

Magnesium als Zusatztherapie zur Tokolyse*)

Von L. Spätling, H. Schneider, R. Huch und A. Huch

Department für Frauenheilkunde, Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe, Universität Zürich (Direktor: Prof. Dr. A. Huch)

Zusammenfassung

Die Schwangerschaft stellt eine Magnesiummangelsituation dar. Auch ist Magnesiummangel eine mögliche Ursache für Frühgeburtsbestrebungen, die üblicherweise mit Betamimetika therapiert werden. Ein Teil der Nebenwirkungen dieser Therapie versuchte man jahrelang durch Verapamil zu reduzieren, was in der angewandten Dosierung bisher nicht gelang. Im Tierexperiment ist die Kardiotoxizität von Katecholaminen bewiesen. Im Magnesiummangel ist die Kardiotoxizität erhöht, die durch Kortikoide zusätzlich verstärkt wird. Eine Magnesiumzusatztherapie zur Tokolyse sollte sowohl zur Kardioprotektion als auch zur möglichen Wehenreduktion durchgeführt werden. Zur Ermittlung der notwendigen Menge an Magnesium, die notwendig ist, um 1 mmol/l Serummagnesium zu erreichen, wurde 6 Patientinnen Magnesiumaspartathydrochlorid (Mg-asp-HCl) und Magnesiumsulfat im Verhältnis 1:1 zu der üblichen Tokolyse infundiert. Die Dosis wurde im Abstand von 2–3 Tagen um je 10 mmol/die bis 40 mmol/die gesteigert. Kalzium, Chlorid, Kalium und Natrium veränderten sich unter dieser Therapie unwesentlich. Um einen Serummagnesiumspiegel von 1 mmol zu erreichen, mußten 30–40 mmol Magnesium/die infundiert werden. Den allgemeinen Empfehlungen entsprechend wurden oral 20 mmol/die Mg-asp-HCl auf vier Einzeldosen verteilt appliziert. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Summary

Pregnancy can result in magnesium deficiency, which may precipitate premature labour usually reversed by betamimetic therapy. It has been attempted to reduce the side effects with Verapamil. In the dosages used the substance failed to do this. Cardiotoxicity of catecholamines is proved in animals. This effect is increased in magnesium deficiency and magnified under additional corticoid application. Inclusion of magnesium in tocolytic therapy is useful for the possi-

ble reduction of premature labour as well as for cardioprotection. To evaluate the amount of magnesium needed to reach a level of 1 mmol/l serum magnesium the following procedure was used: in addition to the common tocolysis magnesium was infused in 6 patients. The dosage of magnesium was increased every 2–3 days by 10 mmol up to 40 mmol/day as magnesium aspartate hydrochloride (Mg-asp-HCl) and magnesium sulfate (1:1). Calcium, chloride, potassium and sodium did not change significantly. To reach a serum magnesium level of 1 mmol/l it was necessary to infuse 30–40 mmol magnesium/day. Due to the common recommendations 20 mmol/day Mg-asp-HCl were given orally in 4 portions per day. No side effects were noticed.

Résumé

La grossesse peut induire un déficit magnésique qui peut faciliter un travail prématuré réversible par le traitement bêtamimétique. On a tenté d'en réduire les effets secondaires par le Verapamil. Aux dosages utilisés, cette substance a été inefficace. La cardiotoxicité des catécholamines est prouvée chez l'animal. Cette action est accrue par le déficit magnésique et amplifiée par l'usage concomitant des corticoïdes. L'inclusion du Mg à la thérapeutique tocolytique est utile pour s'opposer à un travail prématuré, aussi bien que pour exercer une cardioprotection. Pour établir la dose de Mg nécessaire pour obtenir un taux de 1 mmol/l de Mg sérique, le protocole suivant a été utilisé. En plus de la tocolyse habituelle, une perfusion de Mg a été établie chez 6 patientes. La dose de Mg a été augmentée tous les 2 ou 3 jours de 10 mmol jusqu'à un maximum de 40 mmol/jour sous forme de chlorhydrate d'aspartate (Mg-asp-HCl) et de sulfate de Mg (1:1). Il n'a été observé aucun changement des Ca, Cl, K et Na. Pour obtenir un taux de 1 mmol/l de Mg sérique, 30 à 40 mmol de Mg/jour ont été nécessaires. En outre, 20 mmol/jour de Mg-asp-HCl ont été donnés per os en 4 prises. Aucun effet secondaire n'a été noté.

