

Zur Bedeutung des Serum-Magnesium-Spiegels für uterine Kontraktilität, uteroplazentare Perfusion, fetales Kreislaufverhalten sowie für den Bedarf an β_2 -Mimetika bei tokolytischer Therapie

Experimentelle Ergebnisse am hochträchtigen Schaf

Von A. Wischnik*), A. Schroll**), W. Heimisch**), B. Wischnik*), E. Wieshammer*), A. Weidenbach*)

*) Gynäkologisch-geburtshilfliche Abteilung der Krankenanstalt Rotes Kreuz I (Chefarzt: Prof. Dr. A. Weidenbach)

**) Abteilung für experimentelle Chirurgie beim Deutschen Herzzentrum München (Ltd. Arzt: Priv. Doz. Dr. N. Mandler)

Zusammenfassung

An 6 hochträchtigen Merinoschafen wurde der Einfluß des Serum-Magnesiumspiegels auf Änderungen folgender Parameter durch Oxytocingabe ohne bzw. mit gleichzeitiger Tokolyse mit Fenoterol untersucht: Intrauteriner Druck, uteriner Blutfluß und Gefäßwiderstand, regionale uterine Aktivität, fetaler Aortendruck, fetale Herzfrequenz. Sämtliche oxytocin-induzierten Änderungen dieser Größen unterliegen in Hypomagnesiämie gravierenden Veränderungen. Der tokolytische Effekt des Fenoterol ist bei gleicher Dosierung deutlicher bei höheren Serummagnesiumwerten. Es kann somit — auch aufgrund klinischer Erkenntnisse und theoretischer Erwägungen — von einer Möglichkeit zur Einsparung von Fenoterol durch Magnesiumsubstitution ausgegangen werden.

Summary

In 6 pregnant merino sheep near term the influence of serum-magnesium-levels upon variations of the following parameters, caused by oxytocin administration without and during tocolysis with fenoterol, has been investigated: intra-uterine pressure, uterine blood flow, uterine vascular resistance, regional uterine contractility, fetal aortic pressure and heart rate. All variations of these parameters caused by oxytocin were found to be more severe in hypomagnesiemic animals than in the normomagnesiemic ones. Equal doses of Fenoterol lead to a more pronounced tocolytic effect with normal serum magnesium levels. Consequently, normalisation of serum-magnesium-levels seems to be helpful for saving β_2 -adrenergic tocolytics.

Résumé

Sur 6 mérinos, près à mettre bas, on a examiné l'influence du niveau du sérum magnésium sur le changement des données paramétriques suivantes par des administrations d'oxytocine sans — ou respectivement — avec tocolyse simultanée avec Fénotérol: pression intrautérine, fluctuation du sang dans l'utérus et résistance vasculaire, activité utérine régionale, pression de l'aorte du foetus, fréquence cardiaque du foetus. Tous les changements induits d'oxytocine de ces données relèvent de transformations sérieuses en hypomagnésiémie. L'effet tocolytique du Fénotérol, tout en maintenant la même dosage, est plus marqué avec des niveaux de sérum magnésium plus élevés. On peut donc ainsi — et aussi en raison des faits cliniques et des considérations théorétiques — partir de la possibilité de réduire le Fénotérol par la substitution de magnésium.

Einleitung

Während das Interesse des Geburtshelfers am Magnesium früher lediglich auf der relaxierenden, zentral-sedierenden und blutdrucksenkenden Wirkung von hohen Magnesiumdosen bei eklamptischen Anfällen begründet war [vgl. u. a. 35], beansprucht heute dieses Ion unsere verstärkte Aufmerksamkeit aufgrund der vorliegenden Berichte aus der Literatur über die Folgen des Magnesiummangels bei der Schwangeren [vgl. u. a. 10, 13, 17, 24, 29, 37]:

- höhere Abortrate
- Chromosomen-Anomalien
- fetale Mißbildungen
- fetale Ödeme
- Störungen der Hämatopoese
- erhöhte Gestosehäufigkeit
- verzögerte Uterusinvolution
- vorzeitige Wehentätigkeit (Aufstellung mod. zit. n. Weidinger [39]).

Vor allem die Bedeutung des letzten Punktes verdient hervorgehoben zu werden, da die aus der vorzeitigen Wehentätigkeit resultierende Frühgeburtlichkeit die wesentlichste Determinante der perinatalen Morbidität und Mortalität darstellt [vgl. u. a. 30].

