

Die somatisch-geistige Entwicklung von Kindern diabetischer Mütter: Ergebnisse einer Nachuntersuchung im Alter zwischen 4 bis 16 Jahren

Von

P. AMENDT

Zentralinstitut für Diabetes »Gerhardt Katsch« Karlsburg, DDR

Eingegangen am 15 April 1975

In einer Nachuntersuchungsstudie wurden 352 Kinder insulinbehandlungspflichtiger diabetischer Mütter im Schulalter getestet. Es konnten statistisch signifikante Beziehungen zwischen dem Diabetes mellitus (Stoffwechselqualität) und diabetesspezifischen Komplikationen (Gestose, Harnwegsinfekt, Gefäßkomplikation) während der Gravidität und der perinatalen Mortalität, der Mißbildungshäufigkeit und der späteren geistig-somatischen Entwicklung der Kinder hergestellt werden. Die sichere Zuordnung zum Diabetes muß allerdings, wie bei allen Querschnittsuntersuchungen, mit Vorsicht geschehen, weil der Nachweis einer pathogenetischen Kausalkette infolge weiterer Schädigungsmöglichkeiten im Verlaufe der Kindheit nur unvollständig geführt werden kann.

In der Vorinsulinära waren ausgeprägte Schwangerschaften bei Diabetikerinnen selten, heute unterscheidet sich die Fertilität der Frauen mit einem Diabetes mellitus praktisch nicht mehr von der Gesamtpopulation. Die mütterliche Sterblichkeit wurde gleichfalls in den letzten beiden Jahrzehnten auf praktisch »normale« Werte gesenkt. Weniger günstig sieht die Prognose der Kinder aus. Bisher konnten nur wenige Arbeitsgruppen eine perinatale Mortalität von knapp unter 5% erreichen [39a]. Allerdings sind darin auch zu fast 1/5 Neugeborene nicht mit Insulin behandelte Diabetikerinnen (White Klasse A) enthalten. Als Folge embryonaler und

fetaler Beeinflussung während der diabetischen Schwangerschaft, sind die Früchte in vermehrtem Maße durch eine erhöhte Abort- und Mißbildungsrate sowie perinatale Mortalität und den, mit organischer und funktioneller Unreife einhergehenden, charakteristischen neonatalen Erkrankungen und Übergangsstörungen belastet. Aus der auffälligen Pränatal- und Neonatalzeit wird die Hypothese abgeleitet, daß einige dieser Risikofaktoren die geistige und somatische Entwicklung im Verlaufe des Kindesalters determinierend beeinflussen könnten.

Die Frage nach der späteren geistig-somatischen Entwicklung von Kindern, die mannigfache negative Einflüsse

der diabetischen Gravidität überlebt haben, soll im Mittelpunkt der Untersuchung stehen. Aus dem großen Sammelbecken der gestörten Gravidität sollen anhand einer Querschnittsuntersuchung die für den Diabetes mellitus charakteristischen Funktionsstörungen erfaßt werden.

MATERIAL UND METHODE

Die klinischen und pathophysiologischen Daten der Neugeborenen wurden am eigenen, 4-jährigen Beobachtungsgut von über 400 Neonaten (Geburtsjahrgänge 1970—1974) und teilweise anhand einer Auswertung von 1809 Krankengeschichten diabetischer Entbindungen der Jahre 1952—1973 statistisch berechnet. In der Querschnittsuntersuchung wurden 352 Kinder diabetischer Mütter zwischen 4 bis 16 Jahren erfaßt. Die Kinder sind im Zentralinstitut für Diabetes Karlsburg geboren worden, die Mütter waren während und nach der Schwangerschaft insulinbehandlungspflichtig.

Die Klassifizierung der diabetischen Schwangerschaft wurde nach der Stadieneinteilung von WHITE [53] vorgenommen, die Einteilung des Retinopathieschweregrades folgte dem Differenzierungsschema unseres Hauses [22]. Die Festlegung der Stoffwechselqualität der Mutter (»gut«, »mäßig«, »schlecht«) erfolgte retrospektiv unter Einbeziehung der Glykämie- und Azetonurie mit unterschiedlicher Wertigkeit für die einzelnen Graviditätsabschnitte: In der Frühschwangerschaft wurden Blutglukosewerte im Tages- und Nachtprofil bis 200 mg/100 ml toleriert, bis 250 mg/100 ml als »mäßig« und darüber hinaus als »schlecht« eingestellt betrachtet. In der Spätschwangerschaft wurden nur Blutzuckerwerte bis 150 mg/100 ml für die Beurteilung »gut« zugelassen, ab 200 mg/100 ml war der Diabetes »schlecht« kompensiert. Sporadische Ketoazidosen und leichte Hypoglykämien entsprachen

der Einordnung »mäßig«, konstante Azetonurien oder häufig hypoglykämische Schocks waren Zeichen »schlechter« Stoffwechselqualität.

Anamnese, klinisch-pädiatrische Untersuchung und neurologische Befundung wurden nach dem üblichen Standard stationärer Kindereinrichtungen erhoben.

Röntgenologische Schädelaufnahmen (n=281) wurden mit einem Focus-Filmabstand von 1 m mit Rasterblende, Handskelettaufnahmen (n=298) gleichfalls mit 1 m F—F-Abstand ohne Blende angefertigt. Die Beurteilung des Radiocarpogramms erfolgte nach SCHMID und MOLL [46], wegen fortschreitender Akzeleration wurden Abweichungen erst bei mehr als zwei Jahren gewertet. Die Sellafläche wurde nach der Methode von KOVÁCS [26] ausgemessen, die Ausscheidungsurographie erfolgte mit Hilfe von Visotrast^R (VEB Fahlberg-List). Die Mucoviscidosediagnostik mit Hilfe der Pilocarpinontophorese wurde mit einer selbst modifizierten Technik [1] durchgeführt. Aus dem Mittelstrahlurin erfolgten die quantitative Keim- und Zelldiagnostik. Die statistische Bearbeitung wurde mit dem *t*-Test oder dem χ^2 -Test durchgeführt.

ERGEBNISSE

Befunde der Neugeborenen. Neugeborene diabetischer Mütter werden nicht nur wegen ihrer geburtshilflich beabsichtigten Prämaturnität, sondern auch wegen weiterer pathophysiologischer und klinischer Besonderheiten als eine Risikogruppe betrachtet [12]. Wir unterscheiden bei ihnen zwei Schädigungsgruppen: Die Embryopathia diabetica mit Mißbildungen als führendem Syndrom und die Fetopathia diabetica. Letzteres umfaßt die Gesamtheit der durch die prädiabetische und diabetische Stoffwechselstörung und Dys-

hormonose der Mutter hervorgerufenen Syndrome beim Kind: Cushingoid, Makrosomie, Visceromegalie, das schlaffe und bewegungsarme Baby, alle weiteren Zeichen organischer und funktioneller Reifungsstörung, die Dyshormonose des Feten und, nach unseren Beobachtungen, auch eine besonders typische und bislang noch nicht beschriebene prä- oder postkapilläre Vasektasie der Gesichtshaut mit biomikroskopisch sichtbarer Erythrozytenaggregation. Im eigenen Material zeigten 41% der Neugeborenen eine Fetopathia diabetica, aber nur 6% waren »Riesenbabys« über 4500 g. Die meisten pathophysiologischen Normabweichungen entsprechen denen von Frühgeborenen und Kindern gestotischer Mütter. Sie sind durch besondere Reifungsstörungen der Placenta ausgezeichnet.

