

## **Bedeutung des Alkohols in der Embryofetalperiode und beim Neugeborenen\***

Klaus Püschel und Hendrik Seifert

Institut für Rechtsmedizin der Universität Hamburg, Butenfeld 34, D-2000 Hamburg 54,  
Bundesrepublik Deutschland

### **Effects of Alcohol in the Embryo, Fetus, and Newborn Infant**

**Summary.** At delivery the newborn infant of a drunken mother had a bloodalcohol concentration of about 2.0‰. The elimination rate was calculated to be 0.08‰/h. The infant exhibited obvious features of an embryofetal alcohol syndrome.

Several cases from literature are cited with ethanol given for therapeutic purpose in obstetrics and bloodalcohol concentration exceeding to 1‰—2‰. This means that values up to 2‰ in newborn infants without any other pathological findings should not solely be accepted as cause of death in forensic cases.

**Key words:** Embryofetal alcohol syndrome – Embryofetal period, therapeutic use of alcohol – Newborn infants, ethanol metabolism, alcohol tolerance

**Zusammenfassung.** Es wird über Alkoholbefunde bei einem Neugeborenen berichtet, welches von der Mutter im Rausch geboren wurde. Aufgrund von zwei Blutentnahmen wurde für den Zeitpunkt der Geburt eine BAK von ca. 2‰ beim Kind ermittelt. Das Neugeborene zeigte das typische Bild einer Alkoholembryopathie.

Aus der gynäkologisch-geburtshilflichen Literatur werden mehrere Anwendungsbereiche des Äthanols referiert, wobei Blutalkoholkonzentrationen zwischen 1‰ und 2‰ bei Mutter und Frucht als therapeutische Spiegel angesehen werden. Für die forensische Praxis bedeuten diese Befunde, daß BAK-Werten unter 2‰ bei Neugeborenen ohne zusätzliche Komplikationen allein keine todesursächliche Bedeutung zukommt.

**Schlüsselwörter:** Alkoholembryopathie – Embryofetalperiode, Alkohol als Therapeutikum – Neugeborene, Alkoholstoffwechsel, Alkoholtoleranz

Die Einflüsse des Alkohols während der Schwangerschaft und in bezug auf das Neugeborene sind grundsätzlich unter zwei Aspekten zu betrachten: Inwieweit wird die Entwicklung der Frucht durch Alkohol teratogen beeinflusst, und in

\* Herrn Prof. Dr. Erich Fritz zum 80. Geburtstag gewidmet

welcher Konzentration gewinnt Äthanol beim Neugeborenen eine todesursächliche Bedeutung? Der Fall eines Neugeborenen, welches noch 12 Stunden nach der Geburt einen Blutalkoholspiegel von 0,94‰ aufwies, war für uns Anlaß, das Schrifttum in bezug auf diese Fragestellungen zu untersuchen und hieraus Schlüsse für die forensische Praxis zu gewinnen.

### Kasuistik

24jährige Mutter. Geburt eines gesunden Jungen vor 3 Jahren. Schwer alkoholabhängig, ohne daß Angaben über die Menge des täglich genossenen Alkohols vorliegen. Jetzt nachts um 00.30 Uhr zu Hause Spontangeburt eines kleinen Mädchens. Rettungswagen; um 01.15 Uhr Aufnahme in den Kreißsaal eines nahen Krankenhauses. Hier werden folgende Befunde erhoben: Unreifes, rosiges Neugeborenes. Apgarquotient 10. Gewicht 2250 g, Länge 45 cm, Kopfumfang 31 cm. Deutlicher Fötör alcoholicus bei der Mutter.

Verlegung des Kindes in ein Kinderkrankenhaus. Aufnahmebefund hier: „Baby mit Fahne“. Tonus und Turgor gut. Angedeuteter Epikanthus. Steckdosennase. Abgeflachte Nasenwurzel. Kleiner Kopf. Motorische Unruhe. Tendenz zum Opisthotonus. Keine Mißbildungen. EKG ohne Besonderheiten. Phonokardiographisch proto-mesosystolisches Geräusch im vierten Interkostalraum links. Verdacht auf Ventrikelseptumdefekt. Deutlich allgemein verändertes EEG mit Anzeichen der abnormen Rhythmisierung und spannungsarmen Verläufen in wechselnder Verteilung, meist parieto-occipital betont.