1. Einleitung

Die Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit mit β -Mimetika hat ihren festen Platz in der Geburtshilfe. So überzeugt man auch von der Wirksamkeit dieser

Substanzgruppe ist, so verpflichtet ist man, sich auch mit der Vielzahl der Nebenwirkungen zu beschäftigen. Hierbei stehen Herz und Lunge im Mittelpunkt des Interesses.

1959 beschrieben zuerst Rona et al. bei Ratten einen kardiotoxischen Effekt von Katecholaminen. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte zeigen, daß dieser Effekt durch Vorbehandlung der Tiere mit Kortisol potenziert wird (Rona et al. 1963). Für diese Veränderungen wurden Elektrolytverschiebungen verantwortlich gemacht, wobei die Gruppe um Fleckenstein Kalzium als das hauptverantwortliche Element herausstellte und vorschlug, diese Nebenwirkungen mit Kalziumantagonisten vom Typ des Verapamils zu reduzieren (Fleckenstein et al. 1971, 1978). Wenn auch die herzscheidende Wirkung der zur Tokolyse verwandten β -Mimetika nicht durch den Nachweis von Herzmuskelenzymen eindeutig gezeigt werden konnte (Wellstein et al. 1977; Steyer et al. 1979), ist eine wahrscheinlich reversible Schädigung der Zellorganellen aus sowohl licht- als auch elektronenmikroskopischen Befunden anzunehmen (Mund-Hoym u. Vogel 1982; Zsolnai u. Gyevai 1982).

Aufgrund klinischer (Hofstetter et al. 1979) sowie experimenteller Daten (Strigl et al. 1980) wird der Nutzen einer Verapamilzusatzmedikation in Frage gestellt. Grospietsch wies darauf hin, daß Verapamil erst bei dem 300fachen der üblichen Dosierung eine kalziumantagonistische Wirkung zeige. Weiter verschlechtere es die Nierenfunktion durch Einschränkung des Harnzeitvolumens. Er wies damit

*) Nachdruck aus: Ludwig, H. und Heilman, L. (Hrsg): Wehenhemmung. Ergebnisse des Hexoprenalinsymposiums vom 23.–24. 4. 1982 in Essen. S. 194–200. Mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlages, Berlin/Heidelberg/New York 1982.

auf eine zusätzlich mögliche Komponente bei der Entstehung des Lungenödems hin (Gros-pietsch 1981).

Da eine Zellschädigung durch β -Mimetika nicht ausgeschlossen werden kann und die übliche Therapie zur Reduktion der Nebenwirkungen fraglichen Nutzen hat, möchten wir Magnesium wegen seiner kardioprotektiven Wirkung und eines möglichen erregungsmindernden Effekts auf das Myometrium als Alternative zu Verapamil vorschlagen.

In der Literatur hat man sich wiederholt mit der kardioprotektiven Wirkung von Magnesium befaßt (Selye 1961; Bajusz 1963; Fleckenstein 1971). Die Entstehung einer Kardiomyopathie bei Magnesiummangel mit und ohne Katecholaminbelastung wurde beschrieben (Heggtveit et al. 1964; Goldsmith 1967; Classen et al. 1975).

Schon 1959 wiesen Hall et al. auf Zusammenhänge zwischen Magnesium und Uterusmuskelkontraktion hin. Sie konnten ebenso wie Kumar et al. (1963) zeigen, daß Magnesium eine Kontraktionsantwort abschwächt (Hall et al. 1959). Seit der Zeit sind viele Versuche unternommen worden, eine Tokolyse mit Magnesium durchzuführen. Diese hat Petrie (1981) im letzten Jahr zusammengefaßt und sein eigenes Vorgehen bei dieser Art von Tokolyse erläutert.

Trotz umfangreicher Literatur ist unser Wissen über das Kation Magnesium gering. Erst in den letzten Jahren läßt sich Magnesium mit Hilfe der Atomabsorptionsspektrophotometrie hinreichend genau bestimmen. So ist noch nicht lange bekannt, daß sich in der Schwangerschaft der Magnesiumserumspiegel erniedrigt (Baltzer et al. 1976; Brockerhoff et al. 1981), wohl einerseits, weil der Fetus der Mutter große Mengen von Magnesium entzieht, andererseits, weil von der Mutter wegen des z. B. durch zunehmende Kunstdüngung wei-

ter absinkenden Magnesiumgehalts in der Nahrung nicht genügend nachgeliefert werden kann (Jokinen 1981). Proteinreiche Kost verschlechtert zusätzlich die Magnesiumbilanz.