Zusammen mit der Polyglobulie (HK 63,2%; $n = 100$) und leichter postnataler Azidose (pH akt. 7,17; pCO_2 57,9 mm Hg; BE $-10,6$; $n = 46$) wurden trotz Intensivtherapie Ödemneigung, pulmonale und kutane Hypoperfusionssyndrome, akute und fortbestehende Mittelhirnsyndrome und kardiorespiratorische Übergangsstörungen in unserem Krankengut bei 28% der Neugeborenen bis zum 10. Lebenstag beobachtet. Neugeborene mit einem Cushingoid hatten statistisch signifikant ($p < 0,05$) häufiger solche Anpassungsstörungen als Neugeborene ohne diesen typischen Habitus.

Als häufigste neonatale Todesursache konstatierten wir in den letzten 4 Jahren intrazerebrale Blutungen vom

postasphyktischen Typ, mit und ohne pulmonales Membransyndrom und mit und ohne Ribblutungen der Hirnhautgefäße, insgesamt bei 20 von 29 auswertbaren Sektionsbefunden. Die gesamte perinatale Sterblichkeit beträgt in den letzten 4 Jahren unter 10% bei 400 Geburten in diesem Zeitraum. Im Durchschnitt der Jahre 1952—1972 bei einer Geburtenzahl von über 1800 lag sie bei 15,5%. An diesem großen Geburtenmaterial ließen sich statistisch signifikant positive Korrelationen zwischen der perinatalen Mortalität und der Qualität des Stoffwechsels während der Gravidität errechnen. Bei »gutem« Stoffwechsel war die perinatale Mortalität 8,3%; bei »mäßigem« Stoffwechsel 19,1%, und bei »schlechtem« Stoffwechsel, 44,7% ($p < 0,01$). Zusätzliche Graviditätskomplikationen, wie Gestose ($p < 0,01$) und Harnwegsinfekte ($p < 0,05$), beeinflussten gleichermaßen negativ die Sterblichkeit der Kinder im letzten Schwangerschaftsdrittel. Statistisch nicht signifikant waren die Diabetesdauer, das Manifestationsalter der Mutter und der Diabetestyp nach der Whiteschen Einteilung an der Entwicklung der perinatalen Mortalität beteiligt.

Diese Ausführungen unterstreichen die Berechtigung, Nachkommen diabetischer Mütter als eine Risikogruppe zu betrachten. Derartig funktionell und organisch unreife Neugeborene könnten eine durch minimale zerebrale Residuen gefährdete Spätprognose aufweisen.

Befunde der Schulkinder. Zunächst einige anamnestiche Angaben zur

Mutter. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Geburt betrug 28,0 Jahre, das mittlere Manifestationsalter 21,2 Jahre und die durchschnittliche Diabetesdauer 6,8 Jahre. Entsprechend der Einteilung der diabetischen Schwangerschaft nach WHITE gehörten 164 (46,6%) der Frauen dem Stadium B, 82 Frauen (23,3%) dem

(> 12 Stunden) bei 22 und vaginale operative Geburten bei 40 Kindern. Der hohe Prozentsatz vaginaler operativer Entbindungen ist durch prophylaktische Anwendung bei fortgeschrittenen Augenhintergrundsveränderungen der Mutter bedingt.

Das mittlere Geburtsgewicht der Kinder betrug 3441 g, die durch-

TABELLE I

Frühkindliche psychosomatische Entwicklung in Abhängigkeit von der White-Klassifizierung der Mutter

Frühkindliche Entwicklung	WHITE B (n)	WHITE C (n)	WHITE D (n)	Summe (n)
Altersgerecht	130	55	69	254
Leicht verzögert	15	16	17	48
Stark verzögert	19	11	20	50

Stadium C und 106 Frauen (30%) dem Stadium D an. Totgeburten und Aborte wurden aus der Anamnese von 122 Frauen (34,7%) bekannt und 88 (25,0%) hatten während der Schwangerschaft einen Harnwegsinfekt.

Die Kinder waren 164 mal (46,6%) allein durch die Mutter diabetisch belastet, 15 (4,3%) hatten gleichzeitig einen diabetischen Vater. Die übrigen Kinder waren neben der Mutter am häufigsten in mütterlicher und in zweiter Linie in väterlicher Aszendenz familiär diabetisch belastet.

Die Geburtsanamnese der Kinder: Spontangeburt aus Kopflage bei 179 Kindern, vaginale Lageanomalie spontangeboren bei 4, primäre Sectio caesarea bei 77, sekundäre Schnittentbindungen bei 30 (Sectiofrequenz 30,4%), protrahierter Geburtsverlauf

schnittliche Länge 51,2 cm. Zum Nachuntersuchungszeitpunkt waren die 185 Knaben durchschnittlich 10,2 Jahre und die 167 Mädchen 10,1 Jahre alt. Typische Virus-Kinderkrankheiten hatten 240 und symptomatische Harnwegsinfekte 32 Kinder durchgemacht. Die 352 Kinder wurden, mit den bekannten Einschränkungen einer unvollständigen Erfassung bei derartigen Nachuntersuchungen, als repräsentativ für das Gesamtgeburtenmaterial von über 1800 Geburten insofern angesehen, als die geographische (Stadt/Land) und soziale (Beruf der Mutter) Verteilung in beiden Kollektiven identisch war.

Frühkindliche psychosomatische Entwicklung. Die Daten dieser Erhebung wurden durch zweifache Exploration der Mutter erfragt. Die Grenzwerte für die Beherrschung der einzelnen

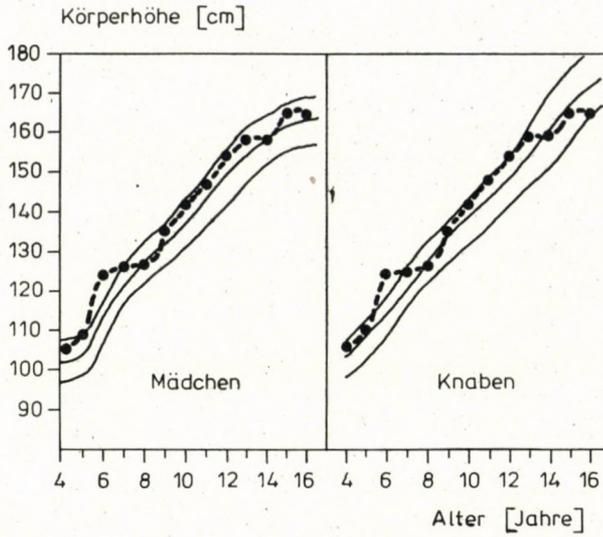


ABB. 1. Körpergröße von Mädchen (n=167) und Knaben (n=185) diabetischer Mütter. Dünne Linien: Mittelwert \pm SD des Vergleichskollektivs von Kindern der DDR (36)



ABB. 2. Röntgenaufnahme eines Neugeborenen mit dem Syndrom der kaudalen Regression

Funktionen wurden wie folgt festgelegt: Freies Sitzen 9 Monate, freies Laufen 15 Monate, Sprechen einzelner Worte 15 Monate, Sprechen von 2—3-Wort-Sätzen 24 Monate, Bettrein 3 Jahre, Durchbruch des ersten Zahnes 9 Monate.

