

DESPRE PERMEABILITATEA PLACENTARĂ

E. A. Lőrincz

Placenta este un organ situat între mamă și făt, protejat de compresiune prin structura ei trabeculară particulară. Aceste trabecule formate din țesuturi materne și fetale delimitează compartimente placentare în care circulă sânge matern. Conform noulor cercetări — în opoziție cu vechea concepție — aceste compartimente nu sînt lacune interviloase, ci fisuri capilare. Dar din punct de vedere al subiectului nostru e mai important faptul că în aceste lacune circulă sânge matern care scaldă vilozitățile fetale, în care se găsesc capilarele fetale conținînd sânge fetal circulant. Este deci vorba de două sisteme circulatorii închise, separate: unul matern și unul fetal, ale căror sânge nu se amestecă niciodată și nicăieri. Cele două feluri de sânge sînt despărțite prin bariera placentară tisulară, care în cazul placentei umane se găsește la capătul unei evoluții filogenetice. Aceasta înseamnă că simplificarea structurii tisulare în continuare nu ar mai fi posibilă fără amestecul acestor două feluri de sânge. Cu alte cuvinte, în formarea barierei placentare nu participă țesuturile materne, ci numai țesuturile vilozitare ovulare care sînt în legătură intimă directă cu sângele matern. Stratul de țesut ovular care este în contact direct cu sângele matern este epiteliul vilozitar: trofoblastul sau plasmiodiul

vilozitar. Prin acest strat se desfășoară întregul metabolism placentar. Epiteliul ovular în privința extinderii, structurii și a funcției sale nu poate fi comparat cu nici un alt epiteliu. Cercetările referitoare la exuderea relativ mare a epitelului ovular au arătat că el este de cca. 13 m², ceea ce corespunde întregii suprafețe corporale a omului adult. Transferul substanțelor prin epiteliul fetal nu se produce numai pe baza legilor fizice. Când placentei îi atribuim funcția de „organ” înțelegem că placenta este capabilă nu numai de a sintetiza și de a cataboliza substanțe, ci a le și produce. Această funcție este legată de epitelul vilozitar, de trofoblast. Toate acestea sînt în bună parte constatări cunoscute în obstetrică. Nu este nou nici faptul că trecerea substanțelor prin placenta se adaptează necesităților fetale. Este însă nou faptul că fiecare placenta conține o bogată cantitate de substanță fibrinoidă caracteristică, fibrinoidul placentar (Hörmann) care a fost considerat ca un produs degenerativ. Într-adevăr această substanță este produsul specific al epitelului corial care servește stabilitatea funcțională, anatomică, fiziologică și hemodinamică a circulației intervillozitare. Excitantul procesului de fibrinoidizare poate să fie considerată hipoxia, hipercapnia și acidoza fiziologică. Fibrinoidizarea țesutului corial nu este numai un principiu organospecific, ci servește și la protejarea fătului față de agenții nocivi pătrunși odată cu singele matern în sistemul capilar intervilos. Acest produs celular este capabil să bareze și să delimiteze agenții nocivi exogeni.

În ultimii ani bariera placentară a devenit o problemă mult discutată și studiată în obstetrică. Problema este mult îngreunată prin faptul că placentatia asemănătoare omului se găsește numai la maimuțele antropoide, ceea ce constituie un mare impediment în calea cercetărilor experimentale. Or acestei probleme i-a conferit o actualitate apariția — cu cîțiva ani în urmă în R.F.G. — a unor malformații congenitale particulare. S-a ivit ideea ca să se caute corelația dintre apariția mai frecventă a acestor malformații congenitale neobișnuite și folosirea de către gravide a substanțelor tranchilizante, în sensul că acestea traversînd bariera placentară ar putea produce leziuni grave în dezvoltarea embrionului în primele săptămîni critice. S-a încercat să se explice acțiunea Thalidomidei (Contergan) atît în organismul matern cît și fetal prin carența de vitamină B. Structura chimică a acestor substanțe este asemănătoare cu cea a riboflavinei, cu care se află în antagonism competitiv. Aceste substanțe blochează anumite coenzime necesare utilizării vitaminelor B. Astfel ia naștere o avitaminoză B, care tulbură activitatea organizatorilor (Spelmann), ducînd astfel la malformații congenitale.