Daß ein Zusammenhang zwischen Magnesiummangel und Frühgeburt bestehen kann, wird unterstützt durch unsere Beobachtung, daß bei drohender Frühgeburt und Wadenkrämpfen die Magnesiumsubstitution nicht nur die Wadenkrämpfe beseitigte, sondern auch die Wehentätigkeit deutlich reduzierte (Spätling 1981).

So sind wir der Meinung, daß die Ursachen für vorzeitige Wehentätigkeit u. a. in einer Störung der Homöostase liegen, wozu auch ein Mangel an Magnesium beiträgt.

Die Wirkungen von Magnesium auf die Zelle sind vielfältig, wie es sich schon durch die Beteiligung dieses Ions an den meisten enzymatischen Prozessen zeigt. Es scheint heute festzustehen, daß dem Einfluß von Magnesium auf die Zellmembran eine übergeordnete Rolle zukommt, da die intrazellulären Magnesiumspiegel über weite Bereiche von einer Influx-Efflux-Kopplung konstant gehalten werden, so daß die bei Magnesiummangel auftretenden Elektrolytverschiebungen als Folge der Membranstörung aufgefaßt werden können (Günther 1977, 1981). Durch die bei Magnesiummangel verursachte Erhöhung der Zellmembranpermeabilität kommt es zu einem Einstrom von Natrium und Kalzium sowie zu einem Kaliumausstrom. In der Folge des Kaliumverlusts verringert sich die Produktion von DNA, RNA und somit die Proteinsynthese. Durch die Erhöhung der intrazellulären Natriumkonzentration kommt es zusätzlich zu einer Freisetzung von Kalzium aus den Mitochondrien. Diese Kalziumerhöhung trägt ebenfalls zu der Steigerung der Zellmembranpermeabilität

für Kalium bei. Eine Hypomagnesiämie erhöht besonders unter Streß die intravasale Katecholaminkonzentration. Über einen β -adrenergen Mechanismus wird die Aktivierung der Adenylcyclase und somit die Konzentration des cAMPs erhöht. Über einen α -adrenergen Mechanismus wird der Kalziuminflux erhöht und weiter Kalzium aus den Mitochondrien freigesetzt. Kalzium und cAMP verstärken ihrerseits die Zellmembranpermeabilität und sind bei vielen Reaktionen, insbesondere bei denen der Energiebereitstellung, wichtige Kofaktoren (Günther 1981). In einem unter Magnesiummangel wachsenden Gewebe kann es auch zu einer intrazellulären Magnesiumverminderung kommen (Günther 1977). So würde ein Gleichgewicht zwischen den beiden „Gegenspielern“ Magnesium und Kalzium zugunsten des Kalziums verschoben und damit eine Vielzahl kalziumabhängiger Prozesse aktiviert.

Orale Applikation

Oral aufgenommenes Magnesium wird im günstigsten Fall zu 30 % hauptsächlich im Duodenum resorbiert (Classen et al. 1975). Wegen des Auftretens von Diarrhö kann Magnesium nur begrenzt oral appliziert werden. Um den Magnesiumserumspiegel signifikant zu erhöhen, müssen ca. 0,37 mmol/kg KG appliziert werden, was verteilt auf 3 Tagesdosen ohne Diarrhö getragen wird (Ebel et al. 1975). Ein Magnesiummangel kann auch mit etwas geringeren Dosen beseitigt werden. Wir geben ca. 0,3 mmol/kg, also 20 mmol/Tag auf 3–4 Einzeldosen verteilt. Magnesiumaspartathydrochlorid *) wird als das Magnesiumsalz beschrieben, das am besten resorbiert wird (Classen et al. 1973).