Blutentnahmen zur Alkoholbestimmung um 13.45 Uhr (0,94‰) sowie um 17.20 Uhr (0,66‰). Die Messungen wurden gaschromatographisch als Doppelbestimmungen durchgeführt. Aus den beiden Werten kann man mit der gebotenen Zurückhaltung auf eine Eliminationsrate von 0,08‰ pro Stunde schließen. Demnach hätte zum Zeitpunkt der Geburt eine Blutalkoholkonzentration von ca. 1,9—2,0‰ vorgelegen. Urinalkohol um 17.20 Uhr 1,18‰.

### Alkohol und Embryopathie

In der pediatriischen Praxis wird man auf die negativen Folgen des steigenden Alkoholmißbrauchs durch die Ausbildung der Alkoholembryopathie zunehmend aufmerksam (Synonyma: embryofetales Alkoholsyndrom, fetales Alkoholsyndrom — Hanson et al., 1978; Scheppe, 1977; Bierich, 1976; Majewski et al., 1976; Jones et al., 1973).

Die bei dem hier beschriebenen Neugeborenen vorgefundenen Auffälligkeiten lassen sich zwanglos einer Alkoholembryopathie zuordnen. Hierzu zählen insbesondere die Unreife und die Hypotrophie, die Mikrocephalie, Steckdosennase, Epikanthus, das fragliche Herzvitium (von Löser und Majewski 1977 in 30—50% der Fälle mit Alkoholembryopathie beschrieben), die EEG-Veränderungen (beschrieben von Havlicek und Childaeva, 1976) und die motorischen Entwicklungsstörungen.

1968 wurde dieses Mißbildungssyndrom erstmals an einem größeren Fallmaterial (127 Kinder von 69 schwer alkoholkranken Müttern) von Lemoine beschrieben. Größere Beachtung fand das Syndrom jedoch erst, nachdem Jones et al. (1973) im Lancet über 8 Fälle mit fetalem Alkoholsyndrom, wie er es nannte, berichtete. Seitdem gibt es zahlreiche kasuistische Mitteilungen über dieses Syndrom. Die Hauptsymptome beim Vollbild der Alkoholembryopathie sind: 1. intrauterine Hypotrophie, 2. erhebliche Dysmorphie des Gesichts, 3. andere

somatische Fehlbildungen, u. a. am Herzen, 4. typische psychische, intellektuelle und motorische Entwicklungsstörungen.

Bei der Frage der Pathogenese der Alkoholembryopathie wird direkten teratogenen Wirkungen des Äthanol bzw. seines Abbauproduktes Acetaldehyd die entscheidende Bedeutung beigemessen. Dagegen ist die oft hochgradige Unterernährung der Mutter in der Gravidität wie auch eine Leberinsuffizienz der Mutter nicht entscheidende Voraussetzung für das embryofetale Alkoholsyndrom (z.B. Bierich, 1976). Als kritische Grenze für die teratogene Alkoholwirkung wird eine mittlere Dosis von 80 g Äthanol pro Tag diskutiert. Jedoch ist auch bereits bei viel geringeren Alkoholmengen die Mißbildungsrate beim Neugeborenen erhöht (Hanson et al., 1978; Leiber, 1977). Nach einer statistischen Untersuchung bei 7000 Neugeborenen, hiervon 20 Fälle mit Alkoholembryopathie, muß mit einer Häufigkeit von 3 Fällen auf 1000 Geburten gerechnet werden (Dehaene et al., 1977).

