismo, provocando così un'iperfunzione delle surrenali sane. Questi due fattori potrebbero spiegare l'accelerazione della crescita in lunghezza ed in grandezza e le forme Cushingoidi. Le forme diverse di embriopatia diabetica vengono mostrate su 12 bambini, e illustrate da diapositive.

Summary

There are three groups of damaged children in Embryopathia diabetica:

1. malformed children with malformations of the skull, anencephalia, cerebral defects, heart defects, multiple skeleton defects, malformations of the kidneys and other organs which can, with a certain degree of severity, lead in early or late pregnancy or in the newborn period to the death of the child;
2. the too large children; and
3. children with unexplained non-viability.

While we can prevent the wilder outbreaks of diabetes and pregnancy toxicosis with careful treatment with insulin and diet, we cannot influence the diabetic disease of the blood vessels which is already present. The degree of severity of the disease of the vessels runs parallel with the age of the diabetes. The duration and severity of the diabetes also runs parallel with the infant mortality. Since the vasculopathia in the pre-diabetic stage is present just as much as in the diabetic stage, the effects on the child are just as widespread in the pre-diabetic phase of the mother as in the diabetic phase. The vasculopathia are direct or indirect effects of the lack of insulin.

Insulin plays a determining part in the furthering of the entrance of glucose into the cells. The cell surface acts as a barrier for glucose metabolism. Insulin determines the degree of sugar transport through the limiting cell membrane. It acts as a vascular or permeability factor with its site of action on the vascular endothelium. Through the disturbance of the permeability for glucose, there is a blockage of glucose before the cell membrane, i.e. a hyperglycaemia, and on the other side of the cell membrane, in the tissues, a lack of glucose, i.e. a hypoglycaemia. The duration of the effect of this insufficient supply of glucose runs parallel with the severity of the organic changes in the vessels. Vascular changes can be found not only in the mother but also in the placenta and in the child.

The metabolic disturbances which lead to vascular sclerosis in the mother act teratogenically in the child by a general anoxia, caused by

the vascular changes in the placenta, of the embryo which is particularly sensitive to the need of oxygen, or can delay the development of the child, especially of its very oxygen-sensitive brain. Thus the malformations and non-viability of the child can be explained. When the insulin production begins in the child in about the fourth embryonal month, there is a reactive hyperinsulinism through the hyperglycaemia coming from the mother to the child, and thereby an increased building up and breaking down of glycogen. Furthermore, it could be imagined that the intensive hormone production of the growing pituitary would over-ride the inhibiting action of the hyperinsulinism and lead to an over-functioning of the healthy adrenal glands. These two factors could explain the accelerated growth and the Cushingoid. The different forms of embryopathia diabetica are shown, partly with figures, in 12 children.