Bekanntlich stehen uns heute mit den semiselektiven β_2 -Mimetika wie dem Fenoterol¹⁾ Substanzen zur Verfügung, mit denen eine effiziente Hemmung vorzeitiger Wehen möglich ist. Indes kommen diesen Substanzen eine Reihe von Nebenwirkungen zu, wobei kardiovaskuläre Alterationen im Vordergrund stehen [41]. Diese sind charakterisiert durch eine Dysökonomisierung im myokardialen Energiehaushalt, deren

¹⁾ Partusisten® der Fa. Boehringer, Ingelheim

Leitsymptom die Tachykardie ist und an deren Ende u. U. morphologische hypoxische Schädigungen des Myokards vom Typ der „infarct-like lesions“ [25] stehen können.

Vor diesem Hintergrund gewinnt die Rolle des Magnesiums doppelte Bedeutung: Einerseits konnte gezeigt werden, daß die Substitution von Magnesium geeignet ist, β -mimetika-bedingte Alterationen der hämodynamischen Situation ebenso zu antagonisieren [42] wie Störungen des myokardialen Metabolithaushaltes [40] und die myokardiale Kalziumbelastung [43] unter Tokolyse.

Die nachteilige Wirkung des Magnesiummangels bei der Ausbildung bzw. die Antagonisierbarkeit von durch adrenerge Substanzen induzierten kardiomyopathischen Veränderungen durch Magnesium ist vielfach belegt [6, 11, 19,

21, 24, 34, 36, 42]. Andererseits muß gerade vor dem Hintergrund der geschilderten — dosisabhängigen — Effekte der von Spätling [32] aufgrund klinischer Studien gegebene Hinweis auf eine mögliche Einsparung von β_2 -adrenergen Tokolytika durch Magnesiumsubstitution weiter verfolgt werden. Absicht der vorliegenden Studie war es daher, den Einfluß des Magnesiumbestandes bzw. dessen Interaktion mit der β_2 -adrenergen Substanz Fenoterol zu überprüfen hinsichtlich der globalen und regionalen uterinen Motilität sowie deren Einfluß auf die uterine Hämodynamik und die fetale Kreislaufsituation.

Material und Methodik (Abb. 1)

Im Rahmen einer größeren Versuchsreihe an hochträchtigen Schafen wurde bei 6 Tieren vor