### Alkohol und Geburtshilfe

Über die Alkoholwirkungen in der Embryofetalzeit wie auch in der Neugeborenenperiode gibt es eine Reihe von Untersuchungen, die den Einsatz des Alkohols als Therapeutikum in der Gynäkologie und Geburtshilfe zur Grundlage haben. Äthanol wurde als Analgetikum bei der Geburt (Belinkoff und Hall, 1950; Chapman und Williams, 1951), als Prämedikation bei Äther-Tropfnarkose unter der Geburt (Fetchko et al., 1951), zur Ödemausschwemmung bei Gestosen (van Dyke und Ames, 1951), zur Interruptio (Gomel und Carpenter, 1973), zur Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit (Fuchs et al., 1967; Luukainen et al., 1967; Seppälä, 1971), zur Prophylaxe der Neugeborenenhyperbilirubinämie (Waltmann et al., 1969) und als Adjuvans beim Abstillen angewendet. Die der therapeutischen Anwendung zugrunde liegenden pharmakologischen Wirkungen bestehen vor allem in zwei Mechanismen: 1. einer narkotischen Wirkung auf die Zellen des ZNS sowie 2. einer Sekretionshemmung der Neurohormone Oxytocin und Vasopressin (Ganong, 1971). Von Hinckers (1976) wird der Einsatz des Alkohols als Therapeutikum in der gynäkologisch-geburtshilflichen Praxis jedoch bei kritischer Bewertung der Indikationen als historisch angesehen.

Zur Analgesie und Sedierung unter der Geburt infundierten Belinkoff und Hall (1950) 20 Frauen minimal 350 ml und maximal 1500 ml einer 5%igen Alkohollösung innerhalb weniger Stunden. Colorimetrisch gemessen wurden dabei bei der Mutter Blutalkoholspiegel bis 2,9‰ erreicht. Als optimaler Spiegel wurden 1,2 bis 1,8‰ angesehen. In der Beurteilung der Autoren erwies sich die intravenöse Alkoholgabe zwar nicht als ideales Analgetikum unter der Geburt, erbrachte jedoch bei sorgfältiger Dosierung in vielen Fällen ausgezeichnete Ergebnisse. Chapman und Williams (1951) infundierten Alkohol in 5%iger Glucoselösung unter der Geburt bei 100 Frauen (60 Fälle mit 7,5% Äthanol-lösung in mittlerer Dosierung von 1140 ml und einer mittleren Infusionsdauer von 5 Stunden; 13 Fälle mit 25% Äthanol-lösung in einer mittleren Dosierung von 381 ml über 3 Stunden; 27 Fälle mit 7,5% Äthanol in mittlerer Dosierung von 1147 ml über 8 Stunden zusammen mit Demerol). In 94 Fällen wurde die

Alkoholinfusion von den Patientinnen als angenehm empfunden; von den Neugeborenen waren 94 vollkommen unauffällig; ein Neugeborenes wurde tot geboren, 5 zeigten Atemstörungen. Bei der Geburt wurde in 10 Fällen Venenblut der Mutter und Nabelschnurblut gewonnen. Die hier gemessenen Blutalkoholspiegel (Meßmethode?) betrug bei der Mutter zwischen 0,125‰ und 1,25‰ ( $\bar{x} = 0,65‰$ ) und beim Neugeborenen zwischen 0,0‰ und 1,25‰ ( $\bar{x} = 0,43‰$ ). Von den Autoren wird Äthanol als wirksames und wertvolles Analgetikum bei der Geburt angesehen.

Fetchko et al. (1951) gaben 5% Äthanol in 5%iger Glucoselösung als Infusion in einer Gesamtmenge von 100 ml bis 1000 ml innerhalb von 10 Min. bis 2 Std. zur Einleitung einer Äther-Tropfinfusion während der Geburt. Alkoholbestimmungen bei den Neugeborenen (sog. Bogen's Test) ergaben in 50% der Fälle keinen Alkoholnachweis und in den anderen 50% Alkohol in Spuren. Als Vorteil der Narkoseeinleitung mit Äthanol wird u.a. angegeben, daß weniger Babys wiederbelebt werden mußten.