1. *Bartelheimer H.* und *Kloos K.*: Tagungsbericht der Dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden. *Med. Klin.* **21**, 624 (1951). – 2. *Björklund S. J.* und *Jensen C. C.*: *Acta endocr. (Kbh.)* **18**, 33 (1955). – 3. *Burstein R.*, *Soule S. D.* und *Blumenthal H. T.*: *Obstet. and Gynec.* **74**, 96 (1957). – 4. *Cottier P.*: *Schweiz. med. Wschr.* **93**, 520 (1963). – 5. *Demkowski U.*: *Münch. med. Wschr.* **102**, 945 (1960). – 6. *Driscoll*, *Benirschke* und *Curtis*: *Amer. J. Dis. Child.* **100**, 818 (1960). – 7. *Engelhart E.*: *Wien. klin. Wschr.* **74**, 664 (1962). – 8. *Gittlemann J. F.* und *Pincus J. B.*: *Amer. J. Dis. Child.* **98**, 342 (1959). – 9. *Hoet J. P.* und *Brassuer L.*: *Ann. Endocr. (Paris)* **15**, 26 (1954); *Hoet J. P.*, *Gommers A.* und *Hoet J. J.*: The mechanism of action of Insulin, a symposium of the B.I.M. Oxford 1960, 287; *Arch. franç. Pédiat.* **18**, 83 (1961); *Hoet J. P.*, *Hoet J. J.*, *Gommers A.* und *Temouroux-Wattiez M.*: *Rev. franç. Gynéc.* **57**, 233 (1962). – 10. *Hörmann G.*: *Dtsch. med. Wschr.* **75**, 174 (1950). – 11. *Joslin*, *Root*, *White*, *Marble* und *Bailey*: The treatment of diabetes mellitus. Lea & Febiger, Philadelphia 1948. – 12. *Kloos K.*: *Virchows Arch. path. Anat.* **321**, 177 (1952). – 13. *Levine R.*: *Diabetes* **10**, 421 (1961). – 14. *Liebegott G.*: *Beitr. path. Anat.* **101**, 319 (1938). – 15. *Martin Cl.*: *Arch. franç. Pédiat.* **19**, 199 (1962). – 16. *Mayer J. B.*: *Mschr. Kinderheilk.* **100**, 146 (1952); *Z. Kinderheilk.* **71**, 183 (1952); *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.*, Neue Folge **4**, 368 (1953); *Verh. dtsch. Ges. Path.* **40**, 8 (1956); *Mayer J. B.* und *Hemmer A.*: *Arch. Kinderheilk.* **153**, 123 (1956). – 17. *Mestwerdt G.*: *Arch. Gynäk* **189**, 44 (1956); **195**, 334 (1960); *Gynaecologia (Basel)* **146**, 142 (1956); *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **20**, 595 (1960); *Wien. med. Wschr.* **111**, 817 (1961). – 18. *Peddersen J.* und *Osler M.*: *Dan. med. Bull.* **8**, 78 (1961). – 19. *Peel J. H.*: *Congr. int. Gynécol. et Obstét.*, Genève 1954; *Amer. J. Obstet. Gynec.* **83**, 847 (1962). – 20. *Rosenbaum P.*, *Kattine A.* und *Gottsegen W. L.*: *Amer. J. Dis. Child.* **106**, 83 (1963). – 21. *Rothhan E.*: *Landarzt* **16**, 626 (1961). – 22. *Thomsen K.* und *Lieschke G.*: *Acta endocr. (Kbh.)* **29**, 602 (1958). – 23. *Zapp E.*: *Arch. Kinderheilk.* **149**, 263 (1954). – 24. *Zetterström R.* und *Arberg B.*: *Acta paediat. (Uppsala)* **144**, 1 (1955); *Zetterström R.* und *Arnold R. G.*: *Acta paediat. (Uppsala)* **47**, 107 (1958).

DISKUSSION

G. Wolf-Heidegger (Basel) fragt *Herrn Mayer*, ob die aus den 20er und 30er Jahren stammenden Untersuchungen von *Dubreuil*, von *Ehrich* u. a., nach denen der Inselapparat von Kindern diabetischer Mütter hyperplastisch ist, in neuerer Zeit wiederholt worden sind. Es wäre nämlich erstens einmal interessant zu wissen, wie der Inselapparat von Neugeborenen diabetischer Mütter aussieht, deren Zuckerstoffwechsel während der Schwangerschaft regelmäßig kontrolliert wurde und weitmöglichst eingestellt war; und zweitens wäre es wichtig, mit neueren histologischen bzw. histochemischen Färbemethoden die genaue Verteilung der Zelltypen (A-Zellen, B-Zellen) im allfällig hyperplastischen Inselapparat zu erfassen.

G. Constan (Zürich): Unter 108 Neugeborenen von manifest zuckerkranken Frauen unseres Beobachtungsgutes konnte *H. Willi* bei 9 Mißbildungen feststellen, von denen 3 letal waren. Nach *Jackson* soll die Ketose, nach der Meinung von *Guest* der dadurch bedingte Lactoflavinmangel teratogenetisch wirken. Wir selbst hatten Gelegenheit, 27 Geburten von Diabetikerinnen, deren Stoffwechselstörung schon vor und während der Schwangerschaft möglichst gut behandelt war, zu vergleichen mit einer gleich großen Gruppe, deren Zuckerkrankheit aus äußeren Gründen weniger intensiv überwacht wurde. Bei den Kindern der ersterwähnten Frauen haben wir keine Mißbildungen bemerkt. Vielleicht entspricht dies einem reinen Zufall. Erst ein größeres Beobachtungsgut wird erlauben, diese Frage zu entscheiden.