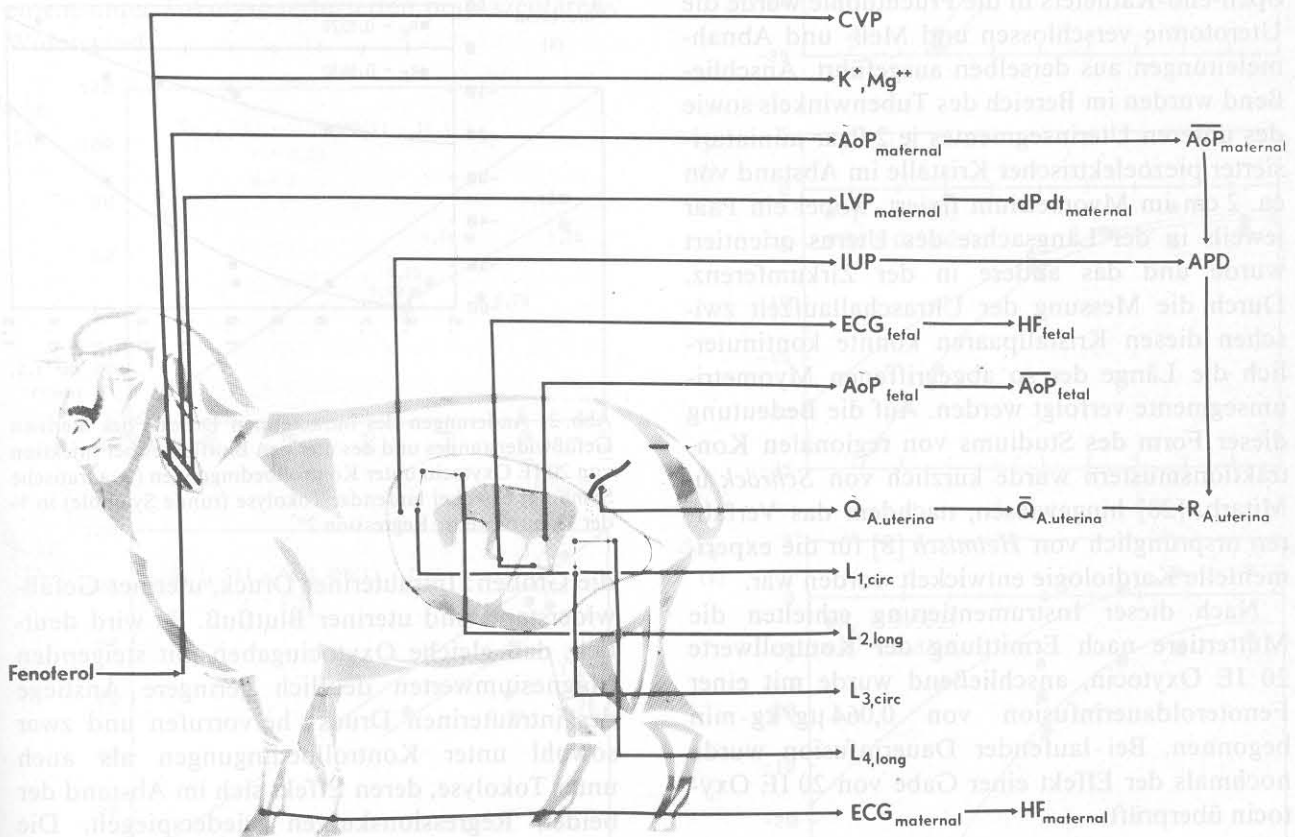


Abb. 1: Versuchsanordnung, gemessene und verrechnete Größen

CVP	zentralvenöser Druck
K^+, Mg^{++}	Kalium-/Magnesiumkonzentration im Serum
$\dot{A}oP_{maternal}$	pulsatiler maternaler Aortendruck
$\bar{A}oP_{maternal}$	gemittelter maternaler Aortendruck
$LVP_{maternal}$	maternaler linksventrikulärer Druck
$dP/dt_{maternal}$	maternale Druckanstiegsgeschwindigkeit
IUP	intrauteriner Druck
APD	aortoplazentare Druckdifferenz
ECG_{fetal}	fetales Elektrokardiogramm
HF_{fetal}	fetale Herzfrequenz

$\dot{A}oP_{fetal}$	pulsatiler fetaler Aortendruck
$\bar{A}oP_{fetal}$	gemittelter fetaler Aortendruck
$\dot{Q}_{A.uterina}$	pulsatiler uteriner Blutfluß
$\bar{Q}_{A.uterina}$	gemittelter uteriner Blutfluß
$L_{1,circ}$	zirkumferentielles Segment im Fundus
$L_{2,long}$	longitudinales Segment im Fundus
$L_{3,circ}$	zirkumferentielles Segment im unteren Uterinsegment
$L_{4,long}$	longitudinales Segment im unteren Uterinsegment
$ECG_{maternal}$	maternales Elektrokardiogramm
$HF_{maternal}$	maternale Herzfrequenz

Versuchsbeginn der Serummagnesiumspiegel mittels AAS²⁾ bestimmt. In Lokalanästhesie wurde zunächst die V. iugularis dargestellt und kanüliert. Über diesen venösen Zugang wurde Narkose mit 2 mg/kg KG Ketamin eingeleitet und mit 0,2 mg/kg·min unterhalten. Am narkotisierten, spontan atmenden Tier wurde sodann die A. carotis dargestellt und über diese Mikrotip-Druckaufnehmer in Aorta und linken Ventrikel vorgeschoben. Nach Anlegen der EKG-Elektroden erfolgte Laparotomie. An die A. uterina wurde ein elektromagnetischer Flußmesser angelegt, anschließend erfolgte Uterotomie. Unter Vermeidung von Fruchtwasserverlust wurde der Fet mit seiner kaudalen Hälfte entwickelt. Nach Präparation von dessen Inguinalgefäßen wurde ein aortales Mikrotip eingeführt sowie ein Blutabnahmekatheter. Schließlich wurden noch die fetalen EKG-Elektroden appliziert. Nach Wiedereinbringen des Feten und Einlegen eines open-end-Katheters in die Fruchthöhle wurde die Uterotomie verschlossen und Meß- und Abnahmeleitungen aus derselben ausgeführt. Anschließend wurden im Bereich des Tubenwinkels sowie des unteren Uterinsegmentes je 2 Paar miniaturisierter piezoelektrischer Kristalle im Abstand von ca. 2 cm im Myometrium fixiert, wobei ein Paar jeweils in der Längsachse des Uterus orientiert wurde und das andere in der Zirkumferenz. Durch die Messung der Ultraschallaufzeit zwischen diesen Kristallpaaren konnte kontinuierlich die Länge der so abgegriffenen Myometriumssegmente verfolgt werden. Auf die Bedeutung dieser Form des Studiums von regionalen Kontraktionsmustern wurde kürzlich von *Schröck* u. Mitarb. [28] hingewiesen, nachdem das Verfahren ursprünglich von *Heimisch* [8] für die experimentelle Kardiologie entwickelt worden war.