Luukainen et al. (1967) ließen 16 Kreißende, die termingerecht zur Geburt gekommen waren, zweimal 30 ml Weinbrand (34 Gewichts-%) im Abstand von 30 Minuten trinken. Bei 40 Patientinnen mit drohender Fehlgeburt verordneten sie 3× täglich 30 ml Weinbrand. Durch den Alkohol wurde die Wehentätigkeit signifikant herabgesetzt. Blutalkoholspiegel wurde nicht gemessen. Fuchs et al. (1967) behandelten 68 Frauen mit drohender Fehlgeburt (hiervon 16 nach Blasensprung) durch Infusion einer 9,5% (v/v)-Äthanolösung mit Dextrose. Als Anfangsdosis wurden 15 ml pro kg Körpergewicht innerhalb von zwei Stunden zur „Aufsättigung“ gegeben; als „Erhaltungsdosis“ wurden dann weiter über 6 Stunden 1,5 ml pro kg Körpergewicht und pro Stunde infundiert. Es resultierten Atemalkoholspiegel (Meßmethode?) zwischen 0,9 und 1,6‰. In allen Fällen hatte der Alkohol einen inhibitorischen Effekt auf die Uteruskontraktionen, ohne jedoch in jedem Fall auch eine Fehlgeburt verhindern zu können. Von einer Zwillingsgeburt in der 35. Schwangerschaftswoche wird ein therapeutischer Blutalkoholspiegel der Mutter von 1,5‰ und bei den Kindern von 1,8 bzw. 1,7‰ mitgeteilt. Beiden Kindern ging es gut. Seppälä et al. (1971) schildern eine Zwillingsgeburt in der 32. Woche. Trotz Tokolyse mit 10% Äthanol in 5%iger Glucoselösung über 3 Stunden und 15 Minuten — Gesamtdosis Äthanol 90 g — trat hier keine Wehenhemmung ein. 4 Stunden nach Absetzen der Infusion wurde das erste Kind geboren (Gewicht 1100 g), welches nach 5 Stunden starb. Das zweite Kind (1940 g schwer) hatten einen Apgarindex von 5 und überlebte. Mit der ADH-Methode wurde der Blutalkoholspiegel bei der Mutter vor (0,93‰) und während (0,58‰) der Geburt bestimmt, außerdem wurde die Alkoholkonzentration im Nabelschnurblut (0,67‰ bzw. 0,53‰) und mehrfach nach der Geburt im Blut beider Kinder gemessen. Die Neugeborenen hatten eine stündliche Abbaurate von 0,07 bis 0,08‰ gegenüber 0,14‰ der Mutter.

Waltmann et al. (1969) verwendeten Äthanol zur Prophylaxe der Neugeborenen-Hyperbilirubinämie. 15 Frauen erhielten hierbei Alkohol in einer Gesamtmenge von 100 bis 115 g zwischen 3 und 96 Stunden vor der Geburt, 11 Frauen erhielten 100 g Alkohol oder weniger. Die dadurch entstandenen Blutalkoholspiegel bei den Kreißenden wurden angeblich zwar gemessen, jedoch nicht mitgeteilt. Bei Alkoholgesamtmengen über 100 g waren die mittleren Bilirubin-

konzentrationen bei den Neugeborenen gegenüber einer Kontrollgruppe innerhalb der ersten 5 Lebenstage signifikant erniedrigt. Ursache hierfür ist wie beim Phenobarbital, daß durch Äthanol eine Induktion der mikrosomalen Enzyme und eine Proliferation des glatten endoplasmatischen Retikulums der Leberzelle bewirkt wird.

