

Die zentrale Stellung von Magnesium bei der Behandlung der fetalen Hypotrophie

— Ein Beitrag zum Pathomechanismus der utero-plazentaren Insuffizienz, der Früh- und Mangelgeburt sowie der EPH-Gestose —

A. Conradt, H. Weidinger

Frauenklinik der Krankenanstalten Bayreuth (Leiter: Prof. Dr. med. Hans Weidinger)

Zusammenfassung

Von 3652 Einlings-Schwangerschaften der Jahre 1979 bis 1981 wurden diejenigen 646 Schwangerschaften selektiert, bei denen ein Risiko für utero-plazentare Insuffizienz bestand (Kriterien: vorzeitige Zervixreife und/oder Wehentätigkeit, positives Gestose-Screening (MAP-II-Wert > 85 mmHg, Roll-over-Test (ROT) \geq 20 mmHg, Gestose-Selektions-Test (GST) < 30 mmHg).

Die Risiko-Kollektive, I (1979): Behandlung mit Betamimetika, II (1980): Behandlung mit Betamimetika und „low dose“-Magnesium, III (1981): Behandlung mit Betamimetikum und 30 bis 40 mval Magnesium, wurden nach der Frequenz der EPH-Gestosen sowie der Rate der intrauterinen fetalen Retardierung (< 10. Perzentile BPE) ausgewertet und zum jährlichen Vergleichs-Kollektiv von Schwangeren in bezug gesetzt. Bei den Kollektiven bestand kein signifikanter Unterschied im durchschnittlichen Alter der Schwangeren und in der Parität.

Die Frequenz der EPH-Gestosen beträgt in den behandelten Risiko-Kollektiven 0, hingegen in den nicht behandelten Kontroll-Kollektiven 2—3 % (dabei 36—40 % hypotrophe Feten).

Die Rate intrauteriner Retardierungen (< 10. Perzentile BPE) beträgt im Betamimetikum-Kollektiv (I) 20,5 %, im Betamimetikum + „low-dose“ Mg-Kollektiv (II) 17,5 % und im Betamimetikum + „high dose“ Mg-Kollektiv (III) 8,8 %. In den Kontroll-Kollektiven beträgt sie 8—11 %.

Aus den Ergebnissen wird geschlossen, daß bei der Behandlung der Risiko-Kollektive für utero-plazentare Insuffizienz

1. mit Betamimetika eine EPH-Gestose verhindert, die fetale Hypotrophie-Rate jedoch nur begrenzt reduziert werden kann,
2. mit adjuvanter Magnesium-Gabe die fetale Hypotrophie-Rate auf die des Normal-Kollektives gesenkt werden kann, was nur über die Verbesserung der utero-plazentaren Leistung möglich ist.

Schlußfolgerungen

1. Für die utero-plazentare Insuffizienz muß häufig ein Magnesium-Mangel verantwortlich sein. Dieser spielt eine Rolle bei Abortbestrebungen, vorzeitiger Zervixreife und/oder Wehentätigkeit, fetaler Retardierung ohne oder mit EPH-Gestose.
2. Eine Magnesium-Substitution in der Schwangerschaft, besonders beim Auftreten von Symptomen seitens einer plazentaren Insuffizienz, ist somit von großer Bedeutung.

Summary

From 3652 single pregnancies between 1979 and 1981 646 cases were selected in which there existed a risk of utero-

placental insufficiency (criteria: premature cervical ripeness and/or labor, positive Gestosis-screening (MAP-II-value > 85 mmHg, Roll-over-Test (ROT) \geq 20 mmHg, Gestosis-Selection-Test (GST) < 30 mmHg).

3 risk groups, I (1979): management with betamimetics, II (1980): management with betamimetics and „low dose“ Mg⁺⁺, and III (1981): management with betamimetics and 30—40 mval Mg⁺⁺, were evaluated according to the pre-eclampsia frequency as well as intrauterine fetal retardation (< 10th percentile BPE) and then comparatively studied against the yearly statistics for the untreated pregnancies. There was no significant difference in the mean ages of the pregnant mothers and in parity between the risk groups.

The pre-eclampsia frequency in the 3 risk groups after management was zero, whereas it was 2—3 % in the unmanaged control groups (with it 36—40 % hypotrophic fetuses).

The intrauterine retardation (< 10th percentile BPE) amounted to 20,5 % in the betamimetic group (I), to 17,5 % in the betamimetic + low-dose Mg⁺⁺ group (II), and to 8,8 % in the betamimetic + high dose Mg⁺⁺ group (III). It was 8—11 % in the control groups.

It can be concluded from these results that therapeutic management of the risk groups for utero-placental insufficiency using

1. betamimetics can prevent pre-eclampsia, however reduce the fetal hypotrophic rate only to a limited extent, and
2. with adjunctive Mg⁺⁺ administration the fetal hypotrophic rate could be leveled to that of the normal groups, which is only possible through the amelioration of the utero-placental efficiency.

Conclusion

1. A Mg⁺⁺ deficiency must often be responsible for utero-placental insufficiency. This plays a role in cases with abortion tendencies, premature cervical ripeness and/or labor, fetal retardation with or without pre-eclampsia.
2. A Mg⁺⁺ substitution during pregnancy especially with the appearance of symptoms of a placental insufficiency is very important.

Résumé

De 3652 grossesses simples entre 1979 et 1981 ont été sélectionnés 646 cas présentant un risque d'insuffisance utéro-placentaire (critère: une maturité cervicale prématrice avec/ou sans travail, une positive toxémie-screening (MAP-II-value > 85 mmHg, Roll over Test (ROT) \geq 20 mmHg, Géstosis-Selection-Test (GST) < 30 mmHg).

3 groupes de risques, I (1979): traitement avec les Betamimetiques, II (1980): traitement avec les Betamimetiques et un «low dose» Mg⁺⁺ et III (1981): traitement avec les Betami-

metiques ainsi que 30 à 40 mval Mg^{++} , ont été évalués selon la fréquence toxémique et la rétardation fœtale intrautérine (< 10. percentile BPE) et puis ont été comparés avec la statistique annuelle des grossesses sans ce traitement. Il n'y avait pas de différence significative dans les âges moyens des femmes et en parturition entre les groupes de risques.

La fréquence toxémique dans les 3 groupes de risques post-thérapeutique était 0, contre 2—3 % dans les groupes de contrôles sans traitement (ici avec 36—40 % d'hypotrophie fœtale).

La rétardation intrautérine (< 10. percentile BPE) revient à 20,5 % dans le groupe I traité avec les Betamimetiques, à 17,5 % dans le groupe II traité avec les Betamimetiques + «low dose» Mg^{++} et à 8,8 % dans le groupe III traité avec les Betamimetiques + «high dose» Mg^{++} . C'était 8 à 11 % dans les groupes de contrôles.

On peut déduire de ces résultats que le traitement des groupes de risque pour une insuffisance utéro-placentaire avec

1. les Betamimetiques peut prévenir la toxémie, cependant n'abaissant que le taux d'hypotrophie fœtale d'une façon limitée et
2. avec l'administration d'adjuvant magnésique le taux d'hypotrophie fœtale pourrait être ramené à celui des groupes normals, ce que n'est possible que par l'amélioration du rendement utéro-placentaire.

Conclusion

1. Un manque du Mg^{++} doit être souvent responsable pour l'insuffisance utéro-placentaire. Ceci joue un rôle dans les cas avec une tendance d'avortement, en cas d'une maturité cervicale prémature et/ou le travail prémature, en cas d'une rétardation fœtale avec ou sans toxémie.
2. Une substitution magnésique pendant la grossesse surtout avec l'apparition des symptômes d'une insuffisance placentaire est très importante.

Einleitung

Die intrauterine Retardierung (IUR) des Feten — Synonyme sind u. a. Hypotrophie, intrauterine Dystrophie, Mangelentwicklung, Dysmaturität, „small for gestational age“ — ist in den industrialisierten Ländern überwiegend auf die utero-plazentare Insuffizienz zurückzuführen, die zur chronischen nutritiven Mangelversorgung des Feten führt (Ewerbeck [75], Klacsmann [146], Rosso [227]).

Sie spielt eine wichtige Rolle bei perinatalen Todesfällen oder Hirnschädigungen der Kinder, die oft erst später bei der geistigen Entwicklung manifest werden können (Brandt [29, 30], Calame [38], Ewerbeck [75], DFG [83], Low [178], Pollak [211], Schillinger [233]).

Zur chronischen Plazentainsuffizienz disponieren häufig mütterliche Erkrankungen, Mangel- und Fehlernährungen sowie charakteristische Anamnesen (Wulf [288]). Die chronische Störung findet sich bevorzugt bei hypertensiven Gestosen, Mehrlingsschwangerschaft, Diabetes mellitus sowie bei allen Implantationsanomalien der Plazenta, insbesondere mit Blutungen in der

zweiten Schwangerschaftshälfte (Litschgi [176], Wulf [288]).

Der häufige Zusammenhang zwischen utero-plazentarer Insuffizienz, fetaler intrauteriner Retardierung und EPH-Gestose ist vielfach beschrieben worden (Kubli [160], Kyank [165, 166], Rippmann [220, 221, 222, 223], Lin [173, 174]). Zahlreiche Tierversuche sollten das Problem klären helfen (Abitbol [1], Brinkman III [34], Cavanagh [40, 41], Clapp III [46], Jaworski [123, 124], Katz [136], Schmidt [235]). Schließlich ist man sich auch heute nicht im klaren, ob die utero-plazentare Ischämie Ursache oder Folge der Gestose-Erkrankung ist (Kyank in Jaworski et al. [123]). In neueren Mitteilungen von Friedberg [85, 87] ist der utero-plazentaren Durchblutungsstörung als mögliche Ursache einer Spätgestose ein größerer Stellenwert eingeräumt.

Auch drohende Frühgeburt und vorzeitige Zervixreife sind gehäuft mit einer zumindest latenten Plazentainsuffizienz verknüpft. Besonders Jung [126, 129] und Klöck [150] haben schon 1975 auf die Komplexität typischer Faktoren mit der gestörten fetoplazentaren Versorgungsleistung und resultierender, vorzeitiger Uterusaktivität hingewiesen. Die Frühgeburt wird von Jung [126, 128] sehr treffend als Syndrom interpretiert, hinter dem sich häufig eine schwere Störung der fetoplazentaren Einheit, der psychosozialen Situation der Schwangeren oder eine organische Erkrankung verbirgt, und sich nur vordergründig in der vorzeitigen Wehentätigkeit äußert. Klingmüller-Ahting und Saling [148] fanden im PDP (Prämaturitäts-Dysmaturitäts-Präventions-) Programm nach Saling eine Zunahme hypotropher Feten, nachdem es u. a. durch Berücksichtigung von Zervixstatus, Wehentätigkeit und Gestose-Index zur immer besser werdenden Selektion von Risikofällen kam. Auch neuerdings werden signifikante Zusammenhänge zwischen Tokolyse, Cerclage und vermehrter Dystrophie, wie sie 1974 von Koepcke und Seidenschnur [155] beschrieben wurden, wieder bestätigt (Salzer und Wagner, 1978 [232, 271], Ruckhäberle, 1981 [228]).

Döring [67] sieht nach einer statistischen Erhebung an 984 untergewichtigen Kindern einen signifikanten Zusammenhang zwischen EPH-Gestosen, Blutungen in der Schwangerschaft, Harnwegsinfekten und Frühgeborenenquote.

Dennoch fanden Robrecht und Hillemanns [225, 226] einen signifikanten Rückgang der EPH-Gestose in ihrem „Cerclage-Kollektiv“. Die Autoren werteten die Cerclage als „Ausrufungs-

zeichen“ hinter einer gefährdeten Schwangerschaft, welches vermehrte Aufmerksamkeit weckt.

Es scheint, als wären die Ergebnisse — einerseits höhere Dystrophie-Rate, andererseits niedrigere Gestose-Rate — auf den ersten Blick widersprüchlich.

Das von uns [49, 52, 53] seit einigen Jahren praktizierte und kürzlich mit umfangreicheren Ergebnissen dargestellte Gestose-Screening auf Blutdruckbasis im II. Trimenon (MAP-II-Wert, Roll-over-Test (ROT), Gestose-Selektions-Test (GST)) zeigte ebenfalls einen relativ häufigen Zusammenhang zwischen vorzeitiger Zervixreife, latenter Wehentätigkeit und aus den Früherkennungsmethoden ablesbarer potenzieller Gestose-Gefährdung, respektive Hypotrophie-Entwicklung des Feten.

Es war naheliegend, folgenden Fragenkomplex zu untersuchen:

1. Wie häufig sind EPH-Gestosen und fetale Hypotrophie nach behandelter, vorzeitiger Zervixreife oder Wehentätigkeit im Vergleich zum übrigen Kollektiv an Patientinnen aus denselben Zeiträumen?
2. Ergeben sich Rückschlüsse auf die mögliche Komplexität utero-plazentare Insuffizienz, drohende Frühgeburt oder Gestose-Entwicklung?
3. Wie wirken sich verschiedene Behandlungsmethoden bei den genannten Risikopatientinnen, insbesondere eine Magnesium-Therapie, aus?

Material und Methode

Betrachtet werden die 3652 Einlingsgeburten der letzten 3 Jahre (1979—1981) der FK Bayreuth, unter denen sich insgesamt 646 Patientinnen (17,7 %) mit Behandlung wegen vorzeitiger Zervixreife oder Wehentätigkeit befinden.

Zunächst wird für jedes der 3 Jahre zwischen dem Betamimetikum und adjuvanten Therapien behandeltem Risiko-Kollektiv (T) und dem Rest-Kollektiv (R) unterschieden. Bei den Patientinnen des Risiko-Kollektivs (T) handelt es sich im wesentlichen um die aus unserem Einzugsbereich von den niedergelassenen Kollegen zugewiesenen oder aus der Ambulanz aufgenommenen Patientinnen mit vorzeitiger Zervixreife oder Wehentätigkeit.

Dabei stellen die „Cerclage-Kollektive“ (T+C) die einheitlichsten Kollektive dar, was Ausgangslage (Schwangerschaftswoche, Einwei-

sungspraktiken), Zusammensetzung und Management betrifft. Die Prüfung ergab keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung von Alter und Parität dieser Patientinnen pro „jährlichem Block“. Sie eignen sich demzufolge für den Vergleich der verschiedenen Therapieformen. Dazu soll das Management im einzelnen dargestellt werden: Die Cerclagen wurden durchschnittlich in der 25./26. Schwangerschaftswoche durchgeführt, nachdem generell eine 2tägige präoperative, orale Tokolyse mit 2×2 Tabletten Clenbuterol (Spiropent®) erfolgt war. Vor Behandlungsbeginn wurden die Patientinnen anamnestisch befragt und vaginal untersucht; Serummultianalyse und EKG wurden veranlaßt. Uterusaktivität und fetaler Zustand wurden durch ein 30-Minuten-CTG registriert; der Fet im Ultraschall mit BP- und Thoraxdurchmesser vermessen. Bei ca. $\frac{1}{3}$ der Patientinnen konnte vorher das oben beschriebene Gestose-Screening auf Blutdruckbasis — MAP-II-Wert — ROT, GST — durchgeführt werden. Die Tokolyse wurde nach der Cerclage in der genannten Dosierung 2 Tage fortgeführt, dann auf 2×1 Tablette Clenbuterol reduziert, unter zunehmender Belastung der Patientin. Die Entlassung erfolgte in der Regel nach einer Woche unter Fortsetzung der Medikation. Die weitere Krankenschreibung geschah nach Dafürhalten des betreuenden Arztes. In der Mehrzahl der Fälle erfolgte die Tokolyse bis zur Entfernung der Cerclage in der durchschnittlich 38. Schwangerschaftswoche. Das spontane Ingangkommen der Wehentätigkeit wurde abgewartet. Bei interkurrentem Auftreten eines vorzeitigen Blasen-sprungs oder starker Wehentätigkeit war die erneute Hospitalisation mit Durchführung einer intravenösen Tokolyse (Fenoterol) erforderlich. Dies erfolgte bis zur unaufhaltsamen Wehentätigkeit oder bis zur Reife des Kindes in der 36. Schwangerschaftswoche. Das galt auch für die kleinere Restgruppe an tokolytisch behandelten Patientinnen ohne Cerclage (T-T+C).

In der gut standardisierten und im „jährlichen Block“ betrachteten Betamimetikum/Cerclage-Gruppe (T+C) wurde zum Tokolytikum adjuvant Magnesium in folgender Menge und Applikationsform verabreicht:

1. Das Präparat Feto-Longoral®, Hersteller-Firma ARTESAN, (Magnesium-Kalium-Vitamin-Präparat mit 1 mval Magnesium pro Tablette) 3×2 Tabletten = 6 mval Mg/die, während des stationären Aufenthaltes, dann 3×1 Tablette, entspricht 3 mval Magnesium/die bis mindestens zur Beendigung der Toko-

lyse, meistens durchschnittlich bis in die 38. Schwangerschaftswoche. Das Präparat erhielten 1979: 24,4 %, 1980: 91,2 % und 1981: 100 %.