Der Neugeborenentod erfolgte in unserem Beobachtungsgut hauptsächlich durch Unreife bei spontaner Frühgeburt. Die Atelektasen mit Hyalinose der Lungen, an welcher wir zwei Kinder verloren, haben wir nicht mehr gesehen, seitdem wir die Geburt wenn möglich erst nach dem Auftreten der Knochenkerne der peripheren Epiphyse des Femurs einleiten. Auch die Kinder gesunder Mütter können einen starken Blutzuckerabfall in den ersten Stunden nach der Geburt zeigen. Hypoglykämie als Ursache von Störungen sind selten. Krämpfe der Neugeborenen sind, wie *H. Willi* gezeigt hat, häufiger auf Calciummangel zurückzuführen und sprechen auf entsprechende Therapie an.

E. Martin (Genève) demande s'il est possible d'admettre le rôle tératologique des sulfamidés hypoglycémiantes. On sait que les enfants de mère diabétique présentent relativement fréquemment des malformations. Il n'est pas établi quels sont les facteurs qui déterminent ces états (hyperglycémie? acidose? hypoglycémie?). Il paraît bien difficile de préciser si les tablettes antidiabétiques exercent un effet tératogène supplémentaire.

A. Jost (Paris): Je voudrais seulement rappeler que, malgré de nombreux essais, il ne semble pas qu'on ait réussi à reproduire chez l'animal exactement le syndrome caractéristique des enfants de mères prédiabétiques ou diabétiques. On a surtout utilisé, soit l'alloxane soit la pancréatectomie. Je me demande si ce n'est pas voir les choses d'une manière trop simple que de n'explorer que le rôle du pancréas dans ce problème.

H. Tuchmann-Duplessis (Paris) fait remarquer que, selon le Prof. *Hoet* de Louvain, *Houssay* et ses collaborateurs auraient réussi à reproduire un diabète expérimental chez le rat. Les nouveau-nés auraient eu les mêmes symptômes que les enfants de mères diabétiques.

Au Prof. *Martin*: La plupart des sulfamidés hypoglycémiantes s'avèrent tératogènes chez l'animal. Des observations cliniques ont conduit également à incriminer les hypoglycémiantes dans l'étiologie des malformations. *Campbell* a d'autre part rapporté un nombre important de cas dans lesquels l'administration des hypoglycémiantes a coïncidé avec une forte mortalité fœtale.

E. Rossi (Bern): Hat Herr *Mayer* eine Erklärung, warum die Kinder diabetischer Mütter bei einer solch starken Hypoglykämie eine starke Glykogenspeicherung sowohl in der Leber wie im Herzen aufweisen? Die Herzglykogenose spielt nämlich eine große Rolle bei der schweren Prognose des Krankheitsbildes.

S. Buchs (Basel): Wie erklären Sie das gesteigerte Längenwachstum eines Kindes, welches an einer chronischen Hypoxie leidet, das unter einer intracellulären Hypoglykämie steht und bei welchem man einen Überschuß an somatotropem Hormon ursprünglich ausschließen kann?

J. B. Mayer (Homburg/Saar); *Schlußwort*: Herrn Prof. *Wolf-Heidegger* möchte ich antworten, daß häufiger, aber nicht regelmäßig von Hyperplasie des Inselapparates mit Rieseninseln und Blutbildungsherden gesprochen wird. In diesen Rieseninseln sind vorwiegend die insulinproduzierenden B-Zellen vermehrt (*Cornelia de Lange*, *Ferner* und *Heyse*). Wir selber können diese Befunde bei mehreren verstorbenen Kindern bestätigen. In letzter Zeit wird häufiger von eosinophilen Infiltraten, besonders um die Langerhansschen Inseln herum berichtet. *Gibb* ist der Meinung, daß es sich hier um Reaktionsprodukte im Sinne einer Antigen-Antikörper-Reaktion auf das der Mutter applizierte und auf das Kind übergegangene Insulin handle. Genaue Zellauszählungen mit neuen histochemischen Färbemethoden sind m. W. in den letzten Jahren nicht gemacht worden. Es wird immer wieder betont, daß der Inselapparat von Neugeborenen diabetischer Mütter, deren Diabetes während der Schwangerschaft gut eingestellt und regelmäßig kontrolliert ist, nicht vergrößert sei.