### Alkoholstoffwechsel in der Embryofetalperiode und bei Neugeborenen

Systematische Untersuchungen zum Alkoholstoffwechsel in der Embryofetalperiode sowie bei Neugeborenen wurden von verschiedenen Autoren durchgeführt. Idänpään-Heikkilä et al. (1972) untersuchten die Elimination sowie metabolische Effekte des Äthanol auf Mutter, Fetus und Neugeborenes. 6 gesunde Kreißende (Körpergewicht zwischen 61,2 und 89,5 kg) erhielten eine Infusion von 8% (v/v) Äthanol in physiologischer Kochsalzlösung in einer Dosierung von 6 ml pro Minute beginnend zwischen 3½ und 1½ Stunden vor der Geburt; die Infusion wurde bei der Geburt des Kindes gestoppt. Venenblut der Mutter wurde vor und während der Alkoholinfusion, bei der Geburt und periodisch bis 8 Stunden nach der Geburt gewonnen. Aus der Kopfschwarte des Fetus wurde während des Geburtsvorganges Kapillarblut gewonnen, weiterhin Nabelschnurblut und schließlich periodisch bis 12 Stunden nach der Geburt Kapillarblut aus der Ferse. Die Blutalkoholkonzentration wurde gaschromatographisch nach einer Mikromethode bestimmt. Während der ersten 30 Minuten Infusionsdauer stiegen die Blutalkoholkonzentrationen beim Kind etwas langsamer an als bei der Mutter: Nach 30 Minuten hatte die Mutter im Mittel eine BAK von 0,58‰, der Fetus von 0,36‰. Etwa nach einer Stunde waren die Alkoholspiegel dann ausgeglichen und betragen bei der Geburt jeweils etwa 1‰. Bei den Neugeborenen wurde eine Eliminationsrate von 0,077‰ pro Stunde gemessen; bei der Mutter war sie mit 0,14‰ pro Stunde etwa doppelt so hoch.

Wagner et al. (1970) erzeugten mittels Alkoholinfusion (10%, v/v) bis zu 40 Minuten lang über die Nabelvene bei fünf Frühgeborenen und einem „Small for dates-Baby“ (Körpergewicht zwischen 2000 und 2500 g) Blutalkoholspiegel zwischen 0,4‰ und 0,9‰. Es wurde im Vollblut nach dem ADH-Verfahren gemessen. Die Eliminationsrate des Alkohols betrug bei den 5 Frühgeburten zwischen 0,067‰ und 0,095‰ pro Stunde und bei dem untergewichtigen, jedoch termingerecht geborenen Baby 0,11‰. Der Allgemeinzustand der Neugeborenen war bei diesen Alkoholspiegeln jederzeit gut, es resultierte lediglich eine geringe Schläfrigkeit.

Die niedrige Eliminationsrate für Alkohol bei einem Neugeborenen, insbesondere beim Frühgeborenen, kann einmal durch eine geringe ADH-Aktivität bei relativer Unreife der Leber, zum anderen durch den hohen Wassergehalt des Gewebes erklärt werden. Gemäß Rähä und Pikkarainen (1971) ist die ADH-Aktivität in der menschlichen Leber im 2. bis 4. Embryonalmonat extrem niedrig und liegt auch in der Fetalperiode unter 10% der Erwachsenenrate. Eine Angleichung wird erst nach 5 Lebensjahren erreicht. Andererseits ist offensichtlich der Transfer des Alkohols mittels Diffusion durch die Plazentamembranen nicht behindert. Idänpään-Heikkilä et al. (1971) injizierten C<sub>14</sub>-markiertes

Äthanol schwangeren Hamstern und Affen in den letzten 30 Schwangerschaftstagen. 15 Minuten, 90 Minuten und 12 Stunden nach der Äthanol-Gabe wurden die Tiere getötet und sofort die Feten und die Plazentae entfernt und mit Kohlensäure tiefgekühlt. Autoradiographisch wurde aus Sagittalschnitten die Verteilung und Konzentration des Alkohols in den verschiedenen Organen des Feten bestimmt; außerdem wurde im homogenisierten Gewebe die ADH-Aktivität von Muttertier und Fetus gemessen. Hohe Alkoholkonzentrationen wurden in Leber, Niere, Lunge, Thymus, Herz und Darmwand gefunden. Trotz gleicher Dosierung des Alkohols bei den Muttertieren wurde bei Feten mit geringerem Gestationsalter gegenüber den älteren Feten eine niedrigere Konzentration freien Alkohols in den Organen gefunden. Die Alkoholeliminationsrate bei den Feten war deutlich geringer als bei den Muttertieren; gleichzeitig wurde die ADH-Aktivität deutlich erniedrigt vorgefunden.

Bezüglich der Enzym polymorphismen der ADH fanden Pikkarainen und Rähä (1969) beim Feten und beim Neugeborenen ein deutlich anderes Muster als bei Erwachsenen. Sie beschreiben in der Entwicklung des ADH-Isoenzymmusters nur eine elektrophoretische Bande beim Feten gegenüber vier Banden beim Erwachsenen.