În ceea ce privește aceste malformații congenitale de „tip nou”, problema în primul rînd s-a pus obstetricienilor, în sensul dacă se poate vorbi despre sporirea numerică a malformațiilor congenitale.

După anul 1960 a început culegerea datelor și problema a fost discutată de către obstetricieni, pediatri și embriologi, dar dezbaterile nu s-au încheiat. Se pare că problema este complexă, datele trebuînd evaluate cu multă precauțiune. Deci se continuă adunarea datelor. Considerăm că nu va fi fără interes dacă dăm o privire de ansamblu asupra problemei care a stîrnit o discuție aprigă și în presa mondială.

Prin anamneza „întîtită” au fost depistate femei care au declarat că în cursul sarcinii lor au folosit un medicament, conținînd amidaacidului ftalilglutamic și au născut feți cu malformații congenitale, dar au fost găsite și femei care deși au luat acest medicament, au născut feți sănătoși. Obstetricienii au abordat problema mai mult pe baza observațiilor cazuistice.

Astfel Jurczek în discuția de la Hamburg a arătat că o gravidă la care s-a efectuat o herniotomie în săptămîna 7-a a sarcinii, a luat 15 tablete de Contergan forte, înainte și după intervenția de mai sus, o altă gravidă a folosit zilnic 2 tablete de Contergan timp de 6 luni un timp chiar înainte de a deveni gravidă. Ambele au născut feți sănătoși.

Mestwerdt studiind frecvența malformațiilor congenitale în spitalul Barmbek de la Hamburg a constatat 41 cazuri (2,46%) în anul 1960 și 35 (2,3%) în anul 1961. În anul 1960 el a observat 6 malformații congenitale ale membrilor superioare, pe când în anul 1961 a observat un singur caz similar. O femeie din circumscripția spitalului a declarat că în primele săptămâni de sarcină a folosit zilnic 1—2 tablete de Contergan. Femeia a născut geamii, dintre care unul sănătos, celălalt a prezentat la ambele membre superioare anchiloză articulației cotului și a mîinii, aplazia policelui (sindrom dismelic Wiedemann).

Din 65 de femei anchetate de *von Massenbach* una singură a folosit Contergan în primele luni de sarcină și a născut un făt cu malformații congenitale grave.

În anul 1963 unii obstetricieni au pus la îndoială, dacă amida acidului ftalil-glutaminic ar fi singurul agent nociv exogen, neputînd neglija în patogenia malformațiilor congenitale substratul genetic, iradiațiile, metabolismul hormonal matern, lipsa de oxigen etc. S-a pus la îndoială efectul teratogen a 2 tablete de Contergan. S-a făcut aluzie și la sugestivitatea întrebărilor puse intenționat. În schimb embriologii n-au respins presupunerea că 2 tablete dintr-o substanță teratogenă pot cauza malformații. Au fost invocate și cercetările autorilor americani după care noxele chimice se pot acumula, provocînd malformații numai la generațiile următoare. *W. Schultz* și colab. în cursul experiențelor cu femele de șoareci gravide au putut demonstra pătrunderea Conterganului în făt. Autorii n-au reușit să dovedească indubitabil efectul teratogen al Conterganului, dar au constatat scăderea frecvenței implantațiilor, sporirea avorturilor, scăderea fertilității și prelungirea dezvoltării intrauterine. Am arătat dificultățile de evaluare a cercetărilor experimentale. Corelațiile statistice s-au arătat mai veridice și pe această bază Thalidomida a fost declarată ca o substanță dotată cu efect teratogen indis-cutabil.

În fine *Lenz*, referentul discuției de la Hamburg, și-a rezumat părerea în cele ce urmează: În anul 1957 se pune în vânzare preparatul Contergan. În 1961 se constată sporirea frecvenței malformațiilor congenitale ale membrilor, agenezia urechii externe și internee, atrezii și aplazii viscerale. Între lunile septembrie 1960 și octombrie 1961 au fost observate 8 cazuri în Hamburg, în timp ce între anii 1930—59 numai 4 cazuri asemănătoare cu malformațiile congenitale de „tip nou”, așadar malformația congenitală de mai sus a devenit de 60 de ori mai frecventă.

Frecvența malformațiilor congenitale a fost uniformă la toate păturile sociale ale populației. În anamneza cazurilor s-a putut pune în evidență o mare frecvență în întrebuințarea Conterganului sau a medicamentelor similare, la începutul gravidații, după cum a constatat *Lenz*.