Nach dieser Instrumentierung erhielten die Muttertiere nach Ermittlung der Kontrollwerte 20 IE Oxytocin, anschließend wurde mit einer Fenoteroldauerinfusion von 0,064 µg/kg·min begonnen. Bei laufender Dauerinfusion wurde nochmals der Effekt einer Gabe von 20 IE Oxytocin überprüft.

Ergebnisse

In Abb. 2 sind die durch Oxytocingabe erzeugten prozentualen Parameteränderungen ohne (quadratische Symbole) und mit Fenoteroldauerinfusion (runde Symbole) wiedergegeben für

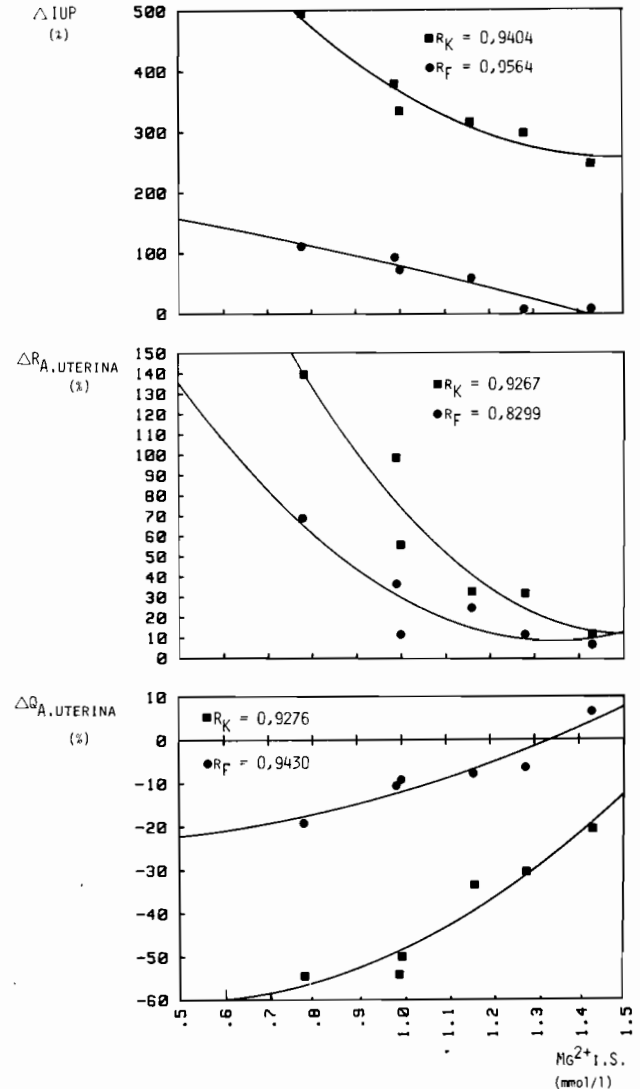


Abb. 2: Änderungen des intrauterinen Drucks, des uterinen Gefäßwiderstandes und des uterinen Blutflusses bei Injektion von 20 IE Oxytocin unter Kontrollbedingungen (quadratische Symbole) bzw. bei laufender Tokolyse (runde Symbole) in % der Kontrollwerte. Regression 2°.

die Größen: Intrauteriner Druck, uteriner Gefäßwiderstand und uteriner Blutfluß. Es wird deutlich, daß gleiche Oxytocingaben mit steigenden Magnesiumwerten deutlich geringere Anstiege des intrauterinen Drucks hervorrufen und zwar sowohl unter Kontrollbedingungen als auch unter Tokolyse, deren Effekt sich im Abstand der beiden Regressionskurven widerspiegelt. Die serummagnesiumabhängig verminderte Antwort des Myometriums auf Oxytocingabe sowie der ausgeprägtere myometriumsrelaxierende Effekt des Fenoterol bei höheren Serummagnesiumwerten spiegelt sich darin wieder, daß die oxytocinbedingte Zunahme des uterinen Gefäßwiderstandes mit steigenden Serummagnesiumwerten abnimmt. Analog verhält sich die wehenbedingte Reduktion des uterinen Blutflusses.