2. Eine zweite zusätzliche Magnesium-Therapie mit 30—40 mval Mg/die oral in Form von Magnesium-Aspartat (Mg5-Longoral® (Kautablette mit 10 mval Magnesium pro Tablette), 3 × 1 bis 4 × 1, entspricht 30—40 mval Mg/die. Diese Therapie wurde bei der T+C-Gruppe von 1981 durchgeführt, wobei in das geburtliche Resultat dieses Jahrganges 72,1 % derart behandelter Fälle eingehen.

Ausgewertet und verglichen wurden bei den entsprechend aufgegliederten Patienten-Gruppen der insgesamt 3652 Einlingsgeburten: Die Schwangerschaftsdauer, die Frequenz der aufgetretenen EPH-Gestosen und die Zahl der hypotrophen bzw. intrauterin retardierten Kinder.

Die Schwangerschaftsdauer wurde pro Patientin nach der L. P. mit einem Gravidarium berechnet, oder bei Terminunklarheit nach den Ultraschallbefunden aus dem I./II. Trimenon abgeschätzt.

Für das Auftreten einer Gestose definierten wir: antepartale, mehrmalige Blutdruckmessungen von 90 mmHg diastolisch und 140 mmHg systolisch oder darüber sowie diastolische Blutdruckerhöhung von 25 mmHg und darüber gegenüber den Werten aus dem II. Trimenon der Schwangerschaft. Die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie sollte dadurch von der präexistenten, manchmal bereits behandelten Hypertonie unterschieden werden. Pfropf-Gestosen sind dabei wieder berücksichtigt. Auch können wir im folgenden den Begriff der „EPH-Gestose“ verwenden, da die von uns in dem Zeitraum beobachteten Verläufe mit Proteinurie und relevanter Gewichtszunahme durch Ödeme auch die genannten Blutdruckkriterien erfüllten und somit zahlenmäßig enthalten sind.

Für die Ermittlung der Zahl der hypotrophen bzw. intrauterin retardierten Kinder wurden zwei Verfahren angewandt. Zunächst wurde für jedes einzelne Geburtsgewicht im Tragzeit-Gewicht-Diagramm, ermittelt aus den Daten der Bayerischen Perinatalerhebung (BPE) 1979/80 (Grundlagen siehe [245]), die Lage zur 10. Perzentile geprüft. Bei deutlicher Lage unterhalb der „10er-Kurve“ (männlich und weiblich getrennt bewertet) erfolgte die Einstufung als „Mangelgeburt“ (kleiner 10. Perzentile). Um evtl. Gewichtsverschiebungen auch im übergeordneten Bereich erkennen zu können, wurden noch die unter der

25. Perzentile nach *Hohenauer* [112] liegenden Geburtsgewichte ausgezählt und verglichen.

Da für Mehrlinge, besonders hinsichtlich des intrauterinen Wachstums, weitere Faktoren zu berücksichtigen wären, sind diese aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit der Kollektive eliminiert.

Ergebnisse

Die Häufigkeit des Auftretens von Gestose und intrauteriner Retardierung (IUR) (< 10. Perzentile nach der Bayerischen Perinatalerhebung) zeigt Tab. 1.

Im Jahr 1979 (Kollektiv I) mit 1136 Einlings-Schwangerschaften trat unter 163 wegen vorzeitiger Zervixreife oder Wehentätigkeit mit Betamimetika behandelten Patientinnen keine einzige EPH-Gestose auf, während bei den verbleibenden 973 Patientinnen 20 (2,1 %) Gestosen zu verzeichnen sind, von denen 12 (60 %) der stationären Gestose-Behandlung bedurften. Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer ist hier mit 38,8 bzw. 39,0 Wochen wenig verschieden, während sie im Rest-Kollektiv von 953 Patientinnen durchschnittlich eine gute Woche länger ist (40,2 Wochen). Die Retardierungsrate (IUR) im zuletzt genannten „Normal“-Kollektiv beträgt 11,3 %; bei dem Betamimetika-Kollektiv ist sie prozentual gesehen doppelt so hoch (20,8 %) und nochmal doppelt so hoch findet man sie bei den Gestosen (40 %).

Eine ähnliche Verteilung zeigt sich im Jahr 1980 (Kollektiv II) mit 1255 Einlings-Schwangerschaften und 235 Betamimetika-behandelten Patientinnen. Hier ist nur 1 EPH-Gestose zu finden, die sich im Tokolyse — ohne Cerclage und Magnesium — Kollektiv befindet, während bei den verbleibenden 1020 Patientinnen 24 (2,3 %) Gestosen anzutreffen sind; 54,2 % davon mußten stationär intensiv behandelt werden. Für die Schwangerschaftsdauer gilt in etwa das, was bei Kollektiv I festgestellt wurde. Die Retardierungsrate (IUR) beträgt im „normalen“ Rest-Kollektiv von 996 Patientinnen 8,8 %, ist bei dem Betamimetika-Kollektiv prozentual gesehen doppelt so hoch (15,7 %) und ist mehr als nochmal doppelt so hoch bei den EPH-Gestosen (37,5 %).

Andere Ergebnisse zeigen sich im Jahr 1981 (Kollektiv III) mit 1261 Einlings-Schwangerschaften, von denen 248 Patientinnen mit Betamimetika behandelt worden waren. Hier ist wiederum keine einzige EPH-Gestose zu verzeich-

nen, während bei den verbleibenden 1013 Patientinnen 25 (2,5 %) Gestosen zu registrieren sind, von denen 68 % stationär Gestose-behandelt werden mußten. Die durchschnittliche Schwanger-

schaftsdauer ist hier mit 39,3 Wochen gleich, während sie im Rest-Kollektiv von 988 Patientinnen durchschnittlich 1 Woche länger ist (40,2 Wochen). Die Rate intrauterin retardierter Kin-

Tab. 1: Jährliche (1979—1981) Häufigkeit von Gestose und intrauteriner fetaler Retardierung (IUR) bei insgesamt 3652 Einlings-Schwangerschaften. (BPE = Bayerische Perinatal-Erhebung; Tragzeit-Gewicht-Diagramm 1979/80).

Entb. Jahr	Einlings-Geburten	Betamimetika		Adjuv. Cerclage	Gestosen	Stat. Gestose Behandlg.	S-Dauer \bar{x} (Wo)	I U R \leq 10. Perc. BPE
		Behandlg.	keine					
1979 (I)	1136	163 (14,3%)	-	127 (11,2%)	0	0	38,8	34 (20,8%)
		-	973	0	20 (2,1%)	12 (60%)	39,0	8 (40%)
Rest-K.: (953)							40,2	108 (11,3%)
1980 (II)	1255	235 (18,7%)	-	148 (11,8%)	1 (0,4%)	0	38,9	37 (15,7%)
		-	1020	0	24 (2,3%)	13 (54,2%)	39,2	9 (37,5%)
Rest-K.: (996)							40,2	88 (8,8%)
1981 (III)	1261	248 (19,6%)	-	136 (10,8%)	0	0	39,3	25 (10,1%)
		-	1013	0	25 (2,5%)	17 (68%)	39,3	9 (36%)
Rest-K.: (988)							40,2	79 (8,0%)

Tab. 2: Jährliche (1979—1981) Häufigkeit der intrauterinen fetalen Retardierung (IUR) bei insgesamt 411 Betamimetikum/Cerclage behandelten Patientinnen mit unterschiedlicher adjuvanter Magnesium-Therapie.

Entb. Jahr	Betamimetikum u. Cerclage	Adjuvante Mg-Therapie		S-Dauer (Wo) \bar{x}	I U R	
		Feto-Longoral ^R (3-6mval Mg/die)	Magnesium oral (30-40mval/die)		\leq 25. Perc. Hohenauer	\leq 10. Perc. BPE
1979	127	31 (24,4%)	-	39,0	41 (32,3%)	26 (20,5%)
1980	148	135 (91,2%)	-	38,9	48 (32,4%)	26 (17,5%)
1981	136	136 (100%)	98 (72,1%)	39,5	35 (25,7%)	12 (8,8%)

der (IUR) beträgt im zuletzt genannten „Normal“-Kollektiv 8,0 %, das sind 3,3 % weniger als im vergleichbaren Kollektiv von 1979. Der Rückgang der hypotrophen Feten im „Normal“-Kollektiv ist auf die Übernahme unserer Behandlungspraktiken (z. B. hinsichtlich der Magnesium-Behandlung (siehe unten)) durch die Ärzte unseres Einzugsbereiches zurückzuführen. Auffällig ist weiterhin, daß die Hypotrophie-Rate (10,1 %) des Betamimetikum-Kollektivs von 1981 nur 2,1 % über der des „Normal“-Kollektivs von 1981 bleibt. Auch dieses kann nur der Therapie-Änderung zugeschrieben werden. Hier muß die adjuvante Magnesium-Therapie eine Rolle spielen.

Zur weiteren Analyse müssen die Ergebnisse der intrauterinen Wachstumsretardierung (IUR) aus den mit der gleichmäßig relativ früh einsetzenden Behandlung versehenen homogenen Betamimetikum/Cerclage-Kollektiven betrachtet werden (Tab. 2). Die Gestosen sind in der Tabelle nicht mehr aufgeführt, da in diesen Gruppen keine mehr zu verzeichnen sind. Betrachtet werden die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer und die Zahl der wachstumsretardierten Kinder (IUR) < 25. Perzentile nach *Hohenauer* sowie < 10. Perzentile nach BPE. Die Hypotrophie-Rate (< 10. Perzentile BPE) beträgt in der Betamimetikum/Cerclage-Gruppe von 1979 20,5 %, während in der von 1980 3 % weniger Hypotrophien zu verzeichnen sind. Hier wurde an 91,2 % der Risiko-Patientinnen das niedrig dosierte Magnesium (in Form von Feto-Longoral®) verabreicht. Der „Gewichtsgewinn“ geht jedoch nur über die 10er Perzentile hinaus, da unter der 25er Perzentile insgesamt keine prozentuale Veränderung im Vergleich zu 1979 stattgefunden hat. Die Schwangerschaftsdauer ist bei beiden Kollektiven nahezu identisch. Erheblich anders sind die Ergebnisse in der Betamimetika/Cerclage-Gruppe von 1981. Hier erhielten alle Risiko-Patientinnen (100 %) das niedrig dosierte Magnesium (Feto-Longoral®) und 72,1 % der Patientinnen zusätzlich hochdosiert Magnesium oral verabreicht (30—40 mval Mg/die). Auffallend ist nun in dieser Gruppe die geringe Rate an hypotrophen Kindern mit 8,8 % unter der 10er Perzentile. Sie liegt fast 2½ mal unter der von 1979. Wie die dazugehörige 25er Perzentile zeigt, hat mit 7 % weniger darunter befindlichen Geburtsgewichten auch eine echte Höherverschiebung von Geburtsgewichten in Richtung Durchschnittsbereich stattgefunden. Die Schwangerschaftsdauer von durchschnittlich

39,5 Wochen ist eine halbe Woche länger als in den anderen beiden Kollektiven.

Die durch die Magnesium-Therapie bewirkten Veränderungen, die sich auch bei den bisherigen Fällen zu Beginn des Jahres 1982 bestätigen, müssen eingehend diskutiert werden.

Diskussion

Aus den vorliegenden Ergebnissen werden folgende Schlüsse gezogen:

Anwendung von Betamimetika

Die Gestose-Entwicklung ist in einem großen Kollektiv, das wegen vorzeitiger Zervixreife oder Wehentätigkeit mit Betamimetika und Cerclage behandelt wurde, Null.

Dazu muß noch bemerkt werden, daß die endgültige Gestose-Einstufung bis vor Geburtsbeginn vorgenommen wurde, so daß verschleiende Einflüsse der bekannten Betamimetikum-Wirkung auf den Blutdruck entfallen.

Für den Erfolg scheint — gesehen am Cerclage/Tokolyse-Kollektiv — die relativ frühzeitige und kontinuierliche Behandlung mit Betamimetika von Bedeutung zu sein (siehe auch [287]).

Andere Autoren fanden zumindest einen starken Rückgang der Gestose-Frequenz in ihrem Cerclage-Kollektiv [225, 226] bzw. Cerclage/Tokolyse-Kollektiv [232, 271].

Wir stellten uns öfters die Frage, ob der zahlenmäßige Rückgang der EPH-Gestose mit der Zunahme der Tokolyse zufällig zusammentrafen. Beim Vergleich prädisponierender Faktoren zur Frühgeburt [67, 69, 102, 113, 146, 170, 281, 282] zur EPH-Gestose [92, 160, 220, 222, 223] und intrauterinen Retardierung [176, 191, 231] sowie zu Plazentareifungsstörungen [24] findet man auffällige Zusammenhänge dieser Faktoren untereinander. Belastende Faktoren sind neben anderen vor allen Dingen jugendliches Alter der Mutter sowie Erstgravidität [83, 134, 245, 246].

Um so interessanter erschienen die eingangs erwähnten Untersuchungen [126, 148, 150, 155, 228, 232, 247, 271], die über eine Zunahme hypotropher Feten in den Tokolyse-Kollektiven berichteten. Auch die vorliegenden Ergebnisse bestätigen eindeutig die höhere Zahl intrauteriner Mangelentwicklungen in allen 3 wegen vorzeitiger Zervixreife und Wehentätigkeit behandelten Kollektiven gegenüber den „Normal-Kollektiven“. In der Plazentamorphologie zeigte sich nach Tokolysebehandlungen ein gehäufteres

Auftreten von Plazentationsstörungen [24, 228, 229, 230, 234]. Bei Mangelkindern wurden in einem hohen Prozentsatz pathologische Plazenta-Veränderungen gefunden, die die placentare Ursache erkennen ließen [154, 199, 240]; auch Verringerung von Haftfläche und Gewicht sind von Bedeutung [72, 94, 260]. Es darf somit als erwiesen gelten, daß Abort- bzw. Frühgeburtsbestrebungen häufig von beginnender Plazentainsuffizienz bewirkt werden können. Auf die Definition von Jung [126, 128], die Frühgeburt als „Syndrom“ zu sehen, sei hierbei noch einmal hingewiesen.

Die Vorstellung, daß sich hinter vorzeitiger Zervixreife und latenter Wehentätigkeit infolge Plazentainsuffizienz auch potentielle Gestosen verbergen könnten, veranlaßte uns zu einem Gestose-Screening auf Blutdruckbasis [49, 52, 53]. Dabei zeigte sich bei zusammengefaßter Auswertung von mittlerem arteriellen Blutdruck (MAP-II-Wert) [44, 205], Roll over Test [90, 103, 138] und Gestose-Selektions-Test [53], daß bei ca. 50 % der Erstschwangeren und 30 % der Mehrschwangeren bereits ein auffälliges Blutdruckverhalten vorlag. Die späteren fetalen Retardierungen waren ausnahmslos in dem Patientinnen-Kollektiv mit dem positiven Blutdruckverhalten zu finden; insgesamt dort 32 %.

In der vorliegenden Auswertung beträgt die Rate der fetalen Retardierungen bei den Gestosen 36—40 %. Nach Betamimetika-Behandlung liegt der Anteil der hypotrophen Feten jedoch noch bei 20 %.

Wir möchten für die Anwendung von Betamimetika in den beschriebenen Risiko-Kollektiven folgende Schlüsse ziehen:

Es ist durch die Betamimetikum-Behandlung gelungen, die uteroplazentare Versorgung so zu verbessern, daß keine Gestose-Symptomatik mehr auftritt. Letztlich konnte sie jedoch nicht so verbessert werden, daß die Hypotrophie-Rate nur noch der eines „Normal-Kollektivs“ entsprechen würde. Daraus kann umgekehrt gefolgert werden, daß die eingeschränkte uteroplazentare Perfusion die primäre Ursache schwangerschaftsbedingter Hypertonien bzw. Gestosen ist.

Folgende verbessernde Einflüsse Betarezeptoren stimulierender Substanzen auf die uteroplazentare Durchblutung und Versorgung des Feten sind bekannt oder werden diskutiert (Übersichten

bei Jung [128, 130], Weidinger [275, 276], Oddoy [203, 204]):

1. Durch die Erhöhung des uterinen Blutflusses durch die betamimetische Steigerung des Herzminutenvolumens und die Senkung des peripheren Widerstandes durch die betamimetische Vasodilatation (Bedeutung siehe Künzel und Wulf [161, 288]); bestätigt durch Radioisotopen-Durchströmungsmessungen über der Plazenta [68, 122, 175, 192, 257] sowie Impedanz-plethysmographische Messung [239] und uteroplazentare „flow“-Messungen im Tierversuch [31, 70, 73, 97, 172, 202, 273] sowie durch in vitro Perfusion der Plazenta [131]. Das Ausmaß der erzielten Durchflußerhöhung hängt dabei vom vorbestehenden Kontraktionszustand des vaskulären Bettes ab (im Tierversuch siehe [8, 73, 202, 255]).
2. Durch die betamimetische Senkung des Grundtonus der Uterusmuskulatur [125, 129, 130, 149] und der folgenden Senkung des Amnioninnendruckes [161, 288] ist die zusätzliche Senkung des uteroplazentaren Strömungswiderstandes möglich. Dies kann bei ungünstigem Plazentasitz, reduzierter Fläche und Uteruskontraktionen von zusätzlicher Bedeutung sein.
3. Durch die Erhöhung des intravasalen, zirkulierenden Volumens infolge der Betamimetika-bedingten Hydrämie [54, 98] nach Wasser-Retention [156].
4. Durch die Verbesserung der rheologischen Eigenschaften des Blutes durch die Betamimetika-bedingte Beeinflussung der Viskosität und Erythrozytenverformbarkeit [105, 106].
5. Durch die günstigere O₂-Versorgung von Fet und Plazenta, einmal über die erhöhte uteroplazentare Perfusion (s. oben), zum anderen über die Betamimetika-bedingte Steigerung der Arterialisierung des Blutes (O₂-Partialdruck) [50, 189, 190, 266].
6. Durch die Erhöhung des Substratangebotes an Fet und Plazenta über die Kreislaufverbesserung sowie die Betamimetika-bedingten Stoffwechseleffekte [50, 54, 140, 197, 250, 265, 266, 275, 280]; von Bedeutung die Erhöhung des Glukose-Angebotes an den Feten [22, 42, 89, 174]; von der Ausgangssituation abhängig die Beeinflussung der endokrinen fetoplazentaren Leistung [50, 57, 130, 169].