Culegerea datelor a continuat și după 1963. Au fost comunicate mai multe cazuri de sindrom dismelic, dar autorii au manifestat precauțiune în stabilirea concluziilor. *Rett* a demonstrat că în Austria, de la sfîrșitul anului 1958 pînă în luna decembrie 1961 au fost puse în comerț cu obligativitate rețetară 20.993 kg substanțe cu conținut de Thalidomidă („Saftenon”).

În decurs de 8 luni, în urma scoaterii preparatului din vânzare, s-au născut 19 feți cu sindrom dismelic. În 33% a anamnezelor s-a pus în evidență folosirea Thalidomidei în primele săptămîni critice. *Rett* nu poate atribui responsabilitatea pentru malformațiile congenitale numai Thalidomidei, totuși apariția acestora din urmă îndreaptă atenția asupra importanței tulburărilor de la începutul gravidații privind dezvoltarea feților. *Sadusk J. F., Palmisano P. A.* au efectuat cercetări în serviciul F.D.A. (organ de control farmaceutic de stat în S.U.A.). Deși rezultatele cercetărilor experimentale nu au fost convingătoare, autorii au atras atenția că preparatele Meclizin, Ciclizin sau Clorciclizin pentru gravide să fie eliberate numai pe baza rețetelor medicale.

Folosirea acestor medicamente de către femei mature sau gravide trebuie revizuită cu atît mai mult cu cît nu s-a putut verifica eficacitatea lor în combaterea vărsăturilor gravidice.

Atenția opiniei publice medicale a fost atrasă asupra embriopatiilor de tip nou și s-a pus întrebarea: care medicamente pot fi folosite fără pericol de către gravide și care trebuie evitate?

Deci din punct de vedere practic problema intră în competența obstetricienilor în cadrul ocrotirii gravidelor, iar din punct de vedere teoretic sînt interesați farmacologii, embriologii, biologii etc.

În condițiile noastre problema este importantă pentru obstetricieni, deoarece ni se pare că după abolirea legii avortului la cerere, gravidele folosesc diferite medicamente cu scop abortiv care ar putea să fie nocive pentru lăt fără să ducă la întreruperea sarcinii.

Punerea deci în discuție a problemei: ce fel de substanțe trec prin placenta, pare a fi de actualitate și la noi.

Întrebarea are un caracter general. Încercînd a da răspuns la ea, trebuie să punem în discuție nu numai trecerea medicamentelor, ci — pentru a fi complecși — orice substanță de al cărei pasaj transplacental trebuie ținut cont.

Cercetările experimentale pentru studiul pasajului placentar nu sînt satisfăcătoare din toate punctele de vedere, făcînd abstracție de împrejurările amintite mai sus că placentația umană se deosebește de cea a animalelor de experiență. Din acest motiv s-a căutat și o altă metodă de cercetare. *Neuweiler* a recomandat vitaminele pentru studiul proceselor de resorbție. Acest autor a constatat că traversarea nu se produce conform legii simple a permeabilității membranelor, ci se adaptează biologic la nevoile fătului. Hidrosolubilitatea nu joacă nici un rol, *Gruhn* injectînd i. v. fosfor radioactiv animalelor gravide, a determinat radioactivitatea după 30' în organele maternelle și fetale, constatînd traversarea membranei placentare. Activitatea mai scăzută depistată în feți, autorul o consideră ca o dovadă a acțiunii de reținere a filtrului placentar. Bariera placentară manifestă o finalitate biologică.

Cercetarea efectului teratogen al unui medicament a fost îngreunată de împrejurarea că apariția tîrzie a cecității, surdității, endocrinopatiilor nu au fost considerate congenitale.