*) Magnesiocard® — VERLA-PHARM, Tutzing

Intravenöse Applikation

Wird eine intravenöse Tokolyse durchgeführt, bietet es sich an, Magnesium ebenfalls intravenös zu verabreichen. Hier wird empfohlen, Magnesium in verschiedenen Salzverbindungen zu applizieren und die Dosis so zu wählen, daß ein Serumspiegel von ca. 1 mmol/l erreicht wird (Günther, persönliche Mitteilung). In der amerikanischen Literatur finden sich Beschreibungen der intravenösen Magnesiumsulfattherapie bei Eklampsie. Sibai et al. (1981) geben bis zu 280 mmol Magnesiumsulfat/Tag und erreichen dadurch Magnesiumserumspiegel von 3,9 mmol/l. Sie kommen damit in einen Bereich, bei dem eine Atemdepression eintreten kann. Im Tierversuch wurde bei 4,5 mmol/l Serummagnesium ein Atemstillstand beobachtet (Ebel 1975). Petrie (1981) beschrieb bei der von ihm vorgeschlagenen intravenösen Tokolyse mit Magnesiumsulfat eine Erhaltungsdosis von 112 mmol/Tag. Mit dieser Dosierung liegt sein therapeutischer Bereich zwischen 2 und 3 mmol/l Magnesium im Serum.

Um den angestrebten Magnesiumserumspiegel von 1 mmol/l zu erreichen, mußte die intravenöse Magnesiumtagesdosis ermittelt werden. Dazu führten wir folgende Untersuchungen durch:

Tab. 1: Dosierungsschema zur intravenösen Magnesiumzusatztherapie zur Tokolyse

Mg⁺⁺ sulfat (0,55 mmol/ml)
Mg⁺⁺ aspartathydrochlorid (0,3 mmol/ml)

30 mmol/Tag

Tropfen/ [min]	Laufzeit [1 l in h]	Dosis/1 l [mmol]	Mg ⁺⁺ - sulfat [mmol]	Mg ⁺⁺ - sulfat [ml]	Mg ⁺⁺ - asp. HCl [mmol]	Magneso- card [ml]
5	67	84	42	84	42	126
6	56	71	36	71	36	108
7	47	60	30	60	30	90
8	42	53	27	53	27	80
9	37	47	24	47	24	71
10	33	42	21	42	21	63
11	30	38	19	37	19	56
12	28	35	18	36	18	54
13	26	33	16	32	16	48
14	24	30	15	30	15	45
15	22	27	14	28	14	42
16	21	27	13	26	13	39
17	20	25	12	25	12	37
18	18	23	11	23	11	34
19	17,5	22	11	23	11	33
20	17	21	11	22	11	33

40 mmol/Tag

5	67	112	56	112	56	168
6	56	94	48	94	48	144
7	47	80	40	80	40	120
8	42	70	36	70	36	106
9	37	62	32	62	32	94
10	33	56	28	56	28	84
11	30	50	26	50	26	76
12	28	47	24	48	24	72
13	26	44	22	44	22	66
14	24	40	20	40	20	60
15	26	36	18	36	18	54
16	21	36	18	36	18	54
17	20	34	16	34	16	50
18	18	30	14	30	14	44
19	17,5	30	14	30	14	42
20	17	28	14	28	14	42

2. Material und Methode

6 Patientinnen zwischen 25 und 34 Lebensjahren, die wegen vorzeitiger Wehentätigkeit herkömmlich intravenös mit Fenoterol und Verapamil therapiert wurden, erhielten statt des Verapamils Magnesiumsulfat und Magnesiumaspartathydrochlorid im Verhältnis 1:1. In 2- bis 3tägigen Abständen wurde die Dosis um 10 mmol auf 40 mmol/Tag gesteigert. Die letzte Dosis wurde nur 4 Patientinnen verabreicht. Um diese Substanzmenge einer wechselnden β -Mimetikadosie-

rung anzupassen, wurde eine Dosierungshilfe (Tabelle 1) zur Vorbereitung der Infusionsflaschen erstellt. Auf dieser Tabelle sind die Laufzeiten von 1-l-Flaschen bei einer bestimmten Tropfgeschwindigkeit und die dazugehörige Menge von Magnesiumsulfat bzw. Magnesiumaspartathydrochlorid aufgelistet, die notwendig ist, um 30 bzw. 40 mmol Magnesium/Tag zu applizieren. Vor der Therapie und nach jeder Dosiserhöhung wurden folgende Parameter im Serum bzw. im Plasma bestimmt:

Mg⁺⁺, Ca⁺⁺, Cl⁻, K⁺, Na⁺ sowie Kreatinin und Harnstoff.