Die beschriebenen Effekte ließen die Betamimetika teilweise auch zur kausalen Gestose-Therapie werden [51, 122, 217, 221, 267].

Von bekannter Bedeutung für die Verbesserung der Situation (uteroplazentare Perfusion) sind Bettruhe und Krankschreibung, d. h. ganz allgemein die Wegnahme von Stressoren (Bedeutung der Kontrolle der neurovegetativen Übererregbarkeit durch Rheobasemessung nach Jung [78, 79, 127, 128, 159]). Dabei konnten unter tokolytischer Therapie sowohl Normalisierungen der Rheobase als auch gleichbleibendes Tiefverhalten gemessen werden [62, 127, 238].

Wir vermuten, daß in den Fällen, wo es nicht gelang, die neurovegetative Übererregbarkeit nach tokolytischer Behandlung zu mindern, ein signifikanter Magnesiummangel fortbestanden hat. Bei den erfolgreicherer Fällen könnte ein nicht so schwerer Magnesiummangel vorgelegen haben, der durch die Betamimetika-Behandlung und die damit verbundenen Maßnahmen am vollständigen „Umkippen“ gehindert wurde. Dazu diskutieren wir:

- a) Die vermehrte Mg-Retention durch die Betamimetika-bewirkte Diurese-Minderung,
- b) die erhöhte Resorption von Mg aus dem Darm unter Betamimetika-Stimulation,
- c) den „Shift“ von Magnesium in die Zellen, ähnlich wie bei Kalium unter Betamimetika [50, 54],
- d) den reduzierten Verbrauch von Magnesium durch den Wegfall von Stressoren (z. B. durch die Bettruhe).

Anwendung von Magnesium

Die adjuvante Gabe von Magnesium zur Tokolyse führten wir zum Zweck der Kardioprotektion ein, d. h. die Betamimetikum-bedingte Überladung des Myokards mit Calcium [171, 219] soll durch Magnesium verhindert werden (*Weidinger* [277]). Die Dosiserhöhung von Magnesium zu Beginn von 1981 führte zu den Beobachtungen, die der vorliegenden Arbeit zugrundeliegen.

Dabei war nach den bisherigen Erfahrungen mit der Tokolyse in den Risiko-Kollektiven die utero-plazentare Versorgung des Feten nur begrenzt besserbar, wie die erhöhte Zahl der hypotrophen Feten beweist (siehe oben). Eine signifikante Verbesserung fetalen Wachstums war jedoch mit der höher dosierten adjuvanten Magnesium-Therapie zu verzeichnen. Dabei wäre bei dem vorgestellten Risiko-Kollektiv für Plazenta-Insuffizienz bei der durchschnittlich verlängerten Tragzeit von einer halben Woche eher eine Verschlechterung der Tragzeit-Gewichts-Verhältnisse mit prozentualer

Zunahme der hypotrophen Feten zu erwarten gewesen. Genau das Gegenteil ist jedoch der Fall. Die Zahl der hypotrophen Kinder entspricht mit 8,8 % genau der des „Normal“-Kollektivs. Eine weitere Reduzierung von Mangelkindern unter Magnesium-Therapie zeichnet sich auch gegenwärtig ab. Dabei haben wir auch den Eindruck, daß die erforderlichen Cerclage-Operationen abgenommen haben. Wir halten dieses Ergebnis in Anbetracht der Bemühungen um das Früh/Mangel-Kind [117, 231] für sehr beachtenswert.

Über Ergebnisse etwas ähnlicher Art wurde von *Kuti* und *Balazs* [164] berichtet. Die Autoren fanden in einer experimentellen epidemiologischen Studie mit unterschiedlich hoher Magnesiumumgebung an die Mutter eine signifikante Senkung der Häufigkeit von Spontanaborten und Frühgeburten. Dies war der Fall, wenn pro Schwangerschaft eine applizierte Dosis von insgesamt 150 g Magnesium-Zitrat überschritten wurde. Die Autoren vermuteten, daß die Höherverschiebung der Geburtsgewichte nicht nur durch die Verlängerung der Tragzeit zustande kommen müsse.

Eine Erklärung für die Beobachtungen gibt es bisher nicht. Wir möchten das erstmalig versuchen:

Es erscheint wenig wahrscheinlich, daß die „akute“ pharmakologische Wirkung von Magnesium mit Herabsetzung der muskulären Erregbarkeit und ganglienblockierenden Wirkung (Membranstabilisation), die in hoher Dosierung eine Gefäßdilatation und Uterustoniusminderung zur Folge hat [4, 71, 241], gegenüber der Betamimetika-bedingten Veränderung der Situation noch wesentlich zur Verbesserung der utero-plazentaren Perfusion beitragen könnte (siehe auch [58, 252]).

Vielmehr scheint sich ein „Langzeit-Effekt“ zu etablieren, der unserer Meinung nach auf der Wiederherstellung einer Normomagnesiämie beruht, die den durch einen Magnesiummangel gestörten Metabolismus, besonders den der Plazenta, wieder verbessert. Wie die geringere Zahl an hypotrophen Feten nach adjuvanter Magnesium-Gabe beweist, müssen dabei das plazentare Wachstum und die Stoffwechsel- sowie Transportvorgänge positiv beeinflusst worden sein. Die verbesserten materno-fetalen Austauschvorgänge führten dabei auch zu der erstmals in diesem Risiko-Kollektiv deutlich erzielten verlängerten Tragzeit. Über erfolgreiche Wehenhemmung mit Magnesium berichteten auch andere Autoren [39, 251, 253].

Die Plazenta ist bekanntlich ein enzymatisch hochaktives Organ mit regem Proteinstoffwechsel [26], passiven und aktiven Transportfunktionen [14, 15] sowie aktiven Zelleistungen (endokrine Funktion). Limitierende Faktoren dieser Zelleistungen sind der molekulare Sauerstoff [104] sowie die Redoxpotenziale der energieübertragenden Enzymsysteme [288]. Vom Magnesium (zweithäufigstes intrazelluläres Kation) ist mittlerweile bekannt, daß es nachweislich als Enzymaktivator von etwa 300 durch Mg^{++} aktivierbaren Enzymen fungiert. Es ist neben den Wirkungen auf Enzyme, Substrate und Zellstrukturen, an Kohlenhydrat-, Lipid-, Nukleinsäure- und Protein-Stoffwechsel sowie an den Energieerzeugenden (Glykolyse, oxydative Phosphorylierung) und Energie-verbrauchenden Reaktionen (aktiver Transport, Muskelkontraktion) in der Zelle beteiligt (Günther [100]). Die ATP umsetzenden Fermente benötigen Magnesium für ihre Aktivität, wobei das eigentliche Substrat ein ATP- Mg^{++} -Komplex darstellt [37]. Auf die zentrale Bedeutung von ATP im Stoffwechsel („pool“ für chemische Energie) und ATP-asen für den Energie-abhängigen Membrantransport sei hierbei hingewiesen (schätzungsweise werden im menschlichen Organismus täglich ca. 70 kg ATP produziert und gespalten). Magnesium hat also drei wichtige Funktionen:

1. es aktiviert ca. 300 Enzyme,
2. es reguliert die Membranpermeabilität,
3. es reguliert die Proteinsynthese [100].

Die Bedeutung von Magnesium wurde bisher unterschätzt [243]. So wird z. B. in einer umfassenden Studie über fetale Malnutrition Magnesium gar nicht erwähnt [55]. Vom Bedarf her ist Magnesium mehr als ein Spurenelement [80, 141]. Die bisherige Meinung, daß mit der Nahrung immer ausreichend Magnesium aufgenommen wird, scheint nicht mehr zu stimmen [182, 243]. Unsachverstand bei der Düngung und Magnesium-Verarmung der Böden haben dazu beigetragen [80, 141].

Der Magnesium-Bedarf ist gesteigert im Wachstum, während Reparaturvorgängen, Streß, Diätimbilanzen und durch Umweltfaktoren. Schwangere und Adoleszente haben einen erhöhten Bedarf an Magnesium (ausführliche Zusammenstellung bei Seelig [243]). Osmotische und saluretische Diurese bewirken Magnesium-Verlust [115, 184], Triamteren nicht [193]. Bei Magnesium-Mangel wird der Protein-, Energie- und Membranstoffwechsel nachhaltig gestört. Es resultieren die verschiedensten klinischen Syn-

drome (ausführliche Übersichten bei Fischer [80] und Helbig [108]). Magnesium-Mangel wird beobachtet bei Herzerkrankungen, Hypertonie, Lebererkrankungen [80, 114], Alkoholismus [82] und Diabetes mellitus (Ketoazidose, osmotische Diurese), (Paschen [10, 207]). Streß und Magnesium-Mangel stehen beim Menschen [36, 121] und beim Tierversuch (Classen [48], Ising und Günther [121]) im engen Zusammenhang. Briese [33] fand bei Mäuse-Feten vermehrt Resorptionen, Retardierungen sowie Zwergwuchs nach Straßenlärm-Beschallung der Muttertiere. Genetische Faktoren spielen eine Rolle für den Mg-Metabolismus (Zwillingsstudien etc. [109]).

Der Magnesium-Stoffwechsel in der Schwangerschaft ist wenig untersucht worden. Zu einem „Mangel“ sind bisher bekannt (Übersicht bei Hurley [119]):

1. Es bestehen rassische und geographische Unterschiede bei Messungen des Mg-Blutspiegels bei den Schwangeren.
2. Der Bedarf des wachsenden Feten ist sehr groß. Die Differenz zwischen Nabelarterie und -vene ist signifikant [11]. Die Spiegel im Fruchtwasser sind niedrig als Zeichen der Ausschöpfung durch den Feten [200].
3. Magnesium-Mangelernährung führte im Tierversuch zu häufigen Fruchttoden, Mißbildungen oder niedrigen Geburtsgewichten. Die Protein-Konzentrationen der Feten waren signifikant erniedrigt; es bestanden Ödeme. Magnesium-mangelernährte, werfende Ratten zeigten abnorme Uteruskontraktionen sowie längere Geburtszeiten. Post partum lag der Hydroxyprolin-Gehalt des Uterus signifikant höher (veränderte Kollagenase-Aktivität).

Es soll noch erwähnt werden, daß andere Metalle, wie das für die Enzymsysteme der Plazenta toxische Cadmium [261] sowie Blei vermehrt zu Wachstumsretardierungen von Ratten-Feten führten, die jedoch durch Zink-Gabe verhindert werden konnten [2, 63]. Magnesium wurde nicht geprüft.

Zusammenfassend glauben wir sagen zu können, daß die beschriebenen Zusammenhänge Indizien für die Bedeutung eines Magnesium-Mangels bei Abort- bzw. Frühgeburtsbestrebungen und plazentarer Insuffizienz enthalten. Als Beweis dafür kann die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Senkung der fetalen Hypotrophie-Rate nach Magnesium-Substitution gelten.

Die Bedeutung des Magnesium-Mangels für die utero-plazentare Insuffizienz und EPH-Gestose

Ausgesprochene Magnesium-Mangelsyndrome sind nach *Holtmeier* [114, 116] eine zerebrale Form mit Nervosität und Hyperreflexie, eine vaskulär-stenokardische Form mit Tachykardie, eine muskulär-tetanische Form mit Wadenkrämpfen bis zur Tetanie und eine viszerale Form, zu der Magen-Darm-Krämpfe, Durchfälle und „Uterus-spasmen“ gezählt werden. Diese Symptome könnten bei näherer Betrachtung auch für eine Präeklampsie gelten.

Seit vielen Jahren wird mancherorts die Applikation von Magnesiumsalzen als wesentlicher Eckpfeiler in der Therapie akut behandlungsbedürftiger Gestosen angesehen [5, 43, 56, 152, 166, 208, 213, 241, 262, 293]. Die Wirksamkeit wird dabei hauptsächlich in dem akuten pharmakologischen Effekt von Magnesium gesehen: Anhebung der Reizschwelle an der Membran, dadurch Dämpfung der neurovegetativen Erregbarkeit bis zur Sedierung [43, 58, 213]; geringe Senkung des Blutdruckes [241]; günstige Beeinflussung der utero-plazentaren Perfusion [58, 213, 241].

Da bei EPH-Gestosen häufiger erniedrigte Magnesium-Serumspiegel gemessen wurden [4, 152], vermuten die Autoren einen ursächlichen Zusammenhang mit der Gestose [4, 152]. Doch müssen momentan verminderte Serumspiegel nicht unbedingt gleichbedeutend mit der Zellverarmung des Organismus an Magnesium sein. Sie könnten beispielsweise bei der EPH-Gestose durch einen sekundären Effekt, respektive Katecholamin-induzierten Effekt [216, 291], im Serum erniedrigt sein. Der Beweis ist wahrscheinlich mit den Serumspiegeln allein kaum zu führen.

Die Theorie einer plazentaren Durchblutungsinsuffizienz als Ursache der Gestose rückt, gestützt durch tierexperimentelle Untersuchungen, immer mehr in den Vordergrund (ausführliche Übersicht bei *Friedberg* [87]). Alles spräche für ein multifaktorielles Geschehen, so daß die Suche nach einer einzigen, die Gestosen auslösenden Ursache wenig sinnvoll erscheint.

Trotzdem möchten wir aufgrund unserer Ergebnisse sowie der bereits beschriebenen Zusammenhänge von einer ursächlichen Bedeutung eines relativen Magnesium-Mangels bei der Entstehung einer Gestose sprechen, wobei die stoffwechselbedingte plazentare Insuffizienz einen wesentlichen Schritt dazu darstellt.

Dazu möchten wir ein erstes, hypothetisches Schema zur Rolle sekundären Magnesium-Man-

gels bei der Entstehung von utero-plazentarer Insuffizienz, Gestose und fetaler Hypotrophie geben (Abb. 1).

In der Schwangerschaft kommt es zum sekundären Magnesium-Mangel, wenn der Verbrauch durch Wachstum und Stoffwechsel des Feten sowie durch die Stoffwechsel-hochaktive Plazenta bei „marginaler“ Magnesium-Aufnahme durch die Mutter zu deren Verarmung von Magnesium in den Zellen führt. Unterstützt wird der Magnesium-Verlust durch Streß [36, 120, 121]. Erschwerend wirkt sich ein bereits bestehender primärer Magnesium-Mangel aus, z. B. bei Diabetes mellitus [10, 207], Nierenerkrankungen [80, 114], im adoleszenten Alter [243], bei Fehlernährung [114], möglicherweise bei präexistenter Hypertonie [80], nach Gaben einiger Sali-diuretika [80, 115, 193].

Es resultiert eine Magnesium-Imbalance an und in den Zellen, die u. a. bei der glatten Gefäßmuskulatur zur Beeinträchtigung der Mg^{++} -abhängigen ATP-asen und deren Regulationsvermögen für den Ca^{++} -Flux führt. Erhöhung des basalen Tonus (auch über die gleichsam betroffene autonome Innervation [198]) und Steigerung der Reaktivität der Gefäße gegenüber endogenen pressorischen Substanzen sind die Folge [3, 198]. Es kommt zur allgemeinen Vasokonstriktion, deren zentrale Bedeutung für den Gestose-Verlauf anerkannt ist [1, 9, 41, 137, 279].