Die Dentition war bei 35 Kindern (10%) verzögert, ohne daß zum Untersuchungszeitpunkt statistische Zusammenhänge mit dem radiologischen Knochenalter bestanden hätten. Das mittlere Zahnalter betrug 7,9 Monate. Für die Bewertung der frühkindlichen Gesamtentwicklung wurde das Zahnalter wegen weiter biologischer Variabilität, und weil es uncharakteristisch für das geistige Leistungsvermögen ist, nicht mitgewertet.

254 Kinder (72,2%) hatten eine unauffällige frühkindliche Entwicklung durchlaufen, bei 48 Kindern wurde die Retardation eines Symptoms und bei 50 Kindern die Retardation von zwei oder mehr Symptomen (zusammen 27,8%) registriert. Die folgenden mittleren Zeiten wurden für die Erreichung der einzelnen Entwicklungsphasen errechnet: Sitzen mit 9 Monaten, Laufen mit 14,5 Monaten, Sprechen von Einzelworten mit 15,3 Monaten, Sprechen von 2—3-Wort-Sätzen mit 21,2 Monaten, Bettsauber mit 2,6 Jahren. 30 Kinder waren erst nach dem dritten Lebensjahr bettrein, 12 (3,4%) blieben Bettnässer.

Die statistische Berechnung erbrachte eine signifikant positive Korrelation zwischen deutlich verzögerter frühkindlicher Entwicklung und dem mit Sekundärkomplika-

tionen belasteten Diabetestyp der Mutter (White D; $p < 0,05$; Tabelle I). Tendenzen einer ungünstigen Beeinflussung durch Stoffwechselqualität, Gestose, Harnwegsinfekte, Geburtsgewicht und Geburtsanamnese ließen sich statistisch nicht ausreichend sichern.

Somatischer Entwicklungsstand und klinische Diagnose. Die klinischpädiatrische Untersuchung ergab bei 322 Kindern (91,5%) keinerlei mit einer Funktionseinschränkung einhergehende Fehler. 17 Kinder (4,8%) zeigten einfach diagnostizierbare, funktionell beeinträchtigende Mißbildungen, 11 Kinder (3,1%) boten Symptome zerebraler Kinderlähmungen, wozu auch das astatisch-atonische Syndrom, Ataxie und Athetose gerechnet wurden. 7 Kinder (2%), waren geistig schwer defekt; debil oder idiotisch, davon 4 mal mit einem Little-Syndrom kombiniert.

Statistisch signifikante Beziehungen ließen sich zwischen den manifesten zerebralen Schädigungszeichen (Idiotie; Little-Syndrom) und der Geburtsdauer ($p < 0,01$), sowie den weiteren Schwangerschaftskomplikationen (Harnwegsinfekte $p < 0,05$) sichern. Bei einer Geburtsdauer > 12 Stunden hatten 5 von 45 Kindern und bei einer unter 6 stündigen Geburtsdauer 5 von 168 Kindern pathologische zerebrale Veränderungen.

Die Entwicklung von Körpergröße und Körpergewicht ergaben, im Vergleich mit Kindern aus der repräsentativen Erhebung in der DDR [36], am statistischen Gesamtkollektiv Kinder diabetischer Mütter für beide Ge-

schlechter keine Normabweichungen (Abb. 1). 235 Kinder waren synchron normal entwickelt (66,8%), d. h. Körpergröße nach dem chronologischen Alter und größenbezogenes Körpergewicht bewegten sich innerhalb des als »normal« vorgegebenen 1 SD-Bereiches des Vergleichskollektivs. 59 Kinder (16,8%) waren größer als 1 SD oder 2 SD, 33 (9,4%) kleiner als der Normbereich und 39 (11,0%) auf die Körpergröße bezogen adipös.

Die körperliche Entwicklung im Schulalter war statistisch signifikant ($p < 0,01$) durch einen mit sekundären diabetischen Gefäßkomplikationen belasteten Diabetes der Mutter (White D) gehemmt: Unter 106 Nachkommen von Müttern der Klasse D waren 66 »normentwickelt« und 16 somatisch unterhalb von 1 SD der Vergleichsgruppe retardiert. In der WHITE Klasse B waren dagegen von 82 Kindern 68 normentwickelt und nur 2 somatisch unterentwickelt. Ein Geburtsgewicht von über 4000 g hatte einen statistisch signifikant positiven Einfluß ($p < 0,01$) auf das spätere Körpergewicht und die Körpergröße im Schulalter, diese Kinder wurden adipös und übergroß.

Mißbildungen. Unter den 352 Kindern der Nachuntersuchung wurde eine Frequenz von 4,8% (17 Kinder) errechnet. Wegen des für statistische Aussagen zu kleinen Materials, wurden die statistischen Berechnungen anhand einer Krankenblattanalyse von 1809 Geburten diabetischer Frauen der Jahre 1952—1973 angestellt. Bei beiden Erhebungen wurden als Mißbildungen nur solche Bildungsfehler

gewertet, die mit funktionellen Beeinträchtigungen einhergingen und mit dem unbewaffneten Auge oder Ohr diagnostizierbar waren. Banale Abnormitäten, wie Naevi, Ohrmuschelmißbildungen, Nieren- oder Ureterdopplungen als Zufallsbefunde bei Sektionen oder Röntgenogrammen, wurden nicht mit in die Berechnungen einbezogen.

Unter den 1809 ausgewerteten Krankengeschichten wurden 100 mißbildete Früchte (5,5%) ohne Geschlechtsunterschied gefunden. 53 Kinder waren perinatal verstorben, bei 25 von ihnen beeinflusste die Mißbildung maßgeblich die Todesursache. Die Häufigkeitsverteilung der mißbildeten Organe: Herz 35%, Skelett 30%, Niere 30%, ZNS 15% und andere Organe 25%. 46 mal wurden mehrfache Organmißbildungen gesehen. Das für den mütterlichen Diabetes mellitus als charakteristisch geltende Fehlbildungssyndrom der caudalen Regression wurde bei 5 Kindern beobachtet. Das entspricht einer Häufigkeit von 1:360.