3. Ergebnisse

Abb. 1 zeigt, daß der Magnesiumspiegel von einem niedrigen Wert von 0,7 mmol/l auf die angestrebte leichte Hypermagnesiämie von 1 mmol/l (Normbereich 0,7—0,9 mmol/l) steigt. Kalzium bleibt bei ca. 2,15 mmol/l unbeeinflusst. Sowohl Natrium um 137 mmol/l als auch Kalium zwischen 4 und 4,3 mmol/l verändern sich nur unwesentlich. Chlor als Bestand-

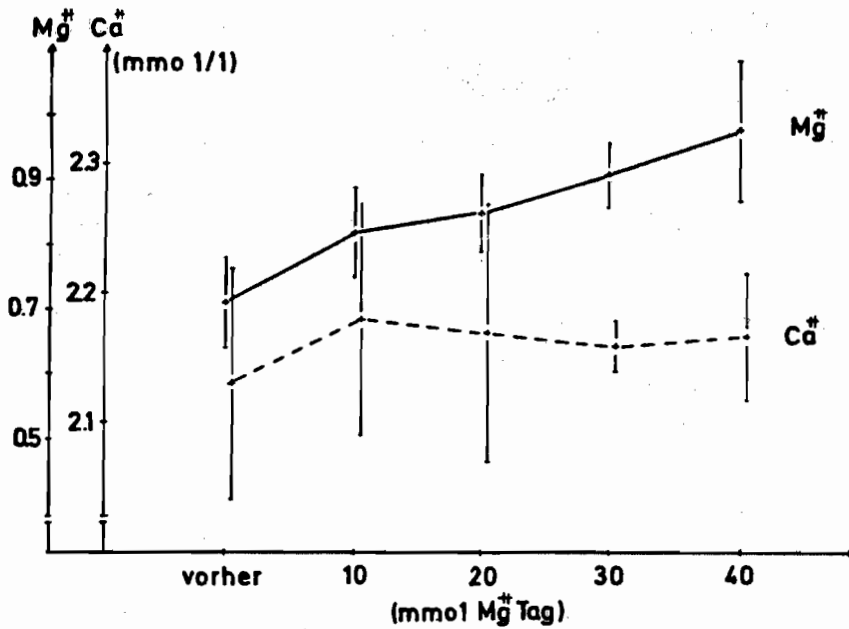


Abb. 1: Magnesium und Kalzium im Serum bei Infusion von Magnesiumaspartathydrochlorid und Magnesiumsulfat im Verhältnis 1:1 (n=6)

teil des Salzes Magnesiumaspartathydrochlorid steigt nicht signifikant von 104 auf 107 mmol/l (Abb. 2). Kreatinin und Harnstoff zeigen ebenfalls keine wesentlichen Veränderungen. Unter dieser Therapie wurden keine magnesiumspezifischen Nebenwirkungen beobachtet.

4. Diskussion

Es kann also festgehalten werden, daß die von uns gewünschte leichte Hypermagnesiämie mit einer Infusion von 30 bis 40 mmol Magnesiumsulfat und Magnesiumaspartathydrochlorid/Tag ohne wesentliche Änderung des Elektrolytstatus erreicht werden kann. Sicher kann mit dieser Therapie wie auch mit der Gabe von 20 mmol Magnesium oral ein Magnesiummangelzustand beseitigt werden. Aus den eingangs geschilderten Erwägungen sollte Verapamil nicht mehr als Zusatztherapie zur Tokolyse verwendet werden. Solange eine herzscheidende Wirkung der β -Mimetika nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, sollte besonders bei dem in der Schwangerschaft bestehenden Magnesiummangel nicht noch weitere hochpotente Substanzen zugeführt, sondern Magnesium

substituiert werden. Weiterhin sollte nicht vergessen werden, daß Nebennierenrindenhormone, die gerade bei drohender Frühgeburt regelmäßig zur Lungenreifungsinduktion gegeben werden, bei Magnesiummangel die kardiotoxische Wirkung von Katecholaminen potenzieren. Ist ein Magnesiummangel Ursache für vorzeitige Wehentätigkeit, dann wird bei einem Teil der