Eine daneben sich entwickelnde adjuvante Störung resultiert aus den Stoffwechsel-Effekten des Magnesium-Mangels (Bedeutung des Magnesiums für die Aktivierung von ca. 300 Enzymen und den Protein- sowie Energie-Stoffwechsel, siehe oben). Auch bei vorrangiger Versorgung von Fet und Plazenta mit Magnesium [4, 11] wird schließlich der Bedarf durch mangelhaften Nachschub von der „Magnesium-verarmten“ Mutter unterschritten. Dies muß zu Aufbaubeeinträchtigungen des Feten und zu Aufbau-, Entwicklungs- und Funktionsstörungen der enzymatisch hochaktiven Plazenta führen; letztlich muß es zusammen mit der Vasokonstriktion zur chronischen Plazenta-Insuffizienz kommen. Den klinischen Beweis dafür liefern die vorliegenden Ergebnisse: Durch wehenhemmende Behandlung kam es in den beschriebenen Risiko-Kollektiven für Plazenta-Insuffizienz zur signifikant höheren Zahl an wachstumsretardierten Neugeborenen gegenüber dem „Normal“-Kollektiv an Patienten. In dem Risiko-Kollektiv mit durchgeführter adjuvanter Magnesium-Behandlung entsprach jedoch die Zahl der Retar-

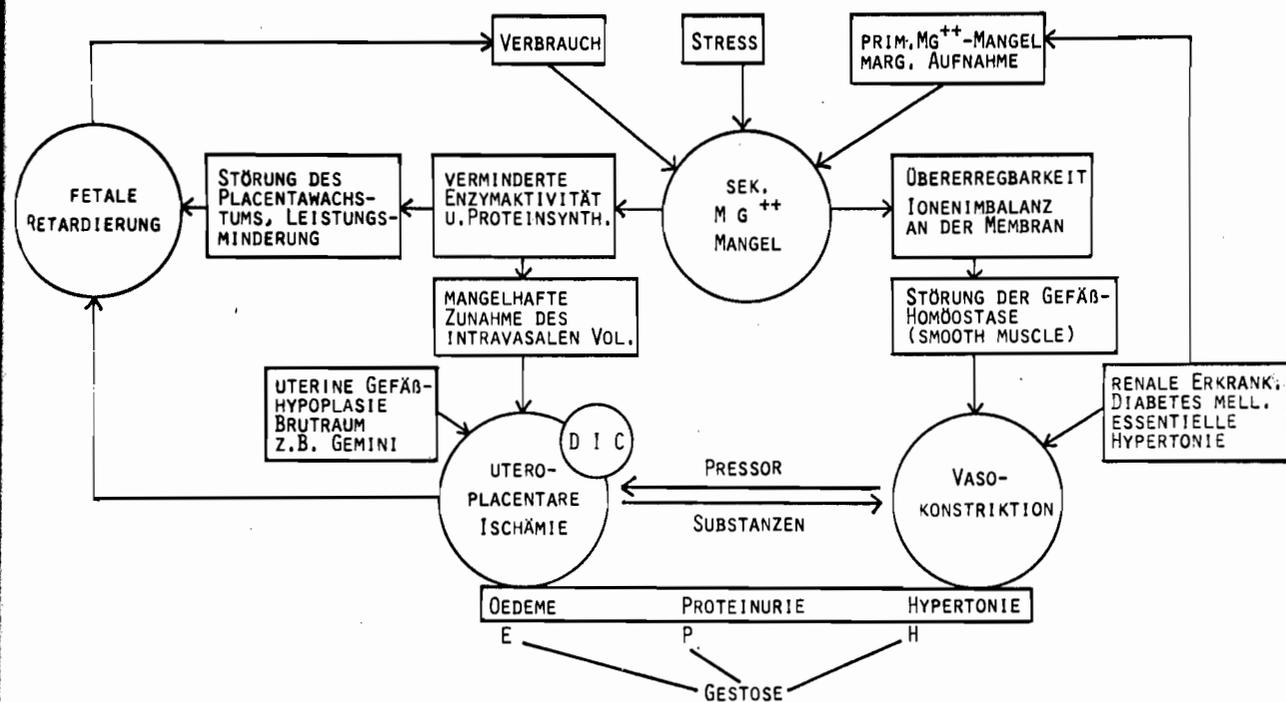


Abb. 1: Schema zur Rolle relativen Magnesium-Mangels bei der Entstehung von utero-plazentarer Insuffizienz, Gestose und fetaler Hypotrophie.

dierungen der des „Normal“-Kollektives (die Rate der EPH-Gestosen betrug 0). Dies kann nur durch die „echte“ Verbesserung des utero-plazentaren Kreislaufes und den materno-plazento-fetalen Metabolismus durch Magnesium (bei erzielter Normomagnesiämie) erklärt werden. Umgekehrt kann daraus gefolgert werden, daß bei den Risiko-Kollektiven für Plazenta-Insuffizienz ein dafür ursächlicher Magnesium-Mangel bestanden hat. Die Bedeutung der plazentaren Insuffizienz für die Gestose-Entwicklung ist anerkannt [20, 163, 180, 220, 222, 231].

Es darf angenommen werden, daß die sekundäre „Magnesium-Verarmung“ der Mutter eine Beeinträchtigung der für die physiologische Expansion des zirkulierenden Plasmavolumens in der Schwangerschaft erforderlichen vermehrten Produktion von Proteinen [86, 161] zur Folge hat (im Tierversuch Anstieg des Plasmavolumens bis Schwangerschaftsende [201]). Magnesium-Mangel führt zur Abnahme der Protein-Konzentration im Serum, besonders bei den Gammaglobulinen (Günther in: [277]). Da bei Präeklampsien signifikante Verringerungen sowohl der Albumine [84, 187, 256] als auch von Gammaglobulinen [187, 289] bzw. von IgG [256] gefunden wurden, bestehen Zusammenhänge. Allerdings muß noch der selektive renale Verlust durch Proteinurie in Betracht gezogen werden [87, 107]. Auch ist der Proteingehalt der Ödeme bei Toxämie erhöht [84]. Die Verringerung oder nicht

ausreichende Zunahme der Plasmaproteine sind mit dem bei der Gestose bekannten verringerten intravasalen Volumen [6, 9, 95, 96, 249] in Einklang zu bringen. Soffronoff [249] fand die gemessenen Hypovolämien zu den Schweregraden der Gestosen (Einteilung nach dem „American Committee on Maternal Welfare“-Schema) und zum Ausmaß der utero-plazentaren Insuffizienz (E₃, OCT, „outcome“) korreliert. Umgekehrt konnten Präeklampsien erfolgreich mit hyperonkotischer Hämodilution behandelt werden [244]; Tiermodell [237]. Auch hatten die Feten Magnesium-behandelter präeklampsischer Patienten signifikant höhere Albuminkonzentrationen in der Umbilicalarterie als die Kontrollen [56].

Vasokonstriktion, vermindertes intravasales Volumen sowie infolge von Dysproteinämie und Hämokonzentration [118] gestörte Fließeigenschaften des Blutes [105, 110, 118] führen zur generellen Mikrozirkulationsstörung und damit auch zur utero-plazentaren Ischämie. Die bereits vom Stoffwechsel her beeinträchtigte Plazentaleistung wird zusätzlich schwer belastet. Um ihre Versorgung und die des Feten zu gewährleisten, setzt jetzt die fetoplazentare Einheit nach Art eines „Goldblatt“-Mechanismus vermehrt pressorische Substanzen (beschrieben [41, 87], Katecholamine [292], Angiotensin II [258, 264], Renin [12], im Tierversuch Renin [136]) in den mütterlichen Kreislauf frei. Diese verstärken

jedoch zusätzlich die vorbestehende Vasokonstriktion (siehe oben). Ein Circulus vitiosus entsteht. Dabei muß in Erwägung gezogen werden, daß Katecholamine an den Wirkungen des Mg-Mangels beteiligt sind [100]. Die Stimulierung der cAMP durch die Katecholamine würde sich auch auf die Prostaglandine auswirken [274]. Die Änderungen der relativen Prostaglandin (Prostacyclin [32, 290])-Konzentrationen sollen am Pressormechanismus [35, 74] bzw. an der Regelung des uteroplazentaren Blutflusses [32, 47, 61, 135, 142, 188, 268] beteiligt sein. Kreislaufwirksame Faktoren — bei essentieller Hypertonie [93], Adipositas [99], Untergewicht [194, 195], chronischen Gefäßerkrankungen z. B. bei chronischen Nephropathien [272, 285], Diabetes mellitus [144, 145], Gefäßhypoplasie bei jungen Erstschwangeren (diese stellen das Hauptkontingent der EPH-Gestosen [85, 87, 92]) — und besondere, durch die Schwangerschaft kreislaufwirksame Faktoren — Durchblutungsstörung durch überdehnte Uteruswand z. B. bei Gemini, Hydramnion, Blasenmole [87, 278] — vermögen den Ablauf noch zu verstärken. Es kommt zur mehr oder weniger ausgeprägten Hypertonie.

Die renale Ischämie führt zur glomerulären Schädigung mit Proteinurie (in ca. $\frac{1}{3}$ der Fälle [81]). Der renale, je nach Schwere der Erkrankung selektive Verlust an Plasmaproteinen [87, 107] trägt zu dem stoffwechselbedingten Defizit (siehe oben) zusätzlich bei. Hypoproteinämie (und Dysproteinämie) und folglich Reduzierung intravasalen Volumens (durch Erniedrigung des kolloidosmotischen Druckes [84]) verstärken zusätzlich die beschriebene allgemeine Mikrozirkulationsstörung. Da ein Teil des Serum-Magnesiums an die Albumine gebunden ist [100], könnte theoretisch mit deren Verlust auch ein weiterer Verlust an Magnesium erfolgen. Dies könnte den bekannt schwereren Verlauf einer Gestose mit Proteinurie [196, 206] zusätzlich mit beeinflussen. Vorbestehende Nephropathien [81, 87, 107, 209] vermögen den Ablauf insgesamt zu verstärken. Hypoproteinämie, Rückgang des Glomerulumfiltrates [76] mit Natrium-Retention sowie hypoxische Schäden von Kapillarendothelien führen zum Auftreten relevanter Ödeme [87].

Die generalisierten Mikrozirkulationsstörungen führen zu Stase und disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) [7, 60, 143, 177, 179, 212, 263, 283] in den verschiedensten Organen. Je nach Schwere der Gefäßschädigung treten in der Plazenta hämorrhagische Infarkte auf [87]. Es erscheint einleuchtend, wenn das noch funk-

tionsfähige Restgewebe durch Freisetzung von pressorischen Substanzen die Versorgung zu verbessern anstrebt. Damit wird der beschriebene Pathomechanismus zusätzlich angetrieben. Weitere Symptome von seiten des Gesamtorganismus bei der Gestose erklären sich aus den von der Mikrozirkulationsstörung noch geschädigten Organen (Übersicht bei *Friedberg* [87]); bei schwerem Verlauf z. B. der Leber [139, 284].

Die schwerste Form der EPH-Gestose stellt schließlich die Eklampsie dar, die nach heutiger Meinung auf den Vasospasmus der Gehirngefäße zurückzuführen ist [87]. Die Symptome wären auch mit einem schweren Magnesium-Mangelsyndrom, wie von *Holtmeier* [114, 116] beschrieben, in Einklang zu bringen.

Auf die anderen, bei der EPH-Gestose noch Einfluß nehmenden Faktoren, wie z. B. „intrinsic“-Faktoren [16], familiäre Disposition [87], immunologische Faktoren [101, 153, 183, 242, 151] und sozio-ökonomische Faktoren [87] sollte an anderer Stelle näher eingegangen werden. Ebenso auf die Definitionsprobleme [87] oder Schweregrad-Einteilungen [224] der Gestose.

Dem Histologen bietet die Gestose-Plazenta das Bild eines mangelhaft durchbluteten Organs mit Trophoblastproliferation auf der fetalen Seite, die zur Stärke des klinischen Erscheinungsbildes meßbar korreliert ist (*Becker* in: [133]). Ein häufiger Befund ist entweder eine ausgeprägte Reifungsretardierung, die meist mit einer Kollagenisierung des Stroma einhergeht bzw. einer vermehrten intervillösen Fibrinablagerung und Zottenzuspitzennekrosen, oder eine Trophoblastzell-Hypertrophie und vorzeitige Ausreifung mit charakteristischen, sehr langen, dünnen Zotten [23, 24, 286]. *Becker* [20] reiht dabei die EPH-Gestose unter die Inkompatibilitäts-Erkrankungen (Stoffwechsel-Inkompatibilität) ein. Häufigste Befunde sind in der genannten Reihenfolge: Trophoblast-Proliferation, Verödungsherde, Angiose, Kalk, Maturitas retardata oder praecox. Dabei erregen die Kalkablagerungen in der Plazenta im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit besonderes Interesse. *Becker* [20] und *Brandt* [27, 28] sehen die Calcium-Ausfällung durch Protein-stoffwechselstörungen bewirkt. Diese Theorie würde mit dem Konzept dieser Arbeit, daß Magnesium als Calcium-antagonistisches Ion die durch pathologische Calciumüberladung (verursacht durch Magnesium-Mangel) beeinträchtigten Vorgänge im Organismus wieder normalisiert, übereinstimmen.

Bei der Untersuchung von 3800 Plazenten im Rahmen der DFG-Studie „Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung“ [83] konnten in 33 bis 40 % placentare Verkalkungen gefunden werden, gehäuft bei den Plazenten junger Mütter [40,2 %] und Erstgebärenden [27]. Auch die Untersuchungen von Stein [254] anhand von 6 verschiedenen Verkalkungstypen der Plazenta sind von Bedeutung. Der Autor fand umso mehr Kalk in der Plazenta, je jünger die Mutter war, je weniger Geburten vorausgegangen waren, je größer das Geburtsgewicht des Kindes war, je größer Alkoholismus sowie Nikotinabusus der Mutter waren, je häufiger und je schwerer Ödeme nachgewiesen wurden. Beim Dysmaturitätstyp der Plazenta [248, 269], der u. a. von Infarkten, Zottenstromafibrose und Mikrofibrinablagerungen geprägt ist, kann die Hydroxyprolinbestimmung der Stammzotten zur Diagnose einer Plazenta-Insuffizienz mit herangezogen werden. Hierzu ist interessant, daß bei pathologischer Schwangerschaft (EPH-Gestose, intrauterine Retardierung) signifikant höhere Hydroxyprolin-Konzentrationen im Fruchtwasser gemessen wurden [88].

Dazu ist zu bemerken, daß bei Mg-Mangel Stoffwechseleränderungen bekannt sind, die eine Calcium-stimulierte Fibrozytentätigkeit mit Neusynthese von Kollagen zeigten, was an einer Zunahme des Hydroxyprolin-Gehaltes feststellbar war [100]. *Kozlowski* [157] fand in den Plazenten von EPH-Gestosefällen eine signifikante Verminderung der ATP-ase-Aktivität. *Kuhnert* [162] untersuchte bei Präeklampsie die Aktivität der Na/K- und Mg-ATP-ase in der Plazenta sowie den mütterlichen und fetalen Erythrozyten und fand weniger Aktivität. Eine Störung des aktiven Salztransportes in den fetalen Erythrozyten wurde zusammen mit der Präeklampsie diskutiert. Umgekehrt fand *Fehlinger* [77] bei Mg-behandelten Tetanikern höhere ATP-Konzentrationen in den Erythrozyten gegenüber unbehandelten Patienten. Nicht zuletzt unterstützen die vorliegenden Ergebnisse die Bedeutung des Magnesiums für den Stoffwechsel.

Folgende Untersuchungen sollen noch beschrieben sein, da sie wichtige Zusammenhänge oder Teilmechanismen für den vorgestellten Pathomechanismus zur Entstehung der EPH-Gestose darstellen und diesen unterstützen:

Die EPH-Gestose ist nicht, wie vielfach angenommen [241], eine typische Erkrankung des Menschen. Sie wurde auch spontan auftretend bei Affen beobachtet; ein Gorilla wurde durch *F. Zupan* erfolgreich mit Magnesium-Sulfat

behandelt [13]. Die Weidetetanie des Wiederkäuers konnte eindeutig auf Magnesium-Mangel zurückgeführt werden; dabei fand man auch eine verstärkte Katecholaminfreisetzung [236]. Messungen der Katecholamine und ihrer Metaboliten im Fruchtwasser des Menschen zeigten ein Ansteigen vom II. zum III.: Trimenon [64, 210]; sie waren bei intrauteriner Retardierung signifikant erhöht [65, 167], auch bei mütterlichem Rauchen [66, 215]. Plasma von Mutter und Kind von EPH-Gestosen erhöhte bei Perfusion die Vasomotilität der Umbilicalarterie und bestätigte damit den Gehalt von Humoralpressoren in beiden Kreisläufen [186]. Die Enzyme des Katecholaminstoffwechsels (COMT etc.) wurden bei Schwangeren auch im Myometrium und Endometrium nachgewiesen [111]. Die Aktivität der Katechol-O-Methyltransferase (COMT benötigt Mg) war in den Erythrozyten bei schwangerschaftsbedingter Hypertonie erhöht [17, 18]. *Baehler* [12] beobachtete eine Toxämie bei Bauchhöhlenschwangerschaft mit erhöhten Renin- und Aldosteron-Spiegeln, die demzufolge Plazenta-entstammt sein mußten. *Puffer* [214] entwickelte einen Bioassay an einer Mäuse-Arteriole. Der Vasoaktiv-Index war bei Seren von Präeklampsien eindeutig zur Schwere und Dauer der Erkrankung korreliert. Der Effekt war maskiert oder verschwunden bei Testung der Seren der MgSO₄-behandelten Präeklampsien.

Zusammenfassend glauben wir, für die EPH-Gestose sagen zu können, daß die Vielfalt der Abläufe nicht gegen die Reduzierung des Geschehens auf einen wesentlichen ursächlichen Faktor, den sekundären Magnesium-Mangel spräche, da dieser abhängig von Ausgangslage, Zufuhr und fortlaufendem Verbrauch von Magnesium durch die Schwangerschaft sowie durch gleichzeitige ungünstige Dispositionen oder interkurrente Ereignisse jederzeit relevant werden kann.

Wir möchten den ursächlichen Pathomechanismus der EPH-Gestose kurz so formulieren: Magnesium-mangelbedingte Veränderungen des Stoffwechsels (ATP/Protein) erhöhen die Reagibilität der Gefäße, die in der normalen Schwangerschaft herabgesetzt ist. Die folglich, durch „intrinsic“-und praedisponierende Faktoren modulierte Vasokonstriktion sowie die reduzierte Expansion des Protein-Volumens sind die wesentlichen Anfänge im Pathomechanismus zur EPH-Gestose (*Conradt und Weidinger* 1982).