²⁾ Atomadsorptionsspektrophotometer der Fa. Perkin-Elmer

Die Zusammenhänge zwischen Serummagnesium und uterinem Gefäßwiderstand werden deutlicher, wenn man in Anlehnung an *Künzel* [16], *Moll* [23] und *Lees* [18] den uterinen Blutfluß gegen die wirksame Differenz zwischen arteriellem und intrauterinem Druck (APD) aufträgt (jeweils in % der Kontrolle, vgl. Abb. 3). Bei konstantem Gefäßwiderstand müßte jeweils die Winkelhalbierende des Graphen die Druck-Fluß-Beziehung beschreiben. Die Regressionsgeraden, die sich aus den Messungen nach Wehenmittelgabe unter verschiedenen Randbedingungen errechnen, weichen von dieser Winkelhalbierenden jedoch mehr oder weniger ab. Mit *Lees* [18] und *Künzel* [16] ist diese Abweichung durch den Widerstand in den präplazentaren Arterien während der Kontraktion zu erklären. Vergleicht man nun die Annäherung der Regressionsgeraden an die Winkelhalbierende, so findet man die Anlehnung unter Tokolyse ausgeprägter, entsprechend einem unter Tokolyse reduzierten präplazentaren Widerstand.

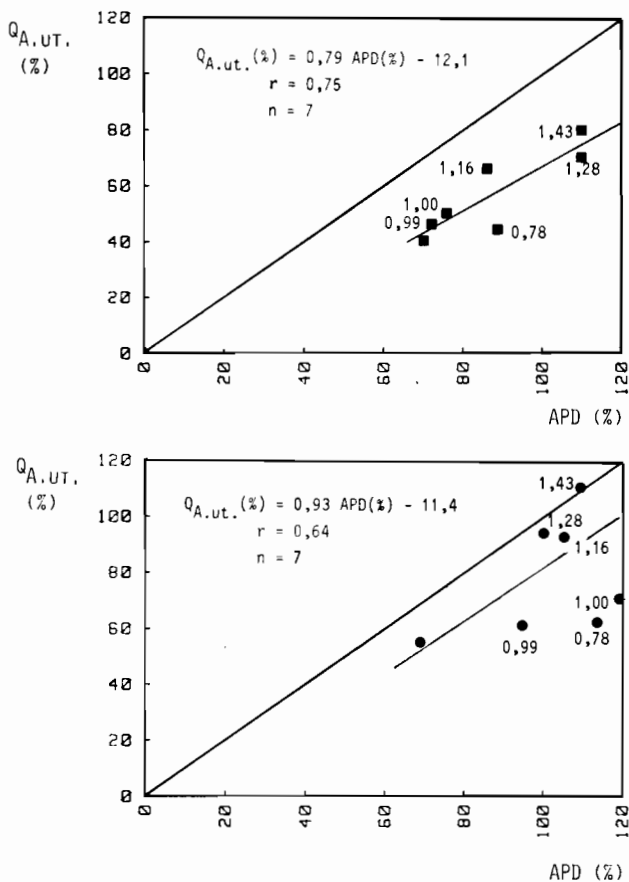


Abb. 3: Beziehung zwischen uterinem Blutfluß und aortoplazentarer Druckdifferenz, jeweils in % der Kontrolle, nach Injektion von 20 IE Oxytocin unter Kontrollbedingungen (oben) bzw. bei laufender Tokolyse mit $0,064 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ Fenoterol (unten). Lineare Regression. Bei den Einzelwerten sind jeweils die zugehörigen Serum-Magnesium-Konzentrationen angegeben.