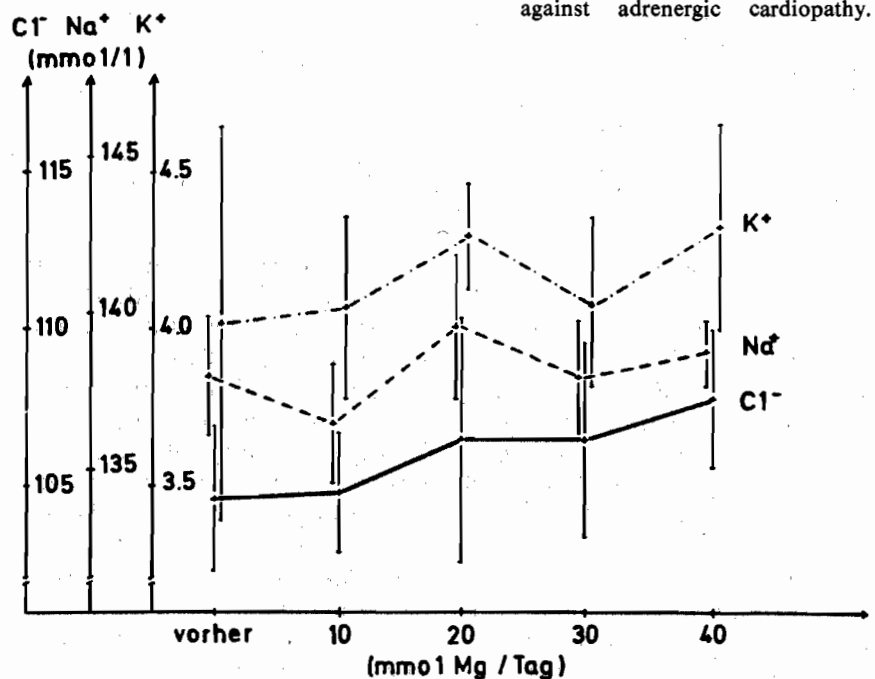


Abb. 2: Kalium, Natrium und Chlor im Serum bei Infusion von Magnesiumaspartathydrochlorid und Magnesiumsulfat im Verhältnis 1:1 (n=6)

Patientinnen eine β -mimetische Therapie überflüssig werden.

Literatur

- [1] Bajusz, E.: Conditioning factors for cardiac necroses. Karger, Basel New York 1963.
- [2] Baltzer, G.: Untersuchungen zum Serum-Magnesium-Spiegel in der Gravidität. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82 (1976) 880.
- [3] Brockerhoff, P., Kurtenbach, M. I., Stark, W., Schicketanz, K. H., Friedberg, V., Rathgen, G. H.: Klinisch-chemische und haematologische Parameter im Schwangerschaftsverlauf. Gynaekol. Rundsch. 21 (1981) 101.
- [4] Classen, H. G., Marquardt, P., Späth, M., Ebel, H., Schumacher, K. A.: Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen über die Resorption von Magnesium als Sulfat, Chlorid, Aspartat und Aspartat-Hydrochlorid aus dem Magen-Darm-Trakt. Arzneimittelforsch. 23 (1973) 267.
- [5] Classen, H. G., Ebel, H., Späth, M., Marquardt, P., Schumacher, K. A.: Production of cardiac necroses in rats — kept on a magnesium and chloride deficient diet — by epinephrine and their prevention by magnesium compounds. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. [Suppl] 287 (1975a) R 35.
- [6] Classen, H. G., Marquardt, P., Späth, M., Ebel, H., Schumacher, K. A.: Improvement by chlorine of the intestinal absorption of inorganic and organic Mg compounds and of their protective effect against adrenergic cardiopathy.