Daraus ergeben sich Sinn und Zweck einer ausreichenden Magnesium-Zufuhr in der

Schwangerschaft. Hierzu sollten unbedingt weitere Untersuchungen erfolgen.

Nach den bisherigen Ausführungen muß betont werden, daß der sekundäre Magnesium-Mangel nicht schlagartig eintreten und sich bei verstärkenden Faktoren in einer Spätgestose äußern muß. Vielmehr scheint er schon zu frühen Zeitpunkten in der Schwangerschaft placentare Störungen bewirken zu können, die sich dann in Abortbestrebungen, vorzeitiger Zervixreife bzw. Wehen oder später in fetaler Retardierung äußern können. Doch sind diese Entwicklungen nicht obligat, da die Plazenta über hervorragende Kompensationsmechanismen verfügt (siehe *Becker, Schiebler und Kubli* [20]). Erkennung der Symptome und adäquate Behandlung vermag ein Fortschreiten zur Früh-/Mangelgeburt oder evtl. zur EPH-Gestose zu verhindern (Abb. 2).

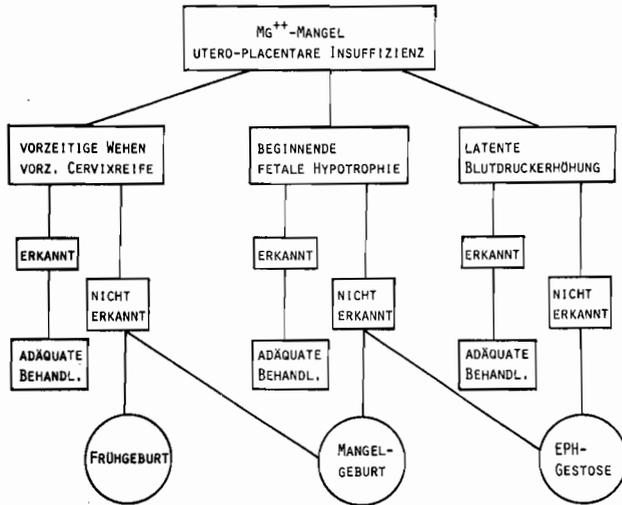


Abb. 2: Schema zur zeitlich unterschiedlichen Relevanz von Magnesium-Mangel bzw. utero-placentarer Insuffizienz.

Schmierblutungen im I./II. Trimenon, vorzeitige Zervixreife und häufiger Kontraktionszustand im II. Trimenon sind wichtige Zeichen. Die Rheobasennmessung nach *Jung* [126, 127, 128, 129] ist sicher hilfreich, um von der neuromuskulären Seite her die Magnesium-Mangelsituation frühzeitig erkennen zu können. Auch können im II. Trimenon bereits diastolischer Blutdruck und Provokationsmethoden des Blutdruckes (ROT, GST [49, 52, 53]) den Kontraktionszustand des vaskulären Systems erkennen lassen (siehe oben).

Die zentrale Bedeutung der placentaren Insuffizienz für die anscheinend unterschiedlichen Symptome soll noch an folgenden Untersuchungen verdeutlicht werden: *Arias* [6] und *Soffro-*

noff [249] fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen Hypertonie, fetaler Hypotrophie und reduziertem Plasmavolumen (*Evans* blue-Technik). *Abitbol* [1] versuchte bei schwangeren Hunden durch Kompression der abdominalen Aorta Toxämien zu erzeugen; fast die Hälfte der Hunde fiel wegen vorzeitiger Wehen und anderer Komplikationen aus. Weitere umfangreiche Zusammenhänge wurden bereits eingangs erwähnt.

Dabei muß die vorzeitige Zervixreife nicht Folge einer Wehentätigkeit sondern kann auch ohne diese Folge lokaler Umwandlungsprozesse in der Zervix sein (Übersicht bei *Lamberti* [168] und *Beier* [21]). Der Mechanismus der Zervixreifung geht durch Veränderungen der Fibroblasten-Aktivität [19] mit Kollagen-Destruktion [59] bzw. Kollagenolyse [132] vonstatten. *Szalay* [259] bestätigte nach lokaler PGE₂-Applikation die lokale kollagenolytische Aktivität (über eine „Metallprotease“). Die Degradierung von unlöslichem Kollagen [147, 181] führt zur Zunahme löslicher Hydroxyprolin-Peptide [147]. Als Ursache dafür wird der Progesteron-Entzug diskutiert [147]. Da sich nach *Günther* [100] im Tierversuch Streß-bedingter Magnesium-Mangel und Noradrenalin-Erhöhung im Umbau von Kollagen mit Erhöhung des Hydroxyprolin-Gehaltes äußern, sind Zusammenhänge denkbar; d. h. Magnesium-Mangel könnte über seine allgemeinen Stoffwechseleffekte auch zum Umbau von Zervix-Kollagen („Erweichung“) beitragen.

Es versteht sich von selbst, daß je nach Zeitpunkt des Auftretens und Ausmaß der placentaren Störung sowie kompensatorischen Gegenregulationen die Symptomatik vielschichtig sein muß. Nicht zuletzt spielen individuelle Faktoren eine große Rolle.

Schlußbetrachtung

Dem Magnesium-Mangel kommt bei der placentaren Insuffizienz eine zentrale Bedeutung zu. Er kann sich in Abortbestrebungen, vorzeitiger Zervixreife und Wehentätigkeit sowie fetaler Retardierung und Gestose-Entwicklung äußern. Die Forderung von *Vorherr* [270] die Plazenta-Insuffizienz durch pharmakologische Induktion und Stimulierung spezifischer Plazenta-Enzyme, die den Metabolismus und die Transportfunktion verbessern, zu behandeln, kann durch Gaben von Magnesium ideal erfüllt werden.

Literatur

- [1] *Abitbol, M. M.*: A simplified technique to produce toxemia in the pregnant dog. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **139** (1981) 526—534.
- [2] *Ahokas, R. A., Dilts, P. V., Lattaye E. B.*: Cadmium-induced fetal growth retardation: Protective effect of excess dietary zinc. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **136** (1980) 216—221.
- [3] *Altura, B. M., Altura B. T.*: Role of Magnesium Ions in Contractility of blood vessels and skeletal muscles. *Magnesium Bulletin 1a* (1981) 102—114.
- [4] *Anastasiadis, P., Köhler, R., Rimpler M.*: Pathobiochemie von Mineral- und Spurenelementen III. Magnesiumkonzentration im Vollblut und Serum von Schwangeren und Neugeborenen. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **185** (1981) 100—105.
- [5] *Andersen, W. A., Harbert G. M.*: Conservative management of pre-eclamptic and eclamptic patients: A re-evaluation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **129** (1977) 260—266.
- [6] *Arias, F.*: Expansion of intravascular volume and fetal outcome in patients with chronic hypertension and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **123** (1975) 610—616.
- [7] *Arias, F., Andrinopoulos, G., Zamora, J.*: Whole-blood fibrinolytic activity in normal and hypertensive pregnancies and its relation to the placental concentration of urokinase inhibitor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **133** (1979) 624—629.
- [8] *Assali, N. S., Nuwayhid, B., Brinkman III, C. R., Tabsh, K., Erkkola, R., Ushioda, E.*: Autonomic control of the pelvic circulation: In vivo and in vitro studies in pregnant and nonpregnant sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **141** (1981) 873—884.
- [9] *Assali, N. S., Vaughn, D. L.*: Blood volume in pre-eclampsia: Fantasy and reality. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **129** (1977) 355—359.
- [10] *Bachem, M. G., Strobel, B., Jastram, U., Janssen, E.-G., Paschen, K.*: Magnesium und Diabetes. *Magnesium Bulletin 1* (1980) 35—39
- [11] *Bachmann, K. D., Feenders, O., Dominick H. C.*: Die klinische Bedeutung des Magnesiums in der Neugeborenenperiode (Synchrone Bestimmung der Magnesium-Konzentration im Serum und in den Erythrocyten bei der Mutter, in der Nabelvene, Nabelarterie und bei dem Neugeborenen). *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **36** (1976) 308—313.
- [12] *Baehler, R. W., Copeland W. E., Stein, J. H., Ferris, T. F.*: Plasma renin and aldosterone in an abdominal pregnancy with toxemia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **122** (1975) 545—548.
- [13] *Baird, J. N.*: Eclampsia in a lowland gorilla. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **141** (1981) 345—346.
- [14] *Baker, H., Frank, O., Deangelis, B., Feingold, S., Kamnitzky, H. A.*: Role of placenta in maternal-fetal vitamin transfer in humans. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **141** (1981) 792—796.
- [15] *Baker, H., Thind, I. S., Frank, O., DeAngelis, B., Caterini, H., Lonria, D. B.*: Vitamin levels in low-birth-weight newborn infants and their mothers. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **129** (1977) 521—524.
- [16] *Bakketeig, L. S., Hoffman, H. J., Harley E. E.*: The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **135** (1979) 1086—1103.
- [17] *Bates, G. W., Edman, C. D., Porter, J. C., Mac Donald, P. C.*: Catechol-O-methyltransferase activity in erythrocytes of pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **131** (1978) 555—557.
- [18] *Bates, G. W., Whitworth, N. S., Jackson, E.*: Erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in pregnant women with pregnancy-induced hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **142** (1982) 177—178.
- [19] *Baumgarten, K.*: Physiologie der Wehen. In: Internationales Sulproston-Symposium Wien 1978, Saladruck Berlin 1979 71—81.
- [20] *Becker, V., Schiebler, T. H., Kubli, F.*: Die Plazenta des Menschen. Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York 1981.
- [21] *Beier, H. M.*: Anatomie der Zervixveränderungen am Ende der Schwangerschaft. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **183** (1979) 83—92.
- [22] *Beischer, N. A., O'Sullivan, E. F.*: The effect of rest and intravenous infusions of hypertonic dextrose on subnormal estriol excretion in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **113** (1972) 771—778.
- [23] *Bender, H. G., Werner, C.*: Plazenta-Insuffizienz. *Medizin* **5/19**, (1977) 2113—2119.
- [24] *Bender, H. G., Werner, C., Greis, H. P.*: Placentareifungsstörungen in Abhängigkeit von Parität und Alter. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **181** (1977) 421—431.
- [25] *Berssenbrugge, A. D., Goodfriend, T. L., Ball, D. L., Rankin, J. H. G.*: The effect of pregnancy on the angiotensin II pressor response in the rabbit. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **136** (1980) 762—767.
- [26] *Bolte, A.*: Fetale und plazentare Reifungsvorgänge am Ende der Schwangerschaft und ihre Diagnostik. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **182** (1978) 393—404.
- [27] *Brandt, G.*: Ätiologie und Pathogenese der Kalkablagerung in der Placenta. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **33** (1973) 119—124.
- [28] *Brandt, G.*: Quantitative Mineralpathologie, Grundlagen, Methoden, Anwendung. Habilitationsschrift Erlangen 1975.
- [29] *Brandt, I.*: Postnatale Entwicklung von Früh-Mangelgeborenen. *Gynäkologe* **8** (1975) 219—233.
- [30] *Brandt, I.*: Hirnwachstum bei fetaler Mangelversorgung und klinische Konsequenzen. In: *E. Schmidt, Dudenhausen, J. W., Saling E.*: Perinatale Medizin Bd. VIII, Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York 1981, 171—173.
- [31] *Brennan, S. C., McLaughlin, M. K., Chez, R. A.*: Effects of prolonged infusion of beta-adrenergic agonists on uterine and umbilical blood flow in pregnant sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **128** (1977) 709—715.
- [32] *Briel, R. C.*: Derzeitiger Stand der Prostazyklinforschung in Geburtshilfe und Gynäkologie. *Geburtsh.- u. Frauenheilk.* **41** (1981) 871—881.
- [33] *Briese, V., Gasow, H., Fanghänel, J., Morning, M.*: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluß von Reinton und Straßenlärm auf die Keimesentwicklung der Maus. *Zbl. Gynäkol.* **103** (1981) 1113—1117.
- [34] *Brinkman III, C. R.*: Experimental renal hypertension in pregnant sheep II. Response to a one-kidney model. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **141** (1981) 895—904.
- [35] *Broughton Pipkin, F., Hunter, J. C., Turner, S. R., O'Brien, P. M. S.*: Prostaglandin E₂ attenuates the pressor response to angiotensin II in pregnant subjects but not in nonpregnant subjects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **142** (1982) 168—176.
- [36] *Brundig, P., Schneider, H.-J.*: Streßinduzierte Veränderungen der Magnesiumausscheidung und der Magnesiumkonzentration im Urin bei Calcium-Oxalat-Steinpatienten und bei Normalpersonen. *Magnesium Bulletin 1* (1981) 69—73.
- [37] *Buddecke, E.*: Grundriß der Biochemie 2. Aufl., Walter de Gruyter u. Co. Berlin 1971.
- [38] *Calame, A., Homberger, C., Gamper, J., Reymond-Goni, I., Jaunin, L., Ducret, S., van Melle, G., Prod'Hom, L. S.*: Neurodevelopmental outcome of preterm and small-for-date infants. In: *Thalhammer, O., Baumgarten, K., Pollak, A.*: Perinatal Medicine

- (6th European Congress, Vienna 1978). Georg Thieme Publishers Stuttgart 1979, 141—148.
- [39] Caritis, S. N., Edelstone, D. I., Mueller-Heubach, E.: Pharmacologic inhibition of preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **133** (1979) 557—578.
- [40] Cavanagh, D., Rao, P. S., Tsai, C. C., O'Connor, T. C.: Experimental toxemia in the pregnant primate. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **128** (1977) 75—84.
- [41] Cavanagh, D., Rao, P. S., Tung, K. S. K., Gaston, L.: Eclampsogenic toxemia: The development of an experimental model in the subhuman primate. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **120** (1974) 183—196.
- [42] Chang, A., Abell, D., Beischer, N., Wood, C.: Trial of intravenous therapy in women with low urinary estriol excretion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **127** (1977) 793—797.
- [43] Chesley, L. C.: Parenteral magnesium sulfate and the distribution, plasma levels, and excretion of magnesium. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **133** (1979) 1—7.
- [44] Christianson, R. E.: Studies on blood pressure during pregnancy. I. Influence of parity and age. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **125** (1976) 509—513.
- [45] Cilensek, M., Mende, H. E., Simon, V.: Über das Verhalten des Magnesiumspiegels des Blutes bei Abortus. *Zbl. Gynäkol.* **97** (1975) 1176—1178.
- [46] Clapp III, J. F., Szeto, H. H., Larrow, R., Hewitt, H., Mann, L. I.: Fetal metabolic response to experimental placental vascular damage. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **140** (1981) 446—451.
- [47] Clark, K. E., Austin, J. E., Seeds, A. E.: Effect of bisenoic prostaglandins and arachidonic acid on the uterine vasculature of pregnant sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **142** (1982) 261—268.
- [48] Classen, H.-G.: Stress Reactions modified by magnesium status. *Magnesium-Bulletin 1a* (1981) 148—154.
- [49] Conradt, A., Bodenstein, J., Weidinger, H.: Further Experiences with the Gestosis-Selection-Test (GST). In: Kurjak, A., Rippmann, E. T., Sulovic, V.: Current status of EPH gestosis (12th Internat. Meeting on EPH gestosis, Dubrovnik 1980). Excerpta Medica, Amsterdam/Oxford/Princeton 1981, 151—154.
- [50] Conradt, A., Schlotter, C. M., Unbehaun, V.: Lipolysis, Ketonemia, Estrogen- and Gestagen concentrations during short time infusion therapy with Betamimetics. In: Weidinger, H., (Ed.): Labour Inhibition. Gustav Fischer Verlag Stuttgart/New York 1977, 103—110.
- [51] Conradt, A., Weidinger, H.: Theorie und Praxis der Behandlung der EPH-Gestose mit Betamimetika (Partusisten[®]). In: Rippmann, E. T., Stamm, H.: 9th Meeting Organisation Gestosis, Davos 1977. Organisation Gestosis-Press 1978, 308—314.
- [52] Conradt, A., Weidinger, H.: Further Experiences in the treatment of EPH Gestosis with Betamimetics. The GST = Gestosis-Selection-Test. In: Mahran, M., Rippmann, E. T.: Recent Advances in EPH-Gestosis. (10th Internat. Meeting Organisation Gestosis, Cairo 1978). Organisation Gestosis-Press (1980) 301—304.
- [53] Conradt, A., Weidinger, H., Bodenstein, J.: Ein Test zur Früherkennung schwangerschaftsbedingter Hypertonien (Gestose-Selektions-Test = GST). *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **185** (1981) 47—52.
- [54] Cotton, D. B., Strassner, H. T., Lipson, L. G., Goldstein, D. A.: The effects of terbutaline on acid base, serum electrolytes, and glucose homeostasis during the management of preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **141** (1981) 617—624.
- [55] Crosby, W. M., Metcalf, J., Costiloe, J. P., Mameesh, M., Sandstead, H. H., Jacob, R. A., McClain, P. E., Jacobson, G., Reid, W., Burns, G.: Fetal malnutrition: An appraisal of correlated factors. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **128** (1977) 22—30.
- [56] Cruikshank, D. P., Pitkin, R. M., Reynolds, W. A., Williams, G. A., Hargis, G. K.: Effects of magnesium sulfate treatment on perinatal calcium metabolism I. Maternal and fetal responses. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **134** (1979) 243—249.
- [57] Csapo, A. I., Herczeg, J.: Arrest of premature labor by isoxsuprine. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **129** (1977) 482—491.
- [58] Dandavino, A., Woods, J. R., Murayma, K., Brinkman III, C. R., Assali, N. S.: Circulatory effects of magnesium sulfate in normotensive and renal hypertensive pregnant sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **127** (1977) 769—774.
- [59] Danforth, D. N., Veis, A., Breen, M., Weinstein, H. G., Buckingham, J. C., Manalo, P.: The effect of pregnancy and labor on the human cervix: Changes in collagen, glycoproteins, and glycosaminoglycans. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **120** (1974) 641—651.
- [60] Davidson, E. C., Phillips, L. L.: Coagulation studies in the hypertensive toxemias of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **113** (1972) 905—910.
- [61] Demers, L. M., Gabbe, S. G.: Placental prostaglandin levels in pre-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **126** (1976) 137—139.
- [62] Diener, L., Kaden, W.: Tokometrische und Rheobasemessungen bei Zervixinsuffizienz (Ein Beitrag zur Pathogenese der Frühgeburt). *Zbl. Gynäkol.* **103** (1981) 797—803.
- [63] Dilts, P. V., Ahokas, R. A.: Effects of dietary lead and zinc on pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **135** (1979) 940—946.
- [64] Divers, W. A., Wilkes, M. M., Babaknia, A., Hill, L. M., Quilligan, E. J., Yen, S. S. C.: Amniotic fluid catecholamines and metabolites in intrauterine growth retardation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **141** (1981) 608—610.
- [65] Divers, W. A., Wilkes, M. M., Babaknia, A., Yen, S. S. C.: An increase in catecholamines and metabolites in the amniotic fluid compartment from middle to late gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **139** (1981) 483—486.
- [66] Divers, W. A., Wilkes, M. M., Babaknia, A., Yen, S. S. C.: Maternal smoking and elevation of catecholamines and metabolites in the amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **141** (1981) 625—628.
- [67] Döring, G. K., Hofffeld, C., Langer, H. D.: Statistische Erhebungen an 984 Kindern mit einem Geburtsgewicht von 2500 Gramm und weniger. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **40** (1980) 170—179.
- [68] During, R., Reincke, R.: Einfluß von Nylidrin (Dilatol[®]) auf die uteroplazentare Durchblutung. *Zbl. Gynäkol.* **103** (1981) 214—219.
- [69] Edwards, L. E., Alton, I. R., Barrada, M. I., Hakanson, E. Y.: Pregnancy in the underweight woman (Course, outcome, and growth patterns of the infant). *Am. J. Obstet. Gynecol.* **135** (1979) 297—302.
- [70] Ehrenkranz, R. A., Walker, A. M., Oakes, G. K., Hamilton, L. A., Chez, R. A.: Effect of fenoterol (Th 1165a) infusion on uterine and umbilical blood flow in pregnant sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **128** (1977) 177—182.
- [71] Elliott, J. P., O'Keefe, D. F., Greenberg, P., Freeman, R. K.: Pulmonary edema associated with magnesium sulfate and betamethasone administration. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **134** (1979) 717—719.
- [72] Emmrich, P., Weihrauch, S., Nachtigal, B., Winiecki, P.: Größe der uteroplazentaren Haftfläche und Gewichte der Plazenta im Vergleich zum Gewicht des Neugeborenen. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **185** (1981) 161—164.
- [73] Erkkola, R., Tabsh, K., Ushioda, E., Nuwayhid, B., Brinkman III, C. R., Assali, N. S.: Responses of the