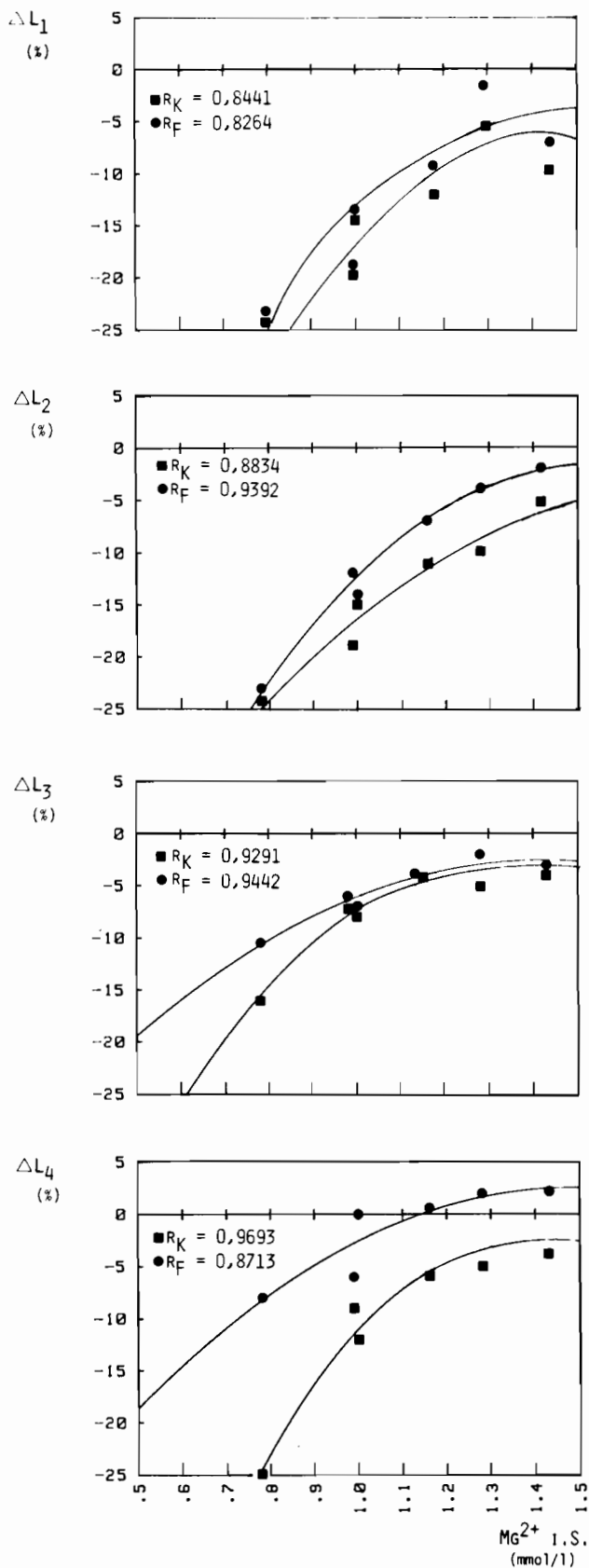


Abb. 4: Änderungen der longitudinalen und zirkumferentiellen Myometriumssegmente im Fundus bzw. im unteren Uterinsegment bei Injektion von 20 IE Oxytocin unter Kontrollbedingungen (quadratische Symbole) bzw. bei laufender Tokolyse (runde Symbole) in % der Kontrollwerte. Regression 2° .

Ordnet man den Einzelwerten dann noch die zugehörigen Serummagnesiumwerte zu, so finden sich die höheren Werte überwiegend auf der der Winkelhalbierenden zugewandten Seite der Regressionsgeraden, umgekehrt die niedrigen Werte auf der der Regressionsgeraden abgewandten Seite. Die bessere uteroplazentare Perfusion bei höheren Magnesiumwerten, wie sie aus Abb. 2 hervorgeht, entspringt also nicht nur einem durch Reduktion des myometralen Tonus verbesserten Druckgradienten, sondern auch einer direkten Reduktion des präplazentaren Gefäßwiderstandes.

In Abb. 4 sind die oxytocininduzierten prozentualen Abnahmen der myometralen Segmentlängen dargestellt. Man findet generell eine weniger ausgeprägte Verkürzung der Segmentlängen bei höheren Serummagnesiumspiegeln. Die fundalen Segmente zeigen eine stärkere Verkürzungstendenz bei niedrigen Serummagnesiumwerten, während sich bei den im unteren Uterinsegment abgegriffenen Längen die aktive Kontraktion und die durch den vom Fundus her kommenden Druck erzeugte passive Dehnung überlagern dürften.

Die in Abb. 5 wiedergegebenen fetalen Parameter reflektieren die mit steigendem Serummagnesium sich verbessernden Verhältnisse bei der