Bei einem Neugeborenen mit Alkoholembryopathie, welches von der Mutter im Rausch geboren wurde, fand Eisenburg (1977) eine Alkoholkonzentration von  $1,5\text{‰}$  im Nabelvenenblut. Die in unserem Fall beobachtete Eliminationsrate von  $0,08\text{‰}$  pro Stunde bei dem unreifen Neugeborenen stimmt gut mit den referierten Literaturangaben überein. Sie liegt etwas halb so hoch wie beim Erwachsenen. Daß die Blutalkoholkonzentration mit etwa  $2\text{‰}$  zum Zeitpunkt der Geburt wahrscheinlich noch höher war als in den meisten hier referierten Fällen, sollte unserer Meinung nach nicht dazu führen, dies als vorstechende Einzelbeobachtung zu werten. In vielen Fällen, in denen alkoholabhängige Mütter während der Schwangerschaft immer wieder übermäßig trinken oder ihr Kind im Rausch gebären, mußte das Ungeborene oder Neugeborene sicher noch höhere Blutalkoholspiegel ertragen, ohne daß je eine Messung durchgeführt wurde oder unter diesem Aspekt mitgeteilt wurde.

### Rechtsmedizinische Betrachtung

In Tabelle 1 sind nochmals die im Text dargestellten BAK-Befunde bei Feten und Neugeborenen zusammengetragen.

Bezüglich der einleitend gestellten Fragen sind aus dem referierten Schrifttum folgende Schlüsse für die forensische Bewertung zu ziehen:

1. Der Aspekt einer strafrechtlichen Verantwortung der Mutter für eine fahrlässige Fruchtschädigung — vorausgesetzt sie weiß um die teratogene Wirkung des Alkohols — kann hier nur angesprochen werden. Nach dem derzeitigen Wissensstand ist diese Frage nicht zu beantworten.

2. Bezüglich der todesursächlichen Bedeutung von Blutalkoholbefunden bei Totgeburten oder kurzfristig verstorbenen Neugeborenen wird man die referierten Fälle aus klinischer Überwachung nicht ohne weiteres mit kasuistischen

**Tabelle 1.** BAK-Befunde bei Ungeborenen und Neugeborenen

Belinkoff und Hall, 1950	2,9 ‰
Chapman und Williams, 1951	1,25 ‰
Fuchs et al., 1967	1,8 ‰
Wagner, 1970	0,9 ‰
Seppälä et al., 1967	0,7 ‰
Idänpään-Heikkilä et al., 1972	1,0 ‰
Eisenburg, 1977	1,5 ‰
Püschel und Seifert, 1979	2,0 ‰

Beobachtungen außerhalb des klinischen Bereichs vergleichen können. Die bei der Anwendung des Alkohols als Therapeutikum in der Geburtshilfe gemachten Beobachtungen können jedoch sehr wohl darüber Auskunft geben, wie höhere Blutalkoholspiegel von Neugeborenen überhaupt toleriert werden. *Daraus ist abzuleiten:* Blutalkoholspiegel bis 1 ‰ werden vom gesunden Neugeborenen vollkommen schadlos überstanden. Entsprechenden Befunden kommt in forensischen Fällen sicher keine todesursächliche Bedeutung zu. Selbst eine Blutalkoholkonzentration zwischen 1 ‰ und 2 ‰ wird ohne zusätzliche Komplikationen für sich allein nicht als Todesursache zu beweisen sein.