- pelvic vascular bed to intra-arterial stimulation of beta-adrenergic and cholinergic receptors in pregnant and nonpregnant sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **141** (1981) 599—607.
- [74] *Everett, R. B., Worley, R. J., MacDonald, P. C., Gant, N. F.*: Oral administration of theophylline to modify pressor responsiveness to angiotensin II in women with pregnancy-induced hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **132** (1978) 359—362.
- [75] *Ewerbeck, H., Fischer, W. M., Herschkowitz, N., Kloos, K., Menkes, J. H., Schreier, K., Winick, M.*: Zerebralschäden des Kindes durch intrauterine und postnatale Unter- und Fehlernährung (Ein schriftliches Symposium). *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **34** (1974) 233—256.
- [76] *Fadel, H. E., Northrop, G., Misenhimer, H. R.*: Hyperuricemia in pre-eclampsia; A reappraisal. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **125** (1976) 640—647.
- [77] *Fehlinger, R., Franke, L., Kitzrow, W., Uebelhack, R.*: Intraerythrozytäre 2,3-DPG- und ATP-Konzentrationen beim tetanischen Syndrom. *Magnesium-Bulletin* **1** (1981) 93—95.
- [78] *Feichtinger, W., Fröhlich, H.*: Elektrodiagnostische Untersuchungen während der Schwangerschaft, unter der Geburt, im Wochenbett und bei drohender Frühgeburt. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **183** (1979) 364—368.
- [79] *Fendel, H., Jung, H., Renoldi, A.*: Ergebnisse mit einer neuen Methode zur Objektivierung der Rheobase-Messung bei normaler Schwangerschaft und bei drohender Fehl- und Frühgeburt. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **181** (1977) 396—401.
- [80] *Fischer, B., Fischer, U.*: Magnesium in der Inneren Medizin, Pathophysiologie und Klinik. *Magnesium-Bulletin* **1a** (1981) 249—275.
- [81] *Fisher, K. A., Ahuja, S., Luger, A., Spargo, B. H., Lindheimer, M. D.*: Nephrotic proteinuria with pre-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **129** (1977) 643—646.
- [82] *Flink, E. B., Omar, M., Shane, S. R.*: Alcoholism, liver disease and Magnesium. *Magnesium-Bulletin* **1a** (1981) 209—216.
- [83] Forschungsbericht: Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung der DFG. Harald Boldt Verlag KG. Boppard 1977.
- [84] *Freund, U., French, W., Carlson, R. W., Weil, M. H., Shubin, H.*: Hemodynamic and metabolic studies of a case of toxemia of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **127** (1977) 206—208.
- [85] *Friedberg, V.*: Zur Therapie der Gestosen. *Gynäkologie* **13** (1980) 67—73.
- [86] *Friedberg, V.*: Physiologische Veränderungen des Gesamtorganismus. In: *Käser, O., Friedberg, V., Ober, K. G., Thomsen, K., Zander, J.*: Gynäkologie und Geburtshilfe Bd. II, Teil 1, 1981, 331—370.
- [87] *Friedberg, V.*: Spätgestosen. In: *Käser, O., Friedberg, V., Ober, K. G., Thomsen, K., Zander, J.*: Gynäkologie und Geburtshilfe Bd. II, Teil 2, 1981, 8.183—8.223.
- [88] *Heinrich, D., Metz, J., Kubli, F.*: Das Verteilungsmuster von freien Aminosäuren im Fruchtwasser in Abhängigkeit vom Gestationsalter. Teil II: Konzentrationsänderungen bei pathologischer Gravität. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **181** (1977) 46—54.
- [89] *Gabbe, S. G.*: Fetal carbohydrate metabolism: Its clinical importance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **127** (1977) 92—103.
- [90] *Gant, N. F., Chand, S., Worley, R. J., Whalley, P. J., Crosby, U. D., MacDonald, P. C.*: A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **120** (1974) 1—7.
- [91] *Gant, N. F., Jimenez, J. M., Whalley, P. J., Chand, S., MacDonald, P. C.*: A prospective study of angiotensin II pressor responsiveness in pregnancies complicated by chronic essential hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **127** (1977) 369—375.
- [92] *Gedekoh, R. H., Hayashi, T. T., MacDonald, H. M.*: Eclampsia at Magee-Womens Hospital, 1970 to 1980. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **140** (1981) 860—866.
- [93] *Gessler, U.*: Differentialdiagnose und Therapie der Hypertonie. Aesopus Verlag. Lugano/München 1978.
- [94] *Gille, J., Schneider, B.*: Einfluß der deciduellen Haftfläche auf das Gewicht des Neugeborenen am Termin. In: *Schmidt, E., Dudenhausen, J. W., Saling, E.*: Perinatale Medizin, Bd. III. Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York 1981, 324—325.
- [95] *Goodlin, R. C.*: Severe pre-eclampsia: Another great imitator. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **125** (1976) 747—753.
- [96] *Goodlin, R. C., Cotton, D. B., Haesslein, H. C.*: Severe edema-proteinuria-hypertension gestosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **132** (1978) 595—598.
- [97] *Greiss, F. C.*: Differential reactivity of the myoendometrial and placental vasculatures: Vasodilatation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **111** (1971) 611—625.
- [98] *Grospietsch, G., Girndt, J., Fenske, M., Kuhn, W.*: Zur Frage des Lungenödems bei der tokolytischen Therapie. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **40** (1980) 55—64.
- [99] *Grünberger, W., Riss, P.*: Der Einfluß von Körpergewicht und Gewichtszunahme auf Entwicklung und Schweregrad einer EPH-Gestose. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **184** (1980) 217—222.
- [100] *Günther, T.*: Biochemistry and Pathobiochemistry of Magnesium. *Magnesium Bulletin* **1a** (1981) 91—101.
- [101] *Gusdon, J. P., Heise, E. R., Herbst, G. A.*: Studies of lymphocyte populations in pre-eclampsia-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **129** (1977) 255—258.
- [102] *Haesslein, H. C., Goodlin, R. C.*: Delivery of the tiny newborn. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **134** (1979) 192—200.
- [103] *Hayashi, R. H., Becker, R. A., Evans, G. T., Morris, K., Franks, R. C.*: Prospective study of angiotensin II response to positional change in pregnancy-induced hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **128** (1977) 872—878.
- [104] *Heilmann, L.*: Die Bedeutung der Plazenta für die fetale Sauerstoffversorgung. *Med. Welt* **30/42** (1979) 1560—1566.
- [105] *Heilmann, L., Ludwig, H.*: Die gestörte Mikrozirkulation bei der Gestose. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **184** (1980) 187—194.
- [106] *Heilmann, L., Siekmann, U., Ludwig, H.*: Hämorheologische Veränderungen in der Schwangerschaft unter der Behandlung mit einem Betamimetikum (Fenoterol). In: *Schmidt, E., Dudenhausen, J. W., Saling, E.*: Perinatale Medizin, Bd. VIII, Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York 1981, 511—512.
- [107] *Heintz, R., Kremling, H.*: Niere bei Gestose. In: *Kremling, H., Lutze, W., Heintz, R.*: Gynäkologische Urologie und Nephrologie. Urban u. Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1977, 333—349.
- [108] *Helbig, J.*: 3. Internationales Magnesium-Symposium in Baden-Baden. *Infusionstherapie* **8** (1981) 302—305.
- [109] *Henrotte, J. G.*: Facteurs génétiques de régulation du métabolisme Magnésique. *Magnesium-Bulletin* **1a** (1981) 237—248.
- [110] *Hobbs, J. B., Oats, J. N., Palmer, A. A., Long, P. A., Mitchell, G. M., Lou, A., McIver, M. A.*: Whole blood viscosity in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **142** (1982) 288—292.
- [111] *Hobel, C. J., Parvez, H., Parvez, S., Lirette, M., Papiernik, E.*: Enzymes for epinephrine synthesis and metabolism in the myometrium, endometrium, red blood cells, and plasma of pregnant human subjects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **141** (1981) 1009—1018.
- [112] *Hohenauer, L.*: Intrauterine Wachstumskurven für den Deutschen Sprachraum. Ko-Autoren u. a. Conradt, A., Weidinger, H. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **184** (1980) 167—179.

- [113] *Hohlweg-Majert, P., Kauert, S.*: Beitrag zum Problem der Frühgeburt. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **35** (1975) 459—466.
- [114] *Holtmeier, H. J.*: Das primäre und das sekundäre Magnesiummangelsyndrom. In: Heilmeyer, L., Holtmeier, H. J.: Ernährungswissenschaften. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1968, 111—152.
- [115] *Holtmeier, H. J.*: Diuretika und Diät in der Hochdrucktherapie unter besonderer Berücksichtigung von Magnesium-Mangelzuständen. *Deutsch. Med. J.* **20/5** (1969), 141—150.
- [116] *Holtmeier, H. J.*: Das Magnesiummangel-Syndrom. *Monatsk. ärztl. Fortb.* **2** (1972) 92—100.
- [117] *Holtorff, J.*: Poor intrauterine fetal growth — an intrauterine nomenclature approach. In: *Salvadori, B., Bacchi Modena, A.*: Poor Intrauterine Fetal Growth. Parma (Italy) 1977. Edizioni Centro Minerva Medica 1977, 23—27.
- [118] *Huber, J. C., Gerstner, G., Reinold, E.*: Der prognostische Wert des Hämatokrit bei schweren Gestosen. *Zbl. Gynäkolog.* **104** (1982) 193—199.
- [119] *Hurley, L. S.*: Magnesium deficiency in pregnancy and its effects on the fetus. *Magnesium-Bulletin 1a* (1981) 202—208.
- [120] *Ising, H.*: Wechselwirkung zwischen Lärmstreß und Magnesiumstoffwechsel. *Magnesium-Bulletin 1* (1981) 65—69.
- [121] *Ising, H., Günther, T., Handrock, M., Michalak, R., Schwarze, J., Vormann, J., Wüster, G.-A.*: Magnesium und Lärmwirkungen. *Magnesium-Bulletin 1a* (1981) 155—164.
- [122] *Janisch, H., Leodolter, S., Reinold, E.*: Uteroplazentare Durchblutungsverbesserung bei EPH-Gestose durch Langzeit-Therapie mit Beta-Sympathikomimetika. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **178** (1974) 202—206.
- [123] *Jaworski, S., Lotocki, W., Bielecki, M., Lazewska, M., Lenczewski, A.*: Morphologische Untersuchungen der Lungenarteriolen in der experimentellen Hypertonie bei schwangeren Kaninchen. *Zbl. Gynäkolog.* **103** (1981) 65—71.
- [124] *Jaworski, S., Lotocki, W., Lazewska, M., Bielecki, M., Lenczewski, A.*: Die intrauterine Entwicklung des Feten und das Verhalten des kreisenden Blutes bei schwangeren Kaninchen in der experimentellen Hypertonie. *Zbl. Gynäkolog.* **103** (1981) 72—75.
- [125] *Jung, H.*: Physiologie der Wehentätigkeit. *Gynäkologie 7* (1974) 59—67.
- [126] *Jung, H.*: Die Frühgeburt. *Gynäkologie 8* (1975) 176—185.
- [127] *Jung, H.*: Die Fehlgeburt. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **184** (1980) 83—93.
- [128] *Jung, H.*: Die Frühgeburt. In: *Käser, O., Friedberg, V., Ober, K. G., Thomsen, K., Zander, J.*: Gynäkologie u. Geburtsh. Bd. II, Teil 2. Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York 1981, 9.12—9.28.
- [129] *Jung, H., Abramowski, P., Klöck, F. K., Schwenzel, W.*: Zur Wirkung α - und β -adrenergischer Substanzen am menschlichen Uterus und Nebenwirkungen auf Mutter und Kind. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **31** (1971) 11—27.
- [130] *Jung, H., Friedrich, E.*: Fenoterol (Partusisten®) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1978.
- [131] *Jungmannova, C., Stembera, Z. K., Zidovsky, J., Hodr, J.*: The effect of TH 1165 a upon the reactivity of placental vessels in vitro. *J. Perinat. Med.* **2** (1974) 88—92.
- [132] *Junqueira, L. C. U., Zugaib, M., Montes, G. S., Toledo, O. M. S., Krisztan, R. M., Shigihara, K. M.*: Morphologic and histochemical evidence for the occurrence of collagenolysis and for the role of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes during cervical dilatation. *Am. J. Obst. Gynecol.* **138** (1980) 273—281.
- [133] *Käser, O., Friedberg, V., Ober, K. G., Thomsen, K., Zander, J.*: Gynäkologie und Geburtshilfe. Bd. II, Teil 1 und 2 Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York 1981.
- [134] *Kaltreider, D. F., Johnson, J. W. C.*: Patients at high risk for low-birth-weight delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **124** (1976) 251—256.
- [135] *Katz, M., Creasy, R. K.*: Uterine blood flow distribution after indomethacin infusion in the pregnant rabbit. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **140** (1981) 430—434.
- [136] *Katz, M., Shapiro, W. B., Porush, J. G., Chon, S. Y., Israel, V.*: Uterine and renal renal release after ligation of the uterine arteries in the pregnant rabbit. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **136** (1980) 676—678.
- [137] *Katz, M., Sokal, M. M.*: Skin perfusion in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **137** (1980) 30—33.
- [138] *Kaulhausen, H., Öney, T.*: Neue Aspekte zur Pathophysiologie und Früherkennung der Gestose. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **183** (1979) 239—248.
- [139] *Killam, A. P., Dillard, S. H., Patton, R. C., Pederson, P. R.*: Pregnancy-induced hypertension complicated by acute liver disease and disseminated intravascular coagulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **123** (1975) 823—828.
- [140] *Kirkpatrick, C., Quenon, M., Desir, D.*: Blood anions and electrolytes during ritodrine infusion in preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **138** (1980) 523—527.
- [141] *Kiss, S. A.*: Das Magnesium und dessen Rolle in den Pflanzen. *Magnesium-Bulletin 1a* (1981) 6—12.
- [142] *Kitson, G. E., Broughton Pipkin, F.*: Effects and interactions of prostaglandins E_1 and E_2 on human chorionic plate arteries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **140** (1981) 683—688.
- [143] *Kitzmler, J. L., Lang, J. E., Yelenosky, P. F., Lucas, W. E.*: Hematologic assays in pre-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **118** (1974) 362—367.
- [144] *Kitzmler, J. L., Brown, E. R., Phillippe, M., Stark, A. R., Acker, D., Kaldany, A., Singh, S., Hare, J. W.*: Diabetic nephropathy and perinatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **141** (1981) 741—751.
- [145] *Kitzmler, J. L., Watt, N., Driscoll, S. G.*: Decidual arteriopathy in hypertension and diabetes in pregnancy: Immunofluorescent studies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **141** (1981) 773—779.
- [146] *Klacsman, L., Bodo, A., Petras; B.*: Das Problem der untergewichtigen Neugeborenen. *Zbl. Gynäkolog.* **103** (1981) 548—556.
- [147] *Kleissl, H. P., Van der Rest, M., Naftolin, R., Glorieux, F. H., De Leon, A.*: Collagen changes in the human uterine cervix at parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **130** (1978) 748—753.
- [148] *Klingmüller-Ahting, U., Saling, E., Giffel, J.*: Frühgeburt und intrauterine Mangelentwicklung. *Gynäkologie 8* (1975) 186—197.
- [149] *Klöck, F. K.*: Pharmakologische Beeinflussung der Uterusaktivität. In: *Käser, O., Friedberg, V., Ober, K. G., Thomsen, K., Zander, J.*: Gynäkologie und Geburtshilfe. Bd. II, Teil 2, Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York 1981, 10.21—10.42.
- [150] *Klöck, F. K., Chantraine, H.*: Möglichkeiten der Behandlung einer drohenden Frühgeburt. *Gynäkologie 8* (1975) 206—214.
- [151] *Knox, G. E., Stagno, S., Volanakis, J. E., Huddleston, J. F.*: A search for antigen-antibody complexes in pre-eclampsia: Further evidence against immunologic pathogenesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **132** (1978) 87—89.
- [152] *Köberlin, W., Mischel, W.*: Der Magnesiumgehalt des Blutserum bei der Frau während der Schwangerschaft und bei Spättoxikosen. *Zbl. Gynäkolog.* **6** (1958) 226—232.