- Recent. Adv. Stud. Card. Struct. Metab. 6 (1975b) 111—119.
- [7] *Ebel, H., Classen, H. G., Marguardt, P., Späth, M.*: Zur Pharmakologie und Pharmakokinetik von Magnesium. *MMW* 117 (1975) 1234.
- [8] *Fleckenstein, A.*: Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention or production of myocardial lesions. In: *Harris, P., Opie, L.* (eds): Calcium and the heart. Academic Press, London New York, p 135 (1971).
- [9] *Fleckenstein, A., Janke, J., Döring, H. J., Leder, O.*: Die intrazelluläre Überladung mit Kalzium als entscheidender Kausalfaktor bei der Entstehung nicht coronarogener Myokard-Nekrosen. *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.* 37 (1971) 345.
- [10] *Fleckenstein, A., Janke, J., Frey, M., Hein, B.*: Zum Mechanismus der kardioprotektiven Wirkung von Triamteren an Rattenherzen. Myokardschutz durch Steigerung der extrazellulären K^+ - und Mg^{++} -Konzentrationen. *Arzneimittelforsch.* 27 (1977) 382.
- [11] *Fleckenstein, A., Janke, J., Fleckenstein-Grün, G.*: Kardiotoxische Wirkungen betaadrenergischer Tokolytika — Kardioprotektion durch Ca^{++} -Antagonisten. In: *Hillemanns, H. G., Trolp, R.* (Hrsg): Kardiale Probleme bei der Tokolyse. Enke, Stuttgart (1978).
- [12] *Goldsmith, L. A.*: Relative magnesium deficiency in the rat. *J. Nutr.* 93 (1967) 87.
- [13] *Grospietsch, G.*: Arbeitsgruppe Tokolyse (Beitrag). 10. Dt. Kongreß für perinatale Medizin, 8.—12. 12. 1981, Berlin (1981).
- [14] *Günther, T.*: Stoffwechsel und Wirkungen des intrazellulären Magnesiums. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 15 (1977) 433.
- [15] *Günther, T.*: Biochemistry and pathobiochemistry of magnesium. *Magnesium-Bull.* 3 (1981) 91.
- [16] *Hall, D. G., McGaughey, H. S., Corey, E. L.*: The effects of magnesium sulfate therapy on the duration of labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 78 (1959) 27.
- [17] *Heggveit, H. A., Hermann, L., Mishra, R. K.*: Cardiac necrosis and calcification in experimental magnesium deficiency. A light and electron microscopic study. *Am. J. Pathol.* 45 (1964) 757.
- [18] *Hofstetter, R., Schmidt, H. P., Krebs, W., Lang, D., Bernuth, G.*: Kardiale Wirkung von Fenoterol allein oder in Kombination mit Verapamil. *Z. Geburtsh. Perinat.* 183 (1979) 335.
- [19] *Jokinen, R.*: The magnesium status of Finish mineral soils and the requirement of the magnesium supply. *Magnesium-Bull.* 3 (1981) 1.
- [20] *Kumar, D., Zourlas, P., Barnes, A. G.*: In vitro and in vivo effects of magnesium sulfate on human uterine contractility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 86 (1963) 1036.
- [21] *Mund-Hoym, S., Vogel, J.*: Veränderungen am fetalen Myokard nach Gabe von Fenoterol mit und ohne Magnesium. — Eine tierexperimentelle in vivo Studie. In: *Weidinger, H.* (Hrsg): Magnesium und Tokolyse. Verlag Fortschritte der Medizin, Gauting, S. 81 (FdM-Schriftenreihe) 1982.
- [22] *Petrie, R. H.*: Tocolysis using magnesium sulfate. *Semin. Perinatol.* 5 (1981) 266.
- [23] *Rona, G., Chappel, C. J., Balazs, T., Gaudry, R.*: An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in rat. *Arch. Pathol.* 67 (1959) 443.
- [24] *Selye, H.*: The pluricausal cardiopathies. Thomas, Springfield 1961.
- [25] *Sibai, B. M., Lipshitz, J., Anderson, G. D., Dilts, P. V.*: Reassessment of intravenous $MgSO_4$ therapy in preeclampsia-eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 57 (1981) 199.
- [26] *Spätling, L.*: Orale Magnesiumzusatztherapie bei vorzeitiger Wehentätigkeit. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 41 (1981) 101.
- [27] *Steyer, M., Rink, K., Schlesing, H., Morgenstern, J., Heidenreich, J.*: Serumkreatinkinase MB während Fenoterol-Tokolyse. *Z. Geburtsh. Perinat.* 183 (1979) 339.
- [28] *Strigl, R., Pfeiffer, U., Erhardt, W., Blümel, G.*: Bietet der Kalziumantagonist Verapamil bei der Tokolyse mit Beta-Sympathomimetika den erwarteten Schutz vor Myokardschäden? *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 40 (1980) 500.
- [29] *Wellstein, A., Breinl, H., Meinen, K., Schmidt, E. W.*: Zur Frage der Myokardschädigung durch Fenoterol. *Z. Geburtsh. Perinat.* 181 (1977) 402.
- [30] *Zsolnai, B., Gyevai, A.*: Die Wirkungen von Magnesium auf die fetalen Herzmuskelzellen nach Behandlung mit Betamimetika — in vitro Untersuchungen. In: *Weidinger, H.* (Hrsg): Magnesium und Tokolyse. Verlag Fortschritte der Medizin, Gauting, S. 73—80 (FdM-Schriftenreihe) 1982.

Für die Verfasser:

Dr. L. Spätling, Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe, Departement für Frauenheilkunde, Universität Zürich, CH-8091 Zürich