Precauțiunea excesivă în domeniul tratamentului medicamentos o ilustrează administrarea insulinei la gravide. Sarcina la femeile diabetice a fost o raritate în era preinsulinică. Insulinei i se poate atribui faptul că femeia diabetică își poate duce sarcina pînă la termen. Cercetările lui *Leinzinger* au confirmat permeabilitatea placentară pentru insulină. Trebuie știut însă că fătul este extrem de sensibil față de hipoglicemie, fapt dovedit prin gravidele supuse șocului insulinic din cauza unei psihoze gravidice. Trebuie evitate hipoglicemiile în cursul insulinoterapiei gravidelor diabetice. Tratamentul peroral anti-diabetic este contraindicat la gravide. Hiperinsulinismul este responsabil pentru avorturi, moarte intrauterină a fătului la diabetice, malformații congenitale ale creierului, hipotiroidism relativ și dispnee neonatală prin membrană hialină (*Gordonov*). Tireotoxicoza este o contraindicație a sarcinii. Ne stau la dispoziție substanțe tireostatice, dar ele trebuie administrate cu multă precauțiune ca să nu cauzeze gușă sau exoftalmie la făt. Preparatele de iod și tiourae stimulează producția tireotrofinei hipofizare a fătului. Iodul radioactiv alterează tiroida fătului.

Substanțele analgetice și sedative obișnuite traversează bariera placentară puțin cauza suferința fetală. Un rol important îi revine dozei administrate. În tratamentul vărsăturilor gravidice trebuie micșorate dozele de barbiturice. Au un efect toxic acele combinații care trebuie metabolizate prin acid glicuronic, proces de care ficatul fătului nu este capabil. Fenotiazinele și cîteva barbiturice, clortetraciclina și cloramfenicolul fac parte din această categorie.

Morfina și derivatele sale pătrund ușor în circulația fetală afectînd centrul respirator al fătului. Este indicat de a nu administra morfina în perioada de expulsiie, pentru a nu obține un făt sub efectul morfinei. Nou-născuții morfinaților prezintă stare de excitație, convulsii, dispnee. Dozele mari de substanțe barbi-

lurice, clorpromazină, fenotiazina dăunează fătului care prezintă somnolență, conjunctivită, comă, tulburări respiratorii. Unele barbiturice traversează cu ușurință bariera placentară producându-se în 30—60 secunde o echilibrare între concentrația maternă și fetală verificată prin cerceări analitice ale serului. Majoritatea obstetricienilor refuză narcoza i. v. cu barbiturice în operația cezariană, făcând anumite concesii față de thiopental.

Conform cercetărilor efectuate de Uter și Litzmann cu thiopental reiese că o concentrație sub 6,3/kg în mamă nu periclitează fătul, din care motive thiopentalul poate fi utilizat și în operația cezariană pentru inducerea narcozei.

Posibilitatea traversării placentei este dată pentru toate substanțele folosite în anesteziologie din cauze fizico-chimice. Diferite observații confirmă concluzia că difuzibilitatea este influențată nu numai de greutatea moleculară, ci și de alte proprietăți. Trecerea la făt a diferitelor substanțe la sfârșitul sarcinii depinde de integritatea placentei, de circulația maternă, respectiv hemodinamica placentară. După Füglin, în caz de naștere în prezența craniană, după expulzarea fătului traversarea diaplacentară a medicamentelor și a oxigenului încetează și în cazul, cind cordonul ombilical încă pulsează. În consecință în această perioadă mama poate primi o substanță narcoică fără pericol pentru făt, în schimb nu putem administra oxigen pentru făt prin intermediul mamei. Această încetare se produce mai precoce prin compresiunea cordonului ombilical în caz de prezența peiviană. Dintre substanțele hipotensoare folosite în tratamentul hipertensiunii arteriale gravide, rezerpina se cumulează în făt, producind o secreție nazală abundentă, bradicardie, hipotermie, somnolență, uneori anorexie. Aceste simptome, chiar dacă nu sînt periculoase, necesită un tratament special.

Ganglioplegicele traversează mai greu filtrul placentar, însă prin cumulare lor în lichidul amniotic, pot duce la hipersecreție bronșică, chiar și la ileus paralytic.

Trebuie evitate medicamentele pentru slăbire. În Anglia o malformație congenitală a fost atribuită folosirii unui medicament pentru cura de slăbire (Pre-ludin).

Dicumarina este contraindicată în sarcină. Heparina poate fi folosită, netraversînd bariera placentară.

Am amintit mai sus efectul teratologic al sulfamidelor antidiabetice. Avem puține date asupra efectului nociv al sulfamidelor asupra fătului. Sulfamidele traversează placenta, unii susțin că sulfamidele potențează icterul nuclear al nou-născuților. Administrarea sulfamidelor periclitează fătul în caz de folosire prelungită în ultimele luni de sarcină.