- [153] Koenig, U. D., Müller, N., Feldewerth, B.: HLA-System und Gestoserisiko. In: Schmidt, E., Dudenhausen, J. W., Saling, E.: Perinatale Medizin, Bd. VIII, Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York 1981, 525—526.
- [154] Koenig, U. D., Och, R., Paulussen, F.: Morphometrische Untersuchungen an den Endzotten der Plazenten normalgewichtiger und dystropher Neugeborener. In: Schmidt, E., Dudenhausen, J. W., Saling, E.: Perinatale Medizin, Bd. VIII, Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York 1981, 322—323.
- [155] Koepcke, E., Seidenschner, G.: Die Beeinflussbarkeit der Frühgeburtenrate durch Wehenhemmer. Geburtsh. u. Frauenheilk. **34** (1974) 257—261.
- [156] Kords, H., Scheitza, E., Rodt, C. H.: Nierenfunktion und renaler Wasser- und Elektrolyttransport bei intravenöser Behandlung mit dem Tokolytikum Fenoterol (Partusisten®). Z. Geburtsh. Perinat. **180** (1976) 266—270.
- [157] Kozłowski, H., Hrabowska, M., Mierzejewski, W., Szczepanski, J.: Histologische, morphometrische und topochemische Analyse der Plazenten von Schwangerschaften bei EPH-Gestose. Zbl. Gynäkolog. **104** (1982) 99—106.
- [158] Kubista, E., Philipp, K.: Der Einfluß der TNS (transkutane Nervenstimulation) auf die plazentare Durchströmung. Z. Geburtsh. u. Perinat. **183** (1979) 30—34.
- [159] Kubli, F.: Zur Problematik der Frühgeburt. In: Stark, G.: Prophylaxe und Therapie perinataler Schäden. Gynäk.-Pädiatr. Symposium, Rottach-Egern 1977. Demeter-Verlag (ISBN 3-921512-37-9) 1977, 8—13.
- [160] Kubli, F.: Gestose und Plazentainsuffizienz. In: Rippmann, E. T.: Die Spätgestose (EPH Gestose). Schwabe u. Co. Verlag, Basel/Stuttgart 1970, 240—253.
- [161] Künzel, W.: Hypotone Blutdruckstörungen als Ursache von Komplikationen in der Geburtshilfe. Z. Geburtsh. u. Perinat. **185** (1981) 249—253.
- [162] Kuhnert, B. R., Kuhnert, P. M., Murray, B. A., Sokol, R. J.: Na/K- and Mg-ATPase activity in the placenta and in maternal and cord erythrocytes of pre-eclamptic patients. Am. J. Obstet. Gynecol. **127** (1977) 56—60.
- [163] Kurjak, A., Rippmann, E. T., Sulovic, V.: Current Status of EPH Gestosis. Proceedings of the 12th Internat. Meeting on EPH Gestosis, Dubrovnik, 1980. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, 1981.
- [164] Kutí, V., Balazs, M., Morvay, F., Varenka, Z., Szekely, A., Szücs, M.: Effect of maternal Magnesium supply on spontaneous abortion and premature birth and on intrauterine foetal development: Experimental epidemiological study. Magnesium-Bulletin **1** (1981) 73—79.
- [165] Kyank, H.: The future of EPH-Gestosis Research. In: Rippmann, E. T., Stamm, H.: 9th Meeting Organisation Gestosis, CH-Davos, 1977. Organisation Gestosis-Press 1978, 22—39.
- [166] Kyank, H., Retzke, U., Schwarz, R.: The Treatment of Gestosis at the University Women's Hospital of Rostock. In: Mahran, M., Rippmann, E. T.: Recent advances in EPH-Gestosis. 10th Meeting of Organisation Gestosis, Cairo, 1978. Organisation Gestosis-Press 1980, 325—328.
- [167] Lagercrantz, H., Sjöquist, B., Bremme, K., Lunell, N.-O., Somell, C.: Catecholamine metabolites in amniotic fluid as indicators of intrauterine stress. Am. J. Obstet. Gynecol. **136** (180) 1067—1070.
- [168] Lamberti, G.: Zervikale Reifungsprozesse am Ende der Schwangerschaft. Z. Geburtsh. u. Perinat. **183** (1979) 175—188.
- [169] Lehmann, W. D.: Der Einfluß von Prostaglandin F_{2α} und beta-adrenerger Substanzen (Th 1165 a) auf die Steroidbiosynthese der Placenta. Arch. Gynäk. **217** (1974) 251—261.
- [170] Lehmann, W. D., Jonatha, W., Forstner, H. A., Neumann, K. G., Pohlandt, F.: Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung bei Schwangerschaften mit untergewichtigen Kindern (Statistische Analyse dreier Patientenkollektive der letzten 10 Jahre). Geburtsh. u. Frauenheilk. **38** (1978) 606—618.
- [171] Lehr, D.: Magnesium and cardiac necrosis. Magnesium-Bulletin **1a** (1981) 178—191.
- [172] Leodolter, S., Müller-Tyl, E., Philipp, K., Salem, G., Janisch, H.: Der Einfluß von Ritodrine-HCl (Prepar®), Bunitrolol (Stresson®) und Oxytocin (Syntocinon®) auf die uteroplazentare Perfusion. Z. Geburtsh. u. Perinat. **183** (1979) 111—117.
- [173] Lin, C. C., Lindheimer, M. D., River, P., Moawad, A. H.: Fetal outcome in hypertensive disorders of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. **142** (1982) 255—260.
- [174] Lin, C. C., Moawad, A. H., River, P., Blix, P., Abraham, M., Rubenstein, A. H.: Amniotic fluid C-peptide as an index for intrauterine fetal growth. Am. J. Obstet. Gynecol. **139** (1981) 390—396.
- [175] Lippert, T. H., DeGrandi, P. B., Fridrich, R.: Actions of the uterine relaxant, fenoterol, on uteroplacental hemodynamics in human subjects. Am. J. Obstet. Gynecol. **125** (1976) 1093—1098.
- [176] Litschgi, M.: Intrauterine Mangelentwicklung (Möglichkeiten der Erkennung). DIA **16** (1980) 46—57.
- [177] Lopez-Llera, M., De la Luz Espinosa, M., Diaz de Leon, M., Linares, G. R.: Abnormal coagulation and fibrinolysis in eclampsia (A clinical and laboratory correlation study). Am. J. Obstet. Gynecol. **124** (1976) 681—687.
- [178] Low, J. A., Galbraith, R. S., Muir, D., Killen, H., Karchmar, J., Campbell, D.: Intrauterine growth retardation: A preliminary report of a longterm morbidity. Am. J. Obstet. Gynecol. **130** (1978) 534—545.
- [179] Ludwig, H.: Pathologische Fibrinierung bei der Spätgestose. In: Rippmann, E. T.: Die Spätgestose (EPH-Gestose). Schwabe u. Co. Verlag, Basel/Stuttgart 1970, 69—94.
- [180] Mahran, M., Rippmann, E. T.: Recent Advances in EPH-Gestosis. (10th Internat. Meeting of Organisation Gestosis, Cairo 1978) Organisation Gestosis-Press, Basel, 1980.
- [181] Maillot, K. V., Zimmermann, B. K.: The solubility of collagen of the uterine cervix during pregnancy and labor. Arch. Gynäk. **220** (1976) 275—280.
- [182] Marier, J. R.: Nutritional and myocardial aspects of Magnesium in drinking-water. Magnesium-Bulletin **1a** (1981) 48—54.
- [183] Marti, J. J., Herrmann, U.: Immunogestosis: A new etiologic concept of "essential" EPH gestosis, with special consideration of the primigravid patient (Preliminary report of a clinical study). Am. J. Obstet. Gynecol. **128** (1977) 489—493.
- [184] Massry, S. G.: Role of hormonal and non-hormonal factors in the control of renal handling of Magnesium. Magnesium-Bulletin **1a** (1981) 277—281.
- [185] Mati, J. K. G., Mugambi, M., Odipo, W. S., Nguli, K.: Prolactin and hypertension. Am. J. Obstet. Gynecol. **127** (1977) 616—619.
- [186] Mauad Filho, F., Meirelles, R. S.: Effects of maternal and fetal plasma from toxemic patients on the vasomotility of the human umbilical artery. Am. J. Obstet. Gynecol. **130** (1978) 718—721.
- [187] Mc Cartney, C. P., Schumacher, G. F. B., Spargo, B. H.: Serum proteins in patients with toxemic glomerular lesion. Am. J. Obstet. Gynecol. **111** (1971) 580—590.
- [188] Mc Laughlin, M. K., Brennan, S. C., Chez, R. A.: Effects of indomethacin on sheep uteroplacental circulations and sensitivity to angiotensin II. Am. J. Obstet. Gynecol. **132** (1978) 430—434.
- [189] Meier, U., Wolff, F., Fischer, J. H., Klingspohr, H. J., Bolte, A.: Dosisabhängiger Effekt von Fenoterol (Partu-

- sisten®) auf die fetale Hämoglobin-Sauerstoffbindung. Z. Geburtsh. u. Perinat. **184** (1980) 11—16.
- [190] Meier, U., Wolff, F., Klingspohr, H. J.: Der Einfluß von Fenoterol (Partusisten®) auf die Sauerstoffbindungskurve bei schwangeren Frauen. Z. Geburtsh. Perinat. **182** (1978) 288—293.
- [191] Miller, H. C., Hassanein, K., Hensleigh, P.: Effects of behavioral and medical variables on fetal growth retardation. Am. J. Obstet. Gynecol. **127** (1977) 643—648.
- [192] Mund-Hoym, S., Lang, N., Knopp, R., Hünermann, B., Bellmann, O.: Sequenzsintigraphische Untersuchungen zur Frage der Beeinflussung der Plazentadurchblutung durch Beta-Mimetika. In: Jung, H., Friedrich, E.: Fenoterol (Partusisten®) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1978) 33—37.
- [193] Mutschler, E., Vollmer, G., Völger K. D.: Diurese und Salurese bei Ratten nach intravenöser Applikation von Pteridinderivaten. Magnesium-Bulletin **1** (1981) 46—49.
- [194] Naeye, R. L.: Weight gain and the outcome of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. **135** (1979), 3—9.
- [195] Naeye, R. L.: Maternal blood pressure and fetal growth. Am. J. Obstet. Gynecol. **141** (1981) 780—787.
- [196] Naeye, R. L., Friedmann, E. A.: Causes of perinatal death associated with gestational hypertension and proteinuria. Am. J. Obstet. Gynecol. **133** (1979) 8—10.
- [197] Neubüser, D.: Der Einfluß von Partusisten® und Dilatol® auf den Aminosäurestoffwechsel. Arch. Gynäk. **221** (1976) 175—178.
- [198] Nguyen Duong, H., Brecht, K.: Experimentelle Studien über die Wirkung von Magnesium auf isolierte Blutgefäße und ihre therapeutischen Aspekte. Magnesium-Bulletin **2** (1980) 80—83.
- [199] Noack, J., Schumann, R., Stoz, F.: Morphometrische Studien an Placenten von Mangelkindern. In: Schmidt, E., Dudenhausen, J. W., Saling, E.: Perinatale Medizin Bd. VIII. Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York 1981, 318—319.
- [200] Nusbaum, M. J., Zettner, A.: The content of calcium, magnesium, copper, iron, sodium, and potassium in amniotic fluid from eleven to nineteen weeks' gestation. Am. J. Obstet. Gynecol. **115** (1973) 219—226.
- [201] Nuwayhid, B.: Hemodynamic changes during pregnancy in the rabbit. Am. J. Obstet. Gynecol. **135** (1979) 590—596.
- [202] Nuwayhid, B. S., Cabalum, M. T., Lieb, S. M., Zugaib, M., Brinkman III., C. R., Tabsh, K. M., Assali, N. S.: Hemodynamic effects of isoxsuprine and terbutaline in pregnant and nonpregnant sheep. Am. J. Obstet. Gynecol. **137** (1980) 25—29.
- [203] Oddoy, A.: Beta-Sympathikomimetika und Wehenhemmung (1. Mitteilung). Dt. Gesundh. Wesen **30** (1975) 2216—2220.
- [204] Oddoy, A.: Beta-Sympathikomimetika und Wehenhemmung (2. Mitteilung: Nebenwirkungen bei der Mutter). Dt. Gesundh. Wesen **32** (1976) 1489—1497.
- [205] Page, E. W., Christianson, R.: The impact of mean arterial pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. **125** (1976) 740—746.
- [206] Page, E. W., Christianson, R.: Influence of blood pressure changes with and without proteinuria upon outcome of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. **126** (1976) 821—833.
- [207] Paschen, K., Bachem, M. G., Strobel, B.: Magnesiumstoffwechsel beim Diabetes mellitus (Review). Magnesium-Bulletin **1a** (1981) 307—313.
- [208] Petersheim, H., Niedner, W., Schmidt, D., Wagner, F.: Ergebnisse der Eklampsiebehandlung — Analyse von 44 Fällen aus 20 Jahren. Zbl. Gynäk. **103** (1981) 957—962.
- [209] Peysner, M. R., Toaff, R., Leiserowitz, D. M., Aviram, A., Griffel, B.: Late follow-up in women with nephrosclerosis diagnosed at pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. **132** (1978) 480—484.
- [210] Phillippe, M., Ryan, K. J.: Catecholamines in human amniotic fluid. Am. J. Obstet. Gynecol. **139** (1981) 204—208.
- [211] Pollak, A., Knoll, E., Barsegar, B., Havelec, L., Uhlig, G.: Ergebnisse einer Nachuntersuchung von small for date babies (II. Psychisch-intellektuelle Entwicklung). Z. Geburtsh. Perinat. **179** (1975) 372—376.
- [212] Pritchard, J. A., Cunningham, F. G., Mason, R. A.: Coagulation changes in eclampsia: Their frequency and pathogenesis. Am. J. Obstet. Gynecol. **124** (1976) 855—864.
- [213] Pritchard, J. A., Pritchard, S. A.: Standardized treatment of 154 consecutive cases of eclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. **123** (1975) 543—552.
- [214] Puffer, H. W., Cheek, S. E., Oakes, G. K., Dantzer, G. R., Kurohara, J., Warner, N. E.: Vasoactive effect of sera from preeclamptic patients. Am. J. Obstet. Gynecol. **142** (1982) 468—470.
- [215] Quigley, M. E., Sheehan, K. L., Wilkes, M. M., Yen, S. S. C.: Effects of maternal smoking on circulating catecholamine levels and fetal heart rates. Am. J. Obstet. Gynecol. **133** (1979) 685—690.
- [216] Rayssignier, Y.: Magnesium and lipids interrelationships in the pathogenesis of vascular diseases. Magnesium-Bulletin **1a** (1981), 165—177.
- [217] Reinold, E., Pavelka, R., Schmid, R., Leodolter, S., Philipp, K.: Effects of long term tocolysis on placental insufficiency. In: Kurjak, A., Rippmann, E. T., Sulovic, V.: Current Status of EPH-Gestosis. Proceedings of the 12th Internat. Meeting on EPH-Gestosis, Dubrovnik, 1980. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton 1981, 496—500.
- [218] Retzke, U., Schwarz, R., Wilken, H. P.: Kardiovaskuläre Wirkung von Fenoterol (Partusisten®). Zbl. Gynäk. **99** (1977) 1371—1377.
- [219] Rieder, H.: Angriffspunkte und Wirkungsmechanismus von Magnesium im Rahmen der Herzmuskeltätigkeit. Magnesium-Bulletin **3** (1979) 176—180.
- [220] Rippmann, E. T.: Die Spätgestose (EPH-Gestose). Schwabe u. Co. Verlag. Basel/Stuttgart 1970.
- [221] Rippmann, E. T.: Beta-Sympathomimetika — die kausale Behandlung der EPH-Gestose. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) **60/10** (1976) 277—282.
- [222] Rippmann, E. T., Stamm, H.: EPH-Gestosis. (9th Meeting Organisation Gestosis, Davos 1977). Organisation Gestosis-Press 1978.
- [223] Rippmann, E. T.: Poor fetal intrauterine growth and EPH gestosis. In: Salvadori, B., Bacchi Modena, A.: Poor intrauterine fetal growth. Parma (Italy) 1977. Edizioni centro Minerva Medica 1977, 91—101.
- [224] Riss, P., Reinold, E.: Häufigkeit und Bedeutung der Gestosesymptome. Zbl. Gynäk. **104** (1982) 200—205.
- [225] Robrecht, D., Günther, R., Deichsel, W., Steiner, H., Hillemanns, H. G.: Anamnese und Schwangerschaftsverlauf in einem Cerclage-Kollektiv. Eine vergleichende Untersuchung (I). Geburtsh. u. Frauenheilk. **39** (1979) 649—655.
- [226] Robrecht, D., Günther, R., Deichsel, W., Steiner, H., Hillemanns, H. G.: Geburt und Wochenbett, kindliches und mütterliches Risiko nach Cerclage. Eine vergleichende Untersuchung (II). Geburtsh. u. Frauenheilk. **39** (1979) 747—755.
- [227] Rosso, P., Winick, M.: Intrauterine growth retardation. A new systematic approach based on the clinical and biochemical characteristics of this condition. J. Perinat. Med. **2** (1974) 147—160.
- [228] Ruckhäberle, K. E., Bilek, K., Vogtmann, C., Viehweg,