Bei der statistischen Analyse determinierender mißbildungsauslösender Faktoren zeigte sich das mütterliche Alter ohne signifikanten Einfluß: Bei einem Alter < 25 Jahre kamen 33 Mißbildungsträger unter 637 Kindern und bei einem Alter > 35 Jahre 20 Mißbildungsträger unter 307 Kindern vor. Von den diabetes-spezifischen Einflüssen auf die Frucht ließ sich die Qualität des mütterlichen Stoffwechsels während der Gravidität statistisch mit $p < 0,05$ sichern: 999 Frauen mit guter Stoffwechselführung hatten 44 mißbildete Kinder, und 807

Frauen mit schlecht eingestelltem Stoffwechsel während der Frühschwangerschaft hatten 56 Kinder mit Fehlbildungen. Die übrigen, möglicherweise mißbildungsauslösend wirkenden Einflüsse des Diabetes, waren statistisch nicht sicherungsfähig, ließen aber deutliche Tendenzen einer ungünstigen Einflußnahme auf die Entwicklung des Keimlings erkennen. Das trifft für die diabetischen Gefäßkomplikationen (Retinopathie I—III), die Diabetesdauer und den Einfluß schwerer und häufiger Hypoglykämien in der Frühgravidität zu.

Paraklinische Befunde

Radiokarpogramme. Bei 298 Kindern wurden Radiokarpogramme beider Mittelhände angefertigt. 246 (82,6%) hatten altersgerechte Knochenkernentwicklungen, 25 (8,4%) ein beschleunigtes und 27 (9,1%) ein retardiertes radiologisches Knochenalter. Die Beschleunigung zum Untersuchungszeitpunkt war statistisch signifikant ($p < 0,05$) positiv mit Plusvarianten von Gewicht und Größe korreliert. Keine signifikanten Beziehungen ließen sich zum Grad der geistigen Entwicklung oder zu Verhaltensstörungen herstellen.

Ausscheidungsueroogramme. Bei 120 Kindern wurden intravenöse Pyelogramme angefertigt. Sie sollten Aufschluß über die Mißbildungsfrequenz und über die Häufigkeit röntgenologisch sichtbarer Entzündungszeichen der Nieren und ableitenden Harnwege geben. 12 Kinder (10%) hatten einseitige ($n=8$) oder beidseitige ($n=$

4) Doppelbildungen der ableitenden Harnwege und/oder der Nieren, und 4 Kinder (3,3%) zeigten destruierende pyelonephritische Veränderungen zusammen mit positiven Urinbefunden.

Schädelröntgenaufnahmen. Seitliche Schädelaufnahmen ($n=281$) zeigten bei 3 Kindern (1%) intrazerebrale Verkalkungen. Unter den 258 orthograd getroffenen und ausmeßbaren Sellaflächen waren 16 (6,2%) nach Kovács [26] 10 mm² über der Altersnorm vergrößert. Statistische Beziehungen zu den Parametern des KH-Stoffwechsels bestanden nicht.

Pilocarpinintophorese. Die mögliche Beziehung zwischen Mucoviscidose und Diabetes mellitus hat immer noch ein besonderes Interesse, da mehrere Untersuchungen eine Koinzidenz zwischen beiden Erkrankungen gezeigt haben und eine genetische Verknüpfung wahrscheinlich machen konnten. Hier sollte die diagnostische Aussagekraft von Schweißelektrolytbestimmungen im Rahmen der prä-mellitären Diabetesdiagnostik im Kindesalter geprüft werden.

68 diabetische Mütter und deren 83 infektfreie und klinisch unauffällige Kinder im Alter zwischen 5 und 15 Jahren wurden unter vergleichbaren Testbedingungen untersucht. Als Kontrollgruppe dienten 37 hereditär nicht diabetisch belastete, gesunde Kinder vergleichbaren Alters. In Tabelle II sind die Ergebnisse in übersichtlicher Form nach folgender Gruppierung zusammengefaßt: *Gruppe A:* Gesunde Kontrollkinder, *Gruppe B:* Kinder diabetischer Mütter mit normaler KH-Toleranz, *Gruppe C:* Kin-

TABELLE II

Schweißmengen und Chloridkonzentrationen (Mittelwert \pm SEM) von 6 Untersuchungsgruppen nach Pilocarpinintophorese

Gruppe	Anzahl (n)	Schweißmenge (g; \bar{x})	SEM	Chloridkonzentr. (mval/l \bar{x})	SEM
A	37	0,344	0,017	18,4	0,87
B	83	0,263	0,009	19,9	0,75
C	12	0,291	0,027	18,9	2,00
D	9	0,269	0,017	25,3	2,64
E	68	0,245	0,010	35,6	2,07
F	6	0,283	0,060	76,1	8,16

der diabetischer Mütter mit pathologischer Glukosetoleranz (asymptomatischer Diabetes mellitus), Gruppe D: Kinder, deren diabetische Mütter pathologisch erhöhte Schweißelektrolytausscheidungen hatten, Gruppe E: Diabetische Mütter insgesamt, Gruppe F: Diabetische Mütter mit pathologischer Elektrolytausscheidung. Auf eine Trennung der Kinder in verschiedene Altersgruppen wurde verzichtet, da bei gleichbleibender Schweißmenge die Tendenz zur Chloriderhöhung statistisch nicht zu sichern war (Alter 0—5 Jahre: 18,7 mval/l; 11—15 Jahre: 21,5 mval/l; $p > 0,05$). Die statistische Analyse ergab keine signifikanten Differenzen im Schweißchloridgehalt zwischen der gesunden Kontrollgruppe und Nachkommen diabetischer Mütter mit normaler oder gestörter Glukosetoleranz. Lediglich die Gruppe sonst unauffälliger Kinder von Müttern mit signifikant erhöhten Schweißelektrolytausscheidungen im Sinne einer monosymptomatischen Mucoviscidose, unterschieden sich im Chloridgehalt statistisch signifikant, sowohl von den übrigen

Kindern diabetischer Mütter ($p < 0,05$), als auch von der gesunden Kontrollgruppe ($p < 0,01$). Unter den 68 manifest diabetischen Frauen fanden wir 6 (8,8%) mit pathologisch über mval/l vermehrter Chloridexkretion im Körperschweiß.

Laborchemische Befunde. Aus dem Mittelstrahlurin wurden bei allen Kindern quantitative Keim- und Zellbefunde erhoben: 310 Urine (88,0%) waren ohne krankhaften Befund. Einen isolierten pathologischen Zellnachweis (modifiziertes Zählverfahren; 5000 Rundzellen/ml) hatten 22 Mädchen und 3 Knaben, signifikante Bakteriurie ($> 10^5$ Keime/ml) zusammen mit pathologischen Zellbefunden hatten 9 Mädchen und 3 Knaben und isolierte signifikante Keimbefunde 3 Mädchen und 2 Knaben. Insgesamt waren die Mädchen signifikant häufiger durch pathologische Urinbefunde auffällig ($p < 0,01$).

Neben dem Urinstatus wurden Blutzelldiagnostik (Hämatokrit, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Differentialblutbild, Hämoglobingehalt), Blut-

körperchensenkung Gesamteiweiß und Serumeiweißfraktionen und die Serum elektrolyte Na, K, Ca und das pH bestimmt. Bei der Auswertung dieser Befunde konnten keine statistischen Abweichungen von Standard- oder an gesunden Kontrollkollektiven erarbeiteten Normwerten gefunden werden.