În ceea ce privește antibioticele, am amintit efectul toxic al clortetracilinei și cloramfenicolului, pe care ficatul fătului nu le poate metaboliza. Tetracilinele pot inhiba dezvoltarea scheletului și a dinților. Penicilina, streptomicina, teramicina, eritromicina și alte antibiotice traversează bariera placentară. Se susține că streptomicina alterează funcția auditivă la nou-născut. Profilaxia prin antibiotice nu s-a arătat eficace pentru prevenirea infecțiilor intraspitalicești care deseori se instalează încă intrauterin. Antibioticele trebuie aplicate numai în combaterea infecțiilor declarate.

Se recomandă precauțiune și cu salicilații, pe care fătul îi neutralizează insuficient, putînd cauza hemoragii la nou-născut. Dozele mari de chinină nu sînt indiferente pentru făt. Podofilina prezentă în multe medicamente purgative, în sarcina precoce este contraindicată, fiind o substanță citotoxică (otravă mitotică). Sînt contraindicate vermifugele toxice în sarcină.

Prosligmina poate declanșa avort, dar poate cauza embriopatie și în cazul dacă nu provoacă avort.

Trebuie evitate substanțele arsenicale, ele cauzînd encefalită hemoragică. Dozele mai mari de ergotamină pot fi periculoase. Dintre vitamine dozele mari de vitamină A pot cauza malformații congenitale ale craniului, sistemului osos și nervos. Dozele mari de vitamină D, după unii, periclitează nutriția fătului prin

incrustațiile calcaroase ale placentei. Experiența noastră clinică nu confirmă această constatare. Incrustațiile calcaroase ale placentei constituie un fenomen de senescență placentară și poate fi caracteristică sarcinii prelungite. Dozele mari de vitamină K pot provoca hemoliza la nou-născut. Dintre hormoni, ACTH și corticosteroidii pot cauza malformații congenitale. Cei din urmă pot inactiva corticopurarenala nou-născutului. Testosteronul poate viriliza fătul. Substanțele anabolice și progesteronul sintetic (gestagene orale) aplicate în tratamentul avortului iminent pot viriliza fătul feminin. Feminizarea feților masculini prin estrogeni e mai puțin probabilă.

Este o părere generală că citostaticele sînt contraindicate la gravide, putînd altera fătul. *Hörmann* la congresul de la Atena (1965) a declarat că nu a reușit să adune date în privința efectului substanțelor citostatice asupra plasmodiului vilozitar uman. Autorul a observat un singur caz, cînd sarcina a fost întreruptă în luna II-a din cauza unui melanoblastom metastatizant, studiînd din punct de vedere histologic materialul patologic. Gravida a primit 3×0.5 mg trenimon în primele săptămîni de sarcină. *Hörmann* a putut studia mai bine efectul aminoptेरinei. După el acest periculos antagonist al acidului folic paralizază în scurt timp plasmodiul vilozitar, produce stagnarea în sistemul capilar intervilos și duce la formarea anevrismelor interviloase. Obstetricienii studiază permeabilitatea placentei și pentru substanțele relaxante, în special pentru cele curarizante. *Schellermund* și *Kittel* au observat încetarea mișcărilor fetale după administrarea substanțelor curarizante. Alierarea bățăilor cordului fetal s-a putut observa și după aplicarea altor substanțe relaxante. *Beck* studiînd pasajul placentar al curarinei și flaxedilului nu a reușit să demonstreze prezența acestor substanțe în urina fetală la femele de șoareci, dar rezultatul a fost pozitiv în urina maternă.

În felul acesta *Beck* nu a putut confirma permeabilitatea placentară pentru curarină și flaxedil. *Beck* și *Huber* au reușit să demonstreze traversarea placentară a unui amestec de guaiacol-glicerină-eter pe baza observației care a constat în încetinirea mișcărilor fetale la cîteva minute după injecție. Autorii nu au constatat nici alterația fătului, nici modificarea contracțiilor uterine. În schimb ei au înregistrat tulburări respiratorii maternale în urma paraliziei mușchilor respiratorii auxiliari, precum și jena presei abdominale.

În ceea ce privește microbiile, se admite trecerea prin placență a pneumostreptococilor, salmonelilor, bacilului Koch, treponemei, toxoplasmei, virusului poliomielitice, variolic, varicelos și rubeolic.

După *Eichenwald* toxoplasma răspunde pentru majoritatea bolilor infecțioase contractate prenatal și congenital.