- B., Schlegel, L.: Frühgeburtlichkeit und Plazentainsuffizienz. Zbl. Gynäkol. **103** (1981) 1057—1069.
- [229] Ruckhäberle, K. E., Ruckhäberle, B.: Das Verhalten des Chorionepithels menschlicher Plazenten nach Gabe von beta-Sympathomimetika. Z. Geburtsh. Perinat. **180** (1976) 67—74.
- [230] Ruckhäberle, K. E., Scheuner, G., Franke, J., Viehweg, B., Pickenhain, R., Gerl, D.: Quantitative Veränderungen des Zottentrophoblasten bei unter- und normgewichtigen Neugeborenen nach Risikoschwangerschaft und antepartaler Therapie. Z. Geburtsh. u. Perinat. **182** (1978) 224—233.
- [231] Salvadori, B., Bacchi Modena, A.: Poor intrauterine fetal growth. International Symposium, Parma (Italy) 1977. Edizioni Centro Minerva Medica 1977.
- [232] Salzer, H., Wagner, G., Reinold, E.: Geburt und perinataler Verlauf nach Zervix-Cerclage. Z. Geburtsh. u. Perinat. **182** (1978) 187—199.
- [233] Schillinger, H., Boecker, B., Weber, S.: Prognose der fetalen Wachstumsretardierung. Geburtsh. u. Frauenheilk. **36** (1976) 827—835.
- [234] Schlotter, C. M., Fischbach, H.: Plazentamorphologie nach Tokolysebehandlung. In: Schmidt, E., Dudenhausen, J. W., Saling, E.: Perinatale Medizin, Bd. VIII. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York 1981, 552—553.
- [235] Schmidt, A. W.: Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Blutdrucksteigerungen auf den Blutfluß von Myometrium und Niere in der Schwangerschaft. Arch. Gynäk. **221** (1976) 237—271.
- [236] Scholz, H.: Weidetetanie. Magnesium-Bulletin **1a** (1981) 137—147.
- [237] Schröck, G., Heimisch, W., Gebhardt, K., Mendler, N.: Hyperonkotische Hämodilution beim schwangeren Schaf als Therapiemodell der EPH-Gestose. Z. Geburtsh. u. Perinat. **185** (1981) 168—177.
- [238] Schröder, M., Niedner, W., Petersheim, H., Jäger, K. H., Grauel, B. M.: Zur Wirksamkeit klinischer Maßnahmen bei der Behandlung der Frühgeburtlichkeit. Zbl. Gynäkol. **103** (1981) 969—975.
- [239] Schumann, R., Halberstadt, E., Wernicke, K.: Änderung der uteroplazentaren Durchblutung unter tokolytischer Behandlung (Impedance-Uteroplethysmographie). In: Jung, H., Friedrich, E.: Fenoterol (Partusisten®) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978, 37—40.
- [240] Schumann, R., Kraus, H., Kalbfleisch, W., Neumann, G.: Morphologische Placentaveränderungen bei intrauteriner Mangelentwicklung. In: Schmidt, E., Dudenhausen, J. W., Saling, E.: Perinatale Medizin, Bd. VIII. Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York (1981) 316—317.
- [241] Schwarz, R., Retzke, U., Lauckner, W.: Die Stellung von Magnesium sulfuricum in der Intensivtherapie schwerer Gestosen. Geburtsh. u. Frauenheilk. **39** (1979) 604—608.
- [242] Scott, J. R., Beer, A. A.: Immunologic aspects of pre-eclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. **125** (1976) 418—427.
- [243] Seelig, M. S.: Magnesium requirements in human nutrition. Magnesium-Bulletin **1a** (1981) 26—47.
- [244] Sehgal, N. N., Hitt, J. R.: Plasma volume expansion in the treatment of pre-eclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. **138** (1980) 165—168.
- [245] Selbmann, H. K., Brach, M., Elser, H., Holzmann, K., Johannigmann, J., Riegel, K.: Münchner Perinatal-Studie 1975—1977 (Daten, Ergebnisse, Perspektiven). Deutscher Ärzte-Verlag GmbH. Köln-Lövenich, 1980.
- [246] Sherline, D. M., Davidson, R. A.: Adolescent pregnancy: The Jackson, Mississippi, experience. Am. J. Obstet. Gynecol. **132** (1978) 245—255.
- [247] Sitzungsbericht, Referent: G. Scholtes. Gesellsch. f. Gebh. u. Gynäk. in Berlin, 1976. Teilnehmer: Weidinger, H., Hoffbauer, H., Martius, G., Saling, E., Scholtes, G. Geburtsh. u. Frauenheilk. **37** (1977), 194—197.
- [248] Sitzungsbericht, Referent: Vogel, M.: Orthologie und Pathologie der Plazenta (Paidopathologie), Freiburg 1976. Geburtsh. u. Frauenheilk. **37** (1977) 340—342.
- [249] Soffronoff, E. C., Kaufmann, B. M., Connaughton, J. F.: Intravascular volume determinations and fetal outcome in hypertensive diseases of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. **127** (1977) 4—9.
- [250] Spätling, L., Schneider, H., Stähler, E., Daume, E., Sturm, G.: Verstärkter Haarwuchs unter Langzeittokolyse mit Fenoterol unter Berücksichtigung von Testosteron, Androstandiol, Cortisol und ACTH. Geburtsh. u. Frauenheilk. **40** (1980) 1022—1028.
- [251] Spätling, L.: Orale Magnesium-Zusatztherapie bei vorzeitiger Wehentätigkeit. Geburtsh. u. Frauenheilk. **41** (1981) 101—102.
- [252] Stallworth, J. C., Yeh, S. Y., Petrie, R. H.: The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate variability and uterine activity. Am. J. Obstet. Gynecol. **140** (1981) 702—706.
- [253] Steer, C. M., Petrie, R. H.: A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. Am. J. Obstet. Gynecol. **129** (1977) 1—4.
- [254] Stein, W. W., Laabs, H., Kurda, D., Krämer, A., Born, H. J., Schuhmann, R.: Intensität und Verteilungsmuster von Mikrokalk in der Plazenta — eine Auswertung von 1411 Plazenten — In: Schmidt, E., Dudenhausen, J. W., Saling, E.: Perinatale Medizin, Bd. VIII. Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York 1981, 326—327.
- [255] Still, J. G., Greiss, F. C.: The effect of prostaglandins and other vasoactive substances on uterine blood flow and myometrial activity. Am. J. Obstet. Gynecol. **130** (1978) 1—8.
- [256] Studd, J. W. W., Shaw, R. W., Bailey, D. E.: Maternal and fetal serum protein concentration in normal pregnancy and pregnancy complicated by proteinuric pre-eclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. **114** (1972) 582—588.
- [257] Suonio, S., Olkkonen, H., Lahtinen, T.: Maternal circulatory response to a single dose of ritodrine hydrochloride during orthostasis in normal and hypertensive late pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. **130** (1978) 745—747.
- [258] Symonds, E. M., Broughton Pipkin, F., Craven, D. J.: Changes in the Renin-Angiotensin system in primigravidae with hypertensive disease of pregnancy. British J. Obstet. and Gynaecol. **82** (1975) 643—650.
- [259] Szalay, S., Husslein, P., Grünberger, W.: Die Kollagenolytische Aktivität von menschlichem Zervixgewebe nach lokaler Applikation von Prostaglandin E₂ (PGE₂) mit einem Portioadapter. Zbl. Gynäkol. **103** (1981) 1107—1112.
- [260] Teasdale, F.: Gestational changes in the functional structure of the human placenta in relation to fetal growth: A morphometric study. Am. J. Obstet. Gynecol. **137** (1980) 560—568.
- [261] Thieme, R., Schramel, P., Kurz, E.: Die Spurenelementkonzentration der menschlichen Plazenta in stark kontaminierter Umwelt. Geburts. u. Frauenheilk. **37** (1977) 756—761.
- [262] Traub, E., Seelig, W.: Die Anwendung von Magnesiumsulfat bei der Behandlung der Eklampsie. Magnesium-Bulletin **3** (1979) 210—212.
- [263] Trudinger, B. J.: Platelets and intrauterine growth retardation in pre-eclampsia. British J. Obstet. Gynecol. **83** (1976) 284—286.
- [264] Tulenko, T. N.: Regional sensitivity to vasoactive poly-

- peptides in the human umbilicoplacental vasculature. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **135** (1979) 629—636.
- [265] *Unbehaun, V., Conradt, A., Schlotter, C. M.*: Untersuchungen über das Verhalten von Parametern des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels sowie von humanem plazentarem Lactogen (HPL) und Serum-Kalium während oraler Langzeitmedikation von Th 1165a. In: *Jung, H., Klöck, F. K.*: Th 1165a (Partusisten®) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975, 191—195.
- [266] *Unbehaun, V., Conradt, A., Schlotter, C. M., Schneider, V.*: Stoffwechseleränderungen während Infusion von Th 1165a. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **178** (1974) 118—127.
- [267] *Vahrson, H., Schwarz, H. J.*: Zur Anwendung betaadrenergischer Substanzen in der Therapie schwerer Gestosen ohne Gefährdung des Kindes. *Gebh. u. Frauenheilk.* **31** (1971) 536—545.
- [268] *Valenzuela, G., Bodhke, R. R.*: Effect of pregnancy-induced hypertension upon placental prostaglandin metabolism: Decreased prostaglandin F_{2α} catabolism with normal prostaglandin E₂ catabolism. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **138** (1980) 255—256.
- [269] *Vogel, M.*: Möglichkeiten und Grenzen morphologischer Plazentadiagnostik. In: *Schmidt, E., Dudenhausen, J. W., Saling, E.*: Perinatale Medizin. Bd. VIII. Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York 1981, 161—164.
- [270] *Vorherr, H.*: Placental insufficiency in relation to post-term pregnancy and fetal postmaturity (Evaluation of fetoplacental function; management of the postterm gravida). *Am. J. Obstet. Gynecol.* **123** (1975) 67—103.
- [271] *Wagner, G., Salzer, H., Reinold, E.*: Anamnese und Schwangerschaftsverlauf bei Zervixcerclage. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **182** (1978) 68—78.
- [272] *Wagner-Kolb, D., Fischer, R.*: Die Präeklampsie als Hinweis auf die Möglichkeit einer chronischen Nierenerkrankung. *Gebh. u. Frauenheilk.* (1971) 560—564.
- [273] *Wallenburg, H. C. S., Mazer, J., Hutchinson, D. L.*: Effects of a beta-adrenergic agent (metaproterenol) on uteroplacental circulation (An angiographic study in the pregnant rhesus monkey). *Am. J. Obstet. Gynecol.* **117** (1973) 1067—1075.
- [274] *Weidinger, H.*: Neuere Modellvorstellungen zur Wirkung der Beta-Adrenergika am Uterus. In: *Jung, H., Klöck, F. K.*: Th 1165a (Partusisten®) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975, 9—15.
- [275] *Weidinger, H. Ed.*: Labour Inhibition. Betamimetic drugs in Obstetrics. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart/New York 1977.
- [276] *Weidinger, H.*: Tokolyse, eine Therapie, die Vorsicht erfordert. *Fortschr. d. Med. (FdM)* **98/29** (1980), 1103—1106.
- [277] *Weidinger, H.*: Magnesium und Tokolyse. Bayreuther Gespräch 1981 FdM (Kongresse-Symposien), MB Schwappach u. Co., Gauting vor München 1982.
- [278] *Weidinger, H.*: Schwangerschaft, Kontrazeptiva, Hypertonie. In: *Gessler, U.*: Differentialdiagnose und Therapie der Hypertonie. Aesopus Verlag GmbH, Lugano/München 1978, 211—225.
- [279] *Weidinger, H., Christner, R.*: Behandlung der Schwangerschaftsspätgestose mit Briserin®. *Gebh. u. Frauenheilk.* **33** (1973) 586—591.
- [280] *Weidinger, H., Mohr, D., Haller, K., Hiltmann, W. D., Vogel, M.*: Zeitlicher Verlauf der Blutglucose, des immunoreaktiven Insulins und der Kaliumionen beim Neugeborenen nach langzeitiger und akuter Gabe von Partusisten® mit und ohne Isoptin®. *Z. Geburtsh. Perinat.* **180** (1976) 258—265.
- [281] *Weidinger, H., Wiest, W.*: A comparative study of the epidemiological data of pregnancies with and without tendencies to premature delivery. *J. Perinat. Med.* **2** (1974) 276—287.
- [282] *Weil, A., Schenk, W., Ramzin, M. S.*: Epidemiologische Aspekte der idiopathischen Frühgeburt. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **182** (1978) 410—416.
- [283] *Weiner, C. P., Brandt, J.*: Plasma antithrombin III activity: An aid in the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **142** (1982) 275—281.
- [284] *Weinstein, L.*: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count; A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **142** (1982) 159—167.
- [285] *Weisman, S. A., Simon, N. M., Herdson, P. B., Franklin, W. A.*: Nephrotic syndrome in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **117** (1973) 867—883.
- [286] *Werner, C., Bender, H. G., Klünsch, H.*: Morphologische Plazentabefunde in Abhängigkeit vom Schweregrad der EPH-Gestose. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **34** (1974) 168—174.
- [287] *Winter, R.*: Senkung der perinatalen Mortalität von Zwillingskindern durch prophylaktische Tokolyse. *Fortschr. d. Med. (FdM)* **96/7** (1978) 305—307.
- [288] *Wulf, K. H.*: Physiologie und Pathophysiologie der Plazenta und der Eihäute. In: *Käser, O., Friedberg, V., Ober, K. G., Thomsen, K., Zander, J.*: Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd. II, Teil 1. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York 1981, 225—258.
- [289] *Yang, S. L., Kleinmann, A. M., Wei, P. Y.*: Immunologic aspects of term pregnancy toxemia (A study of immunoglobulins and complement). *Am. J. Obstet. Gynecol.* **122** (1975) 727—731.
- [290] *Ylikorkala, O., Mäkilä, U. M., Viinikka, L.*: Amniotic fluid prostacyclin and thromboxane in normal, pre-eclamptic, and some other complicated pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **141** (1981) 487—490.
- [291] *Zumkley, H.*: Magnesium bei Erkrankung der Schilddrüse, des Pankreas, der Nebennieren, der Sexualorgane. *Magnesium-Bulletin 1a* (1981) 83—90.
- [292] *Zuspan, F. P.*: Adrenal gland and sympathetic nervous system response in eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **114** (1972) 304—313.
- [293] *Zuspan, F. P.*: Problems encountered in the treatment of pregnancy-induced hypertension (A point of view). *Am. J. Obstet. Gynecol.* **131** (1978) 591—597.

(For the authors: Prof. Dr. med. H. Weidinger, Leiter der Frauenklinik, — Städtische Krankenanstalten —, Kulmbacher Str. 23, D-8580 Bayreuth)