DISKUSSION

Die Darstellung der neonatologischen charakteristischen Befunde sollte in der Hauptsache die Arbeitshypothese erhöhter Gefährdung für das pränatale, neonatale und spätere Leben mit Fakten stützen. Die Diskussion soll sich im Wesentlichen auf die Beantwortung dieser Frage beschränken.

Im Schrifttum herrscht weitgehend Einigkeit darüber, daß Neugeborene diabetischer Mütter Risikoneugeborene sind. Die erhöhte perinatale Mortalität, Morbidität und einige pathologisch-anatomische und pathophysiologische Merkmale sind charakteristisch. Viele Übersichtsarbeiten und sich mit spezieller Problematik befassenden Publikationen liegen vor [13, 38, 49]. Wenigen Autoren ist es aber gelungen, am repräsentativen Material diabetesspezifische pathogenetische Aspekte für die Übersterblichkeit der Neugeborenen, oder andere Störungen, herauszuarbeiten. MAYER und CAMARA [31] haben die vielfältigen Schädigungen der Frucht unter dem Namen Embryopathia diabetica zusammengefaßt und den negativen Einfluß von Schwangerschaftstoxikosen, diabetischen Gefäßkomplika-

tionen und schlecht geführtem Stoffwechsel vermutet. PEDERSEN und Mitarb. [39], DAWEKE und Mitarb. [10] und wir selbst [2] haben dann den signifikanten Einfluß von sekundären Gefäßschäden der Mutter und der »Güte des Stoffwechsels« auf perinatale Mortalität und Mißbildungsrate statistisch nachweisen können.

Die Literaturangaben decken sich mit den hier vorgetragenen eigenen Ergebnissen einer statistisch signifikanten Korrelation von »Stoffwechselqualität« ($p < 0,01$), zusätzlichen und für den Diabetes charakteristischen Schwangerschaftskomplikationen, wie Harnwegsinfekte ($p < 0,01$) und Gestosen ($p < 0,01$), und der perinatalen Mortalität. Die Diabetesdauer, das Manifestationsalter und der Diabetestyp der Mutter waren am eigenen Material von 1809 Geburten statistisch ohne signifikanten Einfluß. Eine Tendenz zu ungünstiger Auswirkung war aber ersichtlich und dürfte von biologischer Bedeutung sein, denn Gefäßschäden und Manifestationsalter, bzw. Diabetesdauer, haben ja einen anerkannt kausalen Zusammenhang. Damit kann als wahrscheinlich gelten, daß nicht die Frühgeburtlichkeit allein die perinatale Sterblichkeit und wohl auch die Neonatalmorbidität der Früchte diabetischer Mütter so ungünstig beeinflusst, sondern, daß die diabetische Stoffwechselstörung ursächlich mitbeteiligt ist.

Zu beweisen, oder mit großer Sicherheit wahrscheinlich zu machen bleibt jetzt, daß die diabetische Stoffwechselstörung nachhaltig auch die

weitere Entwicklung somatischer und geistiger Funktionen im Verlaufe des Kindesalters beeinflussen kann. Einige der Ergebnisse sind geeignet, dem Diabetes mellitus oder den mit der Zuckerkrankheit eng verknüpften Komplikationen angelastet zu werden. Ein anderer Teil von der Norm abweichender Befunde wird mit der Frühgeburtlichkeit oder weiteren unspezifischen Begleitumständen von Schwangerschaft und Geburt zusammenhängen.

Die bei rund 1/3 der Kinder diabetischer Mütter retardiert verlaufende frühkindliche psychosomatische Entwicklung war statistisch signifikant ($p < 0,05$) mit diabetischen sekundären Gefäßkomplikationen korreliert, während zusätzliche Graviditätsstörungen, wie Harnwegsinfekte und Gestosen und auch die Stoffwechselqualität, darauf statistisch keinen signifikanten Einfluß hatten. Vergleichbare Ergebnisse sind aus dem Schrifttum nicht bekannt, wogegen bei Frühgeborenen ohne diabetische Heredität ähnliche Frequenzen statischer Retardierungen publiziert wurden [33 u. a.].

Die spätere körperliche und geistige Entwicklung Kinder diabetischer Mütter war mehrfach Gegenstand von Untersuchungen und wurde sehr unterschiedlich gefunden und interpretiert. Es liegen Einzelfallbeschreibungen geschädigter Kinder und umfangreichere Erhebungen vor. Das weitere Schicksal von Kindern, die die Neonatalzeit überlebt hatten, wurde teilweise von der Gesamtpopulation nicht unterschiedlich [14,

17], teilweise als von der Norm abweichend dargestellt [5, 9, 48, 55]. Der Arbeitsgruppe um PEDERSEN [55] gelang am repräsentativen Material der Kopenhagener Abteilung der statistische Beweis, daß zusätzliche Graviditätskomplikationen, sekundäre diabetische Gefäßveränderungen und die Diabetesdauer kausal für die Entstehung schwerer zerebraler Dysfunktionen verantwortlich sind.

Unsere eigenen Untersuchungen konnten gleichfalls statistisch signifikant den negativen Einfluß sekundärer diabetischer Gefäßveränderungen (White D.; $p < 0,01$) auf die somatische Entwicklung im Kindesalter und den ungünstigen Effekt zusätzlicher, mit dem Diabetes eng verknüpfter Graviditätskomplikationen, besonders Harnwegsinfekte [52], auf die Entstehung zerebraler Residuen (Idiotie und Little-Syndrom; $p < 0,05$) wahrscheinlich machen. Im statistischen Kollektiv allerdings waren weder Körpergröße oder Körpergewicht, noch die geistige Leistungsfähigkeit im Schulalter von der Norm der Gesamtpopulation abweichend. Die schweren zerebralen Schädigungen korrelierten außerdem statistisch signifikant mit der Geburtsdauer (12 Stunden), eine Tatsache, die von Nachkontrollen an Kindern mit komplizierter mechanischer Geburtsanamnese bekannt ist [16, 41].

Sehr umfangreich ist die Literatur zur Spätprognose ehemals frühgeborener und aus Risikoschwangerschaften stammender Kinder. An diesem Material konnte ausreichend belegt werden, daß Neugeborene mit

verschiedenen neurologischen Schädigungszeichen, Gestosekinder, die Unreife an sich, Hypoxie und Azidose, die metabolische Ausgangslage, Plazentationsstörungen und die Hyperbilirubinämie die spätere geistige und körperliche Entwicklung bis ins Erwachsenenalter hinein beeinträchtigen können. Die unter unterschiedlichen Voraussetzungen und in Querschnittsuntersuchungen erarbeiteten Schlußfolgerungen können allerdings nur bedingt verglichen werden. Ganz besonders gilt das für die Miteinschätzung des sozialen Umfeldes [21]. Ungünstige Umweltfaktoren können unter Umständen mehr Bedeutung für die weitere geistige und psychische Entwicklung haben, als leichte und mittelschwere perinatale Hirnschäden [54]. Außerdem erfaßt man bei solchen Katamnesen einen unterschiedlich vollständigen Prozentsatz der Population, und oft erscheinen die gefährdetesten Kinder nicht [4]. Letztlich hat sich die Intensivtherapie in der Neonatologie [23], und damit die für die zerebrale Entwicklung so außerordentlich wichtige Kalorienaufnahme [29], im Laufe der Jahre so geändert, daß sämtliche Schlußfolgerungen nur mit großer Zurückhaltung gezogen werden dürfen und Literaturvergleiche noch problematischer werden.

Bei Ausscheidungsurogrammen konnten wir im Vergleich zu Kindern ohne nachweisbare Diabetesheredität [3] keine erhöhte Mißbildungsfrequenz feststellen. Das radiologisch bestimmte Skeletalter ergab mit rund 10% Normabweichung gleich-

falls keine auffälligen Befunde, die statistisch signifikante Korrelation einer beschleunigten Knochenkernentwicklung bei erhöhter Körpergröße war verständlich. Die Verwendung der Radiokarpogramme als Hilfsmittel für die Diagnostik minimaler Hirnschäden ist ohnehin umstritten [30], lediglich Rückschlüsse auf das biologische Alter und bestimmte Skeletterkrankungen sind mit ausreichender Sicherheit möglich [35].

Die im Vergleich zur Gesamtpopulation erhöhte Mißbildungsfrequenz von Kindern diabetischer Mütter war am eigenen Material von 1809 Geburten statistisch signifikant mit dem Zeichen unzureichender Stoffwechsellkompensation korreliert. Damit erhielt die vornehmlich aus Tierversuchen abgeleitete Theorie von der Mißbildungsinduktion über die Beeinflussung des embryonalen Differenzierungsstoffwechsels infolge materneller KH-Stoffwechselstörung eine weitere Stützung [44].

Die vielschichtige Ätiologie der Mißbildungen bei Mensch und Tier und die große Zahl ursächlich beteiligter Faktoren stellt heute noch eine Reihe unbeantworteter Fragen. Es spielen neben Erbfaktoren geographische, chemische, medikamentöse, hormonelle, durch Streß bedingte Dysfunktionen vieler Organsysteme, geschlechtsspezifische und weitere Faktoren eine Rolle [25, 32]. Ob exogene oder genbedingte Veränderungen die Schuld tragen, bleibt allzuhäufig ungewiß.

Im Tierversuch ist die determinierende Rolle von Glukose- und Sauer-

stoffmangel, neben chemischen Stoffen, Vitaminen, Hormonen und physikalischen Einwirkungen, in zahlreichen Versuchsmodellen bewiesen worden [8, 11, 43]. Über die Störung des Differenzierungsstoffwechsels während der sensiblen Phase der Organentwicklung entstehen phänotypisch sehr ähnliche Mißbildungen, insbesondere im kaudalen Körperbereich [7]. Im Tierversuch wurde auch bewiesen, daß Insulin selbst keine teratogene Wirkung hat und nur der Substratmangel bei schwerem hypoglykämischen Schock der Mutter von Bedeutung ist [20, 51].

Beim Menschen rechnet man mit einer Mißbildungsfrequenz von rund 2%, woran zu 1/3 genetische Faktoren beteiligt sein sollen [15]. Die Zahlenangaben schwanken von Untersucher zu Untersucher beträchtlich, nicht zuletzt weil die Abgrenzung des Mißbildungsbegriffes sehr unscharf ist. Selbst beim Diabetes mellitus der Mutter wurden zwischen 2% und 13% schwankende Fehlbildungsfrequenzen mitgeteilt. Die überwiegende Zahl der Untersucher rechnet aber mit einem etwa 3-fach erhöhten Mißbildungsrisiko bei Nachkommen diabetischer Mütter [19, 28, 39, 40].

Die ätiopathogenetische Deutung der Fehlbildungen erfolgt unterschiedlich. PEDERSEN und Mitarb. [39] konnten an einem Material von 853 Neugeborenen diabetischer Mütter den negativen Einfluß sekundärer diabetischer Gefäßkomplikationen (Retinopathie) statistisch sichern, während keine sichere Abhängigkeit von der Insulindosierung und dem Auftreten

von Hypoglykämien in der Schwangerschaft gefunden werden konnte. Das entspricht unseren eigenen Beobachtungen. In einer früheren Publikation des Karlsburger Krankengutes der ersten 10 Jahre fanden HERRE u. HORŶKY [19] hypoglykämische Schocks der Mutter signifikant häufiger mit Fehlbildungen des Kindes gekoppelt.

Die Skelettmißbildungen, insbesondere das kaudale Regressionssyndrom, findet man unter Kindern diabetischer Mütter gehäuft [27, 28, 47]. Nach Literaturangaben beträgt die Frequenz weniger als 1:1000, anhand unseres eigenen Materials 1:360, dagegen bei unausgewählten Serien der Gesamtbevölkerung mindestens 1:125 000 [50]. Die Reife bzw. Überalterung des Eibettes zusammen mit den Diabetesfaktoren könnten nach Tierversuchen [6, 45] bei der Organisation des präkartilaginären Mesenchyms eine wichtige Rolle spielen und eine mögliche Erklärung für die Fehlbildungshäufung im kaudalen Körperbereich sein.

Besonderes Interesse haben bislang die unaufgeklärten Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Mukoviszidose. Genetische Beziehungen sind aufgrund der Koinzidenz beider hereditärer Erkrankungen [37], und weil in der Aszendenz von Mukoviszidosekranken vermehrt Diabetes mellitus nachweisbar war, angenommen worden. Einige Forscher halten deshalb die Einbeziehung der Mukoviszidosedagnostik in Diabetesvorsorgeuntersuchungen für gerechtfertigt. Es wird die Meinung vertreten, daß das

Mucoviszidosegen selbst nicht zum Diabetes mellitus führt und eher ein pleiotropes Wirkmuster, des auch den Diabetes hervorrufenden Gens, oder die Wirkung multipler Gene am gleichen Genort anzunehmen sind.

Die erhöhte Kochsalzausscheidung im pilocarpin-stimulierten Körperschweiß gestattet im Kindesalter die Diagnose einer Mukoviszidose mit 95%iger Sicherheit. Bei Schweißtestungen an kindlichen Diabetikern sind sehr widersprüchliche Befunde erzielt worden [37]. Werden dagegen größere Kollektive mukoviszidosekranker Kinder ausgewertet, so findet man etwa 10 mal häufiger einen Diabetes mellitus als in der gesunden Population gleichen Alters [42]. Dabei fällt aber auf, daß bei diesen Kindern Ketosen und charakteristische Diabetestkomplikationen fehlen.

Bei Stoffwechseluntersuchungen an Kindern mit zystischer Pankreasfibrose sind typische Befunde herausgearbeitet worden. Nur bei oraler Glukosebelastung war die Insulinsekretionskapazität, ausgedrückt als vermehrte IRI-Antwort im peripheren Venenblut, und ein relatives Überwiegen des Wachstumshormons gefunden worden [18, 34]. Auffallenderweise werden aber andere insulinogene Reize normal beantwortet, und postmortale Studien zeigten pathologisch-anatomisch ebenfalls keine typischen diabetischen Veränderungen [18]. Es könnte sich somit eher um eine funktionelle als morphologische oder genetische Verknüpfung zwischen Diabetes und zystischer Pankreasfibrose handeln. Aufgrund un-

serer Ergebnisse möchten wir weiterhin annehmen, daß bei Kindern diabetischer Mütter, selbst bei Vorliegen eines kindlichen asymptomatischen Diabetes, keine mit der Schweißiontophorese diagnostizierbare Veränderungen im Mineralstoffwechsel der Schweißdrüsen vorliegen.

Schlußfolgerungen für die Praxis

Es konnte mit den dargestellten Untersuchungen eine Reihe normabweichender klinischer Befunde und die erhöhte perinatale Mortalität der Kinder diabetischer Mütter statistisch signifikant mit dem Diabetes mellitus oder diabetesspezifischen Schwangerschaftskomplikationen ursächlich in Zusammenhang gebracht werden. Der Ausprägungsgrad, mit Ausnahme der schweren zerebralen Defekte und einiger Fehlbildungen, und die Häufigkeit der funktionellen Einschränkungen veranlaßten dazu, diese Störungen als minimale Residuen mit geringer Beeinträchtigung der Lebens- und Berufstüchtigkeit zu bezeichnen. Für die ungeborenen Kinder diabetischer Mütter muß aber erneut die energische Prophylaxe, d. h. optimale Stoffwechselführung und Behandlung von Gestosen und Harnwegsinfekten, während der intrauterinen Entwicklung gefordert werden. Die notwendige Betreuung ist aufwendig und ist unserer Meinung nach nur an speziellen Behandlungszentren vertretbar.

*

Die Untersuchungen wurden im Rahmen des Forschungsprojektes »Diabetes mellitus« des Gesundheitsministeriums der

DDR unter der Projektleitung von Herrn OMR Professor Dr. sc. med. H. BIBERGEIL in der Klinischen Forschungsabteilung (Leiter Dr. sc. med. D. MICHAELIS) des Zentralinstituts für Diabetes »Gerhardt Katsch« Karlsburg durchgeführt. Den Genannten möchte ich für die freundliche Unterstützung besonders danken.

LITERATUR

1. AMENDT, P., JUTZI, E.: Schweißtest nach Pilocarpinintophorese. Schweiß-, Speichel und Tränenchloridnormalwerte für das Kindesalter. *Kinderärztl. Prax.* **39**, 184 (1971).
2. AMENDT, P., GÖDEL, E., AMENDT, U., BECKER, G.: Mißbildungen bei mütterlichem Diabetes mellitus unter besonderer Berücksichtigung des kaudalen Regressionssyndroms. *Zbl. Gynäk.* **96**, 950 (1974).
3. BERGER, G.: Urologische Untersuchungsmethoden im Kindesalter. *Z. ärztl. Fortbild.* **64**, 140 (1970).
4. BERNUTH, H. v., HARNACK, G. A. v., VOGELSANG, U.: Organisatorische Probleme bei der Betreuung von Risikokindern. *M Schr. Kinderheilk.* **118**, 570 (1970).
5. BREIDAHL, H. D.: The growth and development of children born to mothers with diabetes. *Med. J. Aust.* **53**, I, 268 (1966).
6. BÜCHNER, F.: Von den Ursachen der Mißbildung und Mißbildungskrankheiten. *Münch. med. Wschr.* **97**, 1673 (1955).
7. BÜCHNER, F.: Differenzierungsstörungen im mittleren und hinteren Körperdrittel des Hühnchens nach experimentellem Sauerstoffmangel in der Frühentwicklung. *Beitr. path. Anat.* **115**, 618 (1955).
8. CHOMETTE, G.: Entwicklungsstörungen nach Insulinschock beim trächtigen Kaninchen. *Beitr. path. Anat.* **115**, 439 (1955).
9. CHURCHILL, J. A., BERENDES, H. W., NEMORE, J.: Neuropsychological deficits in children of diabetic mothers. A report from the collaborative study of cerebral palsy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **105**, 257 (1969).
10. DAWEKE, H., HÜTER, K. A., SACHSE, B., GLEISS, K., JAHNKE, K., GRIES, F. A., WERNERS, P. H., IRTEL, A., IDEL, H., BECKER, K.: Diabetes und Schwangerschaft. *Dtsch. med. Wschr.* **95**, 1747 (1970).
11. DEGENHARDT, K. H.: Durch O₂-Mangel induzierte Fehlbildungen der Axialgradienten beim Kaninchen. *Z. Naturforsch.* **9b**, 530 (1954).
12. EWERBECK, H.: Grundzüge der Aufzucht gefährdeter Neugeborener und Frühgeborener. *Gynäkologie* **4**, 129 (1971).
13. FARQUHAR, I. W.: The child of the diabetic woman. *Arch. Dis. Childh.* **173**, 76 (1959).
14. FARQUHAR, I. W.: Prognosis of babies born to diabetic mothers in Edinburgh. *Arch. Dis. Childh.* **44**, 36 (1969).
15. GERFELDT, E.: Epidemiologische und sozialpathologische Beobachtungen bei angeborenen Entwicklungsstörungen. *Med. Welt* **20**, 1205 (1969).
16. GOODWIN, I. W., GLICK, S. M.: Risk to the fetus in prolonged labor. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **85**, 209 (1963).
17. HAGBARD, L., OLOW, I., REINAND, T.: A follow-up study of 514 children of diabetic mothers. *Acta paediat. (Uppsala)* **48**, 184 (1959).
18. HANDWERGER, S., ROTH, J., GORDEN, P., DI SANT'AGNESE, P. A.: Unusual insulin secretion characteristic of cystic fibrosis of the pancreas. *Pediat. Res.* **2**, 295 (1968).
19. HERRE, H. D., HORNY, Z.: Die Mißbildungsfrequenz bei Kindern diabetischer Mütter. *Zbl. Gynäk.* **86**, 758 (1964).
20. HORII, K. K., WATANABE, G. K., INGALLS, T. H.: Experimental diabetes in pregnant mice. Prevention of congenital malformations in offspring by insulin. *Diabetes* **15**, 194 (1966).
21. HORN, R., GRAVINGHOFF, C., WOLF, H.: Ergebnisse psychologischer Nachuntersuchungen von ehemals frühgeborenen und ehemals hypotherphen Neugeborenen. *M Schr. Kinderheilk.* **117**, 442 (1961).
22. JANERT, H., MONIKE, G., GÜNTHER, L.: Ophthalmologische Diabetesstudien. II. Mitteilung. Augenhintergrundsveränderungen bei 2600 stationär kontrollierten Zuckerkranken. *Klin. Wschr.* **34**, 807 (1956).
23. JAMES, L. S.: Longterm-follow up studies of prematurely born infants. *J. Pediat.* **80**, 513 (1972).
24. KING, K. C., BUTT, K., RAIVIO, K., RAIHA, N., ROUX, J., TERAMO, K., YAMAGUCHI, K., SCHWARTZ, R.: Human maternal and fetal insulin response to arginine. *New. Engl. J. Med.* **285**, 607 (1971).
25. KLEISS, E.: Probleme der Teratogenese. *Dtsch. med. Wschr.* **92**, 1507 (1967).
26. KOVÁCS, A., GROTH, E.: Sellagröße und

- Hypophysenfunktion. (Auf Grund von 672 Fällen.) Fortschr. Röntgenstr. **88**, 211 (1958).
27. KROLL, W., MOSTAFAWY, A.: Caudales Hypoplasiesyndrom mit zusätzlichen Mißbildungen bei unbalancierter Translokation 13—15/16. Z. Kinderheilk. **107**, 246 (1969).
 28. KUCERA, J., LENZ, W., MAIER, W.: Mißbildungen der Beine und der kaudalen Wirbelsäule bei Kindern diabetischer Mütter. Dtsch. med. Wschr. **90**, 901 (1965).
 29. LUBCHENCO, L. O., DELIVORIA-PAPADOPULOS, L. J., BUTTERFIELD, L. J., FRENCH, J. H., METCALF, D., HIX, I. E., DANICK, J., DODDS, J., DOWNS, M., FREELAND, E.: Longterm follow-up studies of prematurely born infants. I. Relationship of handicaps to nursery routines. J. Pediat. **80**, 501 (1972).
 30. LYTTKENS, G., PERSSON, R.: Kritische Beurteilung des Zusammenhanges zwischen Handskelett und Hirnschaden. Ann. paediat. (Basel) **206**, 333 (1966).
 31. MAYER, J. B., CAMARA, J. J. R.: Die Auswirkungen der diabetischen Stoffwechsellage der Mutter auf das werdende Kind. Dtsch. med. Wschr. **89**, 974 (1964).
 32. MCINTOSH, R., MERRIT, K., RICHARDS, M. R., SAMUELS, M. H., BELLOWES, M. T.: The incidence of congenital malformations: A study of 5964 pregnancies. Pediatrics **14**, 505 (1954).
 33. MEZÖDY, K., FATH, E.: Die Auswirkungen hypoxischer Zustände auf die psychosomatische Entwicklung von Säuglingen. Kinderärztl. Prax. **34**, 323 (1966).
 34. MILUNSKY, A., BRAY, G. A., LONDONO, J., LORIDAN, J.: Insulin, glucose, growth hormone and free fatty acids. Determination in patients with cystic fibrosis. Amer. J. Dis. Child. **121**, 15 (1971).
 35. MOLL, H.: Das Röntgenbild der Hand im Wachstumsalter. Diagnostische Verwertbarkeit. Chir. Praxis **8**, 285 (1964).
 36. OEMISCH, W.: Die Entwicklung der Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in der Deutschen Demokratischen Republik. Ergebnisse einer repräsentativen Untersuchung in den Jahren 1967/68. Akademie für Ärztliche Fortbildung, Berlin 1970.
 37. PANZRAM, G., HOLSTEIN, H.: Schweißelektrolyterhöhungen beim Diabetes mellitus als Mucoviscidosesymptom. Dtsch. Gesundh. Wes. **17**, 1101 (1962).
 38. PEDERSEN, J.: The pregnant diabetic and her newborn. Problems and management. Munksgaard, Copenhagen 1967.
 39. PEDERSEN, L. M., TYGSTRUP, I., PEDERSEN, J.: Congenital malformations in newborn infants of diabetic women. Correlation with maternal diabetic vascular complications. Lancet **I**, 1124 (1964).
 - 39a. PERSSON, B.: On the importance of strict metabolic control in the management of pregnant diabetics. Proc. Diabetic Pregnancy Study Group, IV. Meeting, Brügge 1973.
 40. PFEIFER, R. A., LENZ, W.: Skelettmißbildungen der unteren Körperhälfte bei Kindern diabetischer Mütter. Mschr. Kinderheilk. **116**, 221 (1968).
 41. PRECHTL, H. F. R.: Neurologie des Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk. **113**, 116 (1965).
 42. ROSAN, R. C., SHWACHMAN, H., KULCZYCKI, L. L.: Diabetes mellitus and cystic fibrosis of the pancreas. Laboratory and clinical observations. Amer. J. Dis. Child. **104**, 625 (1962).
 43. RÜBSAAMEN, H.: Zur experimentellen Pathologie der Mißbildungen. In: Zur Orthologie und Pathologie der Perinatalperiode unter Einbeziehung embryologischer Gesichtspunkte. Ergebn. exp. Med. **4**, 208 (1971).
 44. RUNNER, M. N.: Inheritance of susceptibility to congenital deformity: Experiments with teratogenic agents. Pediatrics **23**, 245 (1959).
 45. RUSNACK, S. L., DRISCOLL, S. G.: Congenital spinal anomalies in infants of diabetic mothers. Pediatrics **35**, 990 (1965).
 46. SCHMID, F., MOLL, H.: Atlas der normalen und pathologischen Handskelettentwicklung. Springer, Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1960.
 47. SCHÖNENBERG, H.: Das Syndrom der kaudalen Hypoplasie. Helv. paediat. Acta **26**, 88 (1971).
 48. SCHWANINGER, D.: Katamnestic Untersuchungen von Kindern diabetischer Mütter. Schweiz. med. Wschr. **103**, 1130 (1973).
 49. THALHAMMER, O.: Die pränatale Gefährdung des Kindes. Mkurse ärztl. Fortbild. **15**, 119 (1965).
 50. THALHAMMER, O., LACHMANN, D., SCHEIBENREITER, S.: »Caudale Regression« beim Kind einer 18jährigen Frau mit Prädiabetes. Z. Kinderheilk. **102**, 346 (1968).
 51. TÖNDURY, G., MÜNTENER, M.: Mißbildungen und Zuckerkrankheit. Praxis **58**, 1560 (1969).
 52. VEJLSGARD, R.: Studies on urinary infections in diabetics. III. Significant bacteriuria in pregnant diabetics and in matched controls. Acta med. scand. **193**, 337 (1973).

53. WHITE, P.: Pregnancy complicating diabetes. In: *The treatment of diabetes mellitus*. Ed. by E. P. JOSLIN, H. W. ROOT, P. WHITE and A. MARBLE, 10th Lea & Febiger, Philadelphia 1959.
54. WERNER, E., BIERMAN, J. M., FRENCH, F. E.: Reproductive and environmental casualties. A report on the 10-year follow-up of the Kanai pregnancy study. *Pediatrics* **42**, 112 (1968).
55. YSSING, M.: The infant of the diabetic mother and its future longterm prognosis. Proc. Diabetic pregnancy study group. IV. Meeting, Brügge 1973.

Dr. sc. med. P. AMENDT

Zentralinstitut für Diabetes »Gerhardt Katsch«

DDR-2201 Karlsburg