Die Beobachtungen von Herrn Prof. *Constam* decken sich mit den unseren. Wenn die Mütter von Anfang bis zum Schluß der Gravidität genau eingestellt und regelmäßig überwacht werden, sinken praktisch alle Formen der Embryopathia diabetica auf wenige Prozent ab. Die Behebung des Calciummangels in der Neugeborenenperiode ist eine der wichtigsten und wirkungsvollsten Maßnahmen.

Die Frage von Herrn Prof. *Rossi* ist nicht leicht zu beantworten. Man könnte sich vorstellen, daß die von der Mutter auf das Kind überkommene Hyperglykämie durch den reaktiven Hyperinsulinismus zu vermehrtem Auf- und Einbau von Glykogen (Insulinmast) führt. Die Hypoglykämie bei der Geburt würde dazu passen. Andererseits spricht der bei der Geburt vorhandene Pseudocushing mit vermehrter Ausscheidung von Ketosteroiden im Harn für eine wohl sekundäre Überfunktion von *gesunden* Nebennieren. Wodurch dieser Mechanismus ausgelöst wird und zu welchem Zeitpunkt er einsetzt, wissen wir noch nicht.

Herrn Prof. *Buchs* möchte ich mit allem Vorbehalt antworten, daß beim schlecht eingestellten mütterlichen Diabetes die durch Reifungsstörungen in der Placenta vorhandene chronische Hypoxie zu Ausreifungsstörungen des Kindes führt. Das sehen wir an der ungeklärten Lebensinsuffizienz vieler Früchte. Mit Einsetzen der Pancreasfunktion, etwa im 4. Embryonalmonat, könnte es durch Ausnutzung des übermäßig über die Mutter angebotenen Zuckers zu beschleunigtem und verstärktem Wachstum kommen, wobei die Reifungsvorgänge hinterherhinken. Eine andere Deutung habe ich nicht.

Mit Herrn Prof. *Jost* bin ich einer Meinung. Der Riesenwuchs des Kindes hängt wahrscheinlich nicht allein mit der mütterlichen Pancreasinsuffizienz zusammen. Das Zusammenspiel mit den übrigen Hormonen im Rahmen der Pathogenese des Diabetes mellitus ist noch nicht völlig übersehbar.

Für den Hinweis von Herrn Prof. *Tuchmann-Duplessis*, daß nach *Hoet*, *Houssay* u. Mitarb. beim experimentellen Diabetes der Ratte die Neugeborenen dieselben Symptome hätten wie die Kinder diabetischer Mütter, möchte ich mich bedanken.

Bei den von Herrn Prof. *Martin* erwähnten, im Tierversuch und beim Menschen (*Campbell*) beobachteten Mißbildungen nach Verabreichung der blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffgruppe scheint mir noch nicht entschieden, ob die Mißbildungen und

Todesfälle durch die Auswirkungen der Hypoglykämie oder durch biochemische Reaktionen zustande gekommen sind. In den 12 von mir beschriebenen Fällen haben die Mütter 11mal keine blutzuckersenkenden Mittel genommen, so daß die Auswirkungen ausschließlich auf den Diabetes zurückzuführen sind.

Die Frage von Herrn Prof. *Gsell*, ob bei der diabetischen Frau eine Unterbrechung der Schwangerschaft indiziert sei, möchte ich dahingehend beantworten, daß sich dieses Problem heute nicht mehr stellt. Wenn die Schwangerschaft einer diabetischen Frau vom Anfang bis zum Schluß genau überwacht wird, kommt es weder zu unreifen noch zu mißbildeten oder zu großen Kindern. Die entscheidende Initiative liegt beim Internisten.