În țara noastră colectivul lui *Coja* și colab. au studiat latura obstetricală a toxoplasmozei. *Negruș* dezbate problema în lucrarea de dizertație sub formă monografică. Simptomele principale la copii sînt: corioretinită, lichid cefalo-rachidian patologic, anemie, crampe, icter, hepatosplenomegalie, calcifieri intracraniene (50%), hidrocefalie (25%), limfadenopatie, febră. Mama poate fi asimptomatică sau prezintă numai o mononucleoză. Nu sînt precizate împrejurările infecției intrauterine ale fătului. *Krahe* a studiat efectul teratogen al substanțelor folosite în tratamentul toxoplasmei în cercetări pe șobolani. Autorul recomandă evitarea dreprinei la gravide din cauza toleranței reduse. *Kräubig* accentuează respectarea riguroasă a indicațiilor în tratamentul copiilor contra toxoplasmozei și recomandă căi noi în profilaxie. Facem aluzie în această privință și la propunerile lui *Negruș*. În cele de mai sus am dorit să contribuim la studiul problemei permeabilității placentare prin folosirea datelor recente din literatură și a observațiilor personale, urmărind scopul de a furniza un ghid pentru cei ce au sarcini în ocrotirea gravidelor

Sosit la redacție: 31 ianuarie 1967

Bibliografie

1. BAUTZMANN: Geburtsh. u. Frauenhk. (1963). 197, 23; 2. BECK H.: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynaek.; 3. BECK u. HUBER: Ztbl. f. Gynaek. (1956). H. 52; 4.

BECKER V.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1963), 60 23; 5. BOTELLA-LUSIA: Geburtsh. u. Frauenhk. (1963), 52. 23; 6. COJA N., NEGRUȚ J. și colab.: Ginecologia și Obstetrica; 7. DANCIS J.: Ars Medici (1963), 28. 52; 8. EICHENWALD H.: (New York): cit. Ars Medici (1963), 28. 52; 9. FAUVET: Geburtsh. u. Frauenhk. (1963), 197. 23; 10. FISCHER H.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1963), 61. 23; 11. FÜGIN W.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1961), 1015. 21; 12. FULLING: Geburtsh. u. Frauenhk. (1963), 197. 23; 13. GORDONOFF T.: Ars Medici (1963), 101. 52; 14. GRUHN: Geburtsh. u. Frauenhk. (1958), 293. 18; 15. HOTTINGER A.: Schweiz. Med. Wschr. (1963), 5; 16. HÖRMANN G.: Akademische Tagung, deutschsprechender Professoren u. Privat docenten, Athen, Geburtsh. u. Frauenhk. (1966), 575. 26; 17. HUBER A.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1964), 624. 24; 18. HUGGET A.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1963), 71. 23; 19. JURCZOK: Geburtsh. u. Frauenhk. (1963), 197. 23; 20. KRÄUBIG H.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1965), 190. 24; 21. KRAHE M.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1965), 92. 25; 22. LEINZINGER E.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1958), 359. 18; 23. MARTIUS H. Lehrbuch der Geburtsh. Georg. Thieme, Stuttgart, 1959; 24. v. MASSENBACH: Geburtsh. u. Frauenhk. (1963), 197. 23; 25. MESTWERDT: Geburtsh. u. Frauenhk. (1963), 197. 23; 26. MISHEL: Geburtsh. u. Frauenhk. (1963), 196. 23; 27. NEGRUȚ J.: Toxoplazmoza, Teza de doctorat. Cluj, 1966; 28. NEUWEILER W.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1958), 363. 18; 29. Red. Ars Medici: (1963), 188. 52; 30. RETT: Wien. Med. Wschr. (1965), 115. 21; 31. SADASK J. F., PALMISANO: Amer. Med. Ass. (1965), 194. 987; 32. SCHERMUND H. J., KITTEL E.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1961), 98. 21; 33. SCHULTZ W.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1958), 315. 18; 34. SCHULTZ W., MISHEL W.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1963), 74. 23; 35. SILVERMANN W. A.: cit. Ars Medici (1963), 29. 52; 36. UTER F., LUTZMANN L.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1960), 1289. 20; 37. WIDOK K., WIDOK H.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1965), 893. 25; 38. WILSON G.: cit. Ars Medici (1963), 33. 52; 39. ZANDER J.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1963), 67. 23.