## Literatur

1. Belinkoff, S., Hall, O. W.: Intravenous alcohol during labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **59**, 429—432 (1950)
2. Bierich, J. R., Majewski, F., Michaelis, R., Tillner, I.: Über das embryo-fetale Alkoholsyndrom. *Eur. J. Pediatr.* **121**, 155—177 (1976)
3. Chapman, E. R., Williams, P. T.: Intravenous alcohol as an obstetrical analgesic. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **61**, 676—679 (1951)
4. Dehaene et al.: *Report. Med. Welt* **28**, 241—242 (1977)
5. Eisenburg, J.: Zur Biochemie und Klinik der alkoholischen Leberschädigung. Zitiert nach K. J. Schepp: Alkohol-Embryopathie. *Gynäkol. Prax.* **1**, 599—610 (1977)
6. Fetchko, A. M., Weber, J. E., Carrol, J. H., Thomas, G. J.: Intravenous alcohol used for pre-induction analgesia in obstetrics. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **62**, 662—664 (1951)
7. Fuchs, F., Fuchs, A.-R., Poblete, V. F., Risk, A.: Effect of alcohol on threatened premature labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **99**, 627—636 (1967)
8. Ganong, W. F.: *Medizinische Physiologie*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971
9. Gomel, V., Carpenter, C. W.: Induction of mid-trimester abortion with intrauterine alcohol. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **41**, 455—458 (1973)
10. Hanson, J. W., Streissguth, A. P., Smith, D. W.: The effects of moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal growth and morphogenesis. *J. Pediatr.* **92**, 457 (1978)
11. Havlicek, V., Childaeva, R.: E.E.G. component of fetal alcohol syndrome. *Lancet* **2**, 477 (1976)
12. Hinckers, H. J.: Alkohol und Schwangerschaft. *Fortschr. Med.* **94**, 1771—1782 (1976)
13. Idänpään-Heikkilä, J., Fricii, G. E., Ho, B. T., McIsaac, W. M.: Placental transfer of C<sup>14</sup>-ethanol. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **110**, 426—428 (1971)
14. Idänpään-Heikkilä, J., Jouppila-Akerblom, H. K., Isoaho, R., Kauppila, E., Koivisto, M.: Elimination and metabolic effects of ethanol on mother, fetus and newborn infant. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **112**, 387—393 (1972)

15. Jones, K. L., Smith, D. W., Ulleland, C. N., Streissguth, A. P.: Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* **1**, 1267—1271 (1973)
16. Leiber, B.: Kommentar (zur teratogenen Alkoholwirkung). *Gynäkol. Prax.* **1**, 610—612 (1977)
17. Lemoine, P., Harrousseau, H., Bortegru, J. P., Mennet, J. C.: Les enfants de parents alcooliques: anomalies observées, à propos de 127 cas. Zitiert nach K. J. Scheppe: Alkohol-Embryopathie. *Gynäkol. Prax.* **1**, 599—610 (1977)
18. Löser, H., Majewski, F.: Type and frequency of cardiac defects in embryofetal alcohol syndrome. *Br. Heart J.* **39**, 1374—1379 (1977)
19. Luukainen, T., Vaisto, L., Jarvinen, P. A.: The effect of oral intake of ethyl alcohol on the activity of the pregnant human uterus. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **46**, 486—493 (1967)
20. Majewski, F., Bierich, J. R., Löser, H., Michaelis, R., Leiber, B., Bettecken, F.: Zur Klinik und Pathogenese der Alkohol-Embryopathie. *Münch. Med. Wschr.* **118**, 1635—1642 (1976)
21. Pikkarainen, P., Rähä, N. L. R.: Change in alcohol dehydrogenase isoenzyme pattern during development of human liver. *Nature* **222**, 563—564 (1969)
22. Rähä, N. L. R., Pikkarainen, P.: The development of alcohol dehydrogenase and its isoenzymes. In: *Metabolic changes induced by alcohol*, G. A. Martini, C. Bode (Hrsg.). Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1971
23. Scheppe, K. J.: Alkohol-Embryopathie. *Gynäkol. Prax.* **1**, 599—610 (1977)
24. Seppälä, M., Rähä, N. L. R., Tamminen, V.: Ethanol elimination in a mother and her premature twins. *Lancet* **1**, 1188—1189 (1971)
25. Van Dyke, H. B., Ames, R. G.: Alcohol diuresis. *Acta Endocr.* **7**, 110—121 (1951)
26. Wagner, L., Wagner, G., Guerrero, J.: Effect alcohol on premature newborn infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **108**, 308—315 (1970)
27. Waltmann, R., Bonura, F., Nigrin, G., Pipat, C.: Ethanol in prevention of hyperbilirubinaemia in newborn. *Lancet* **1**, 1265—1267 (1969)

Eingegangen am 24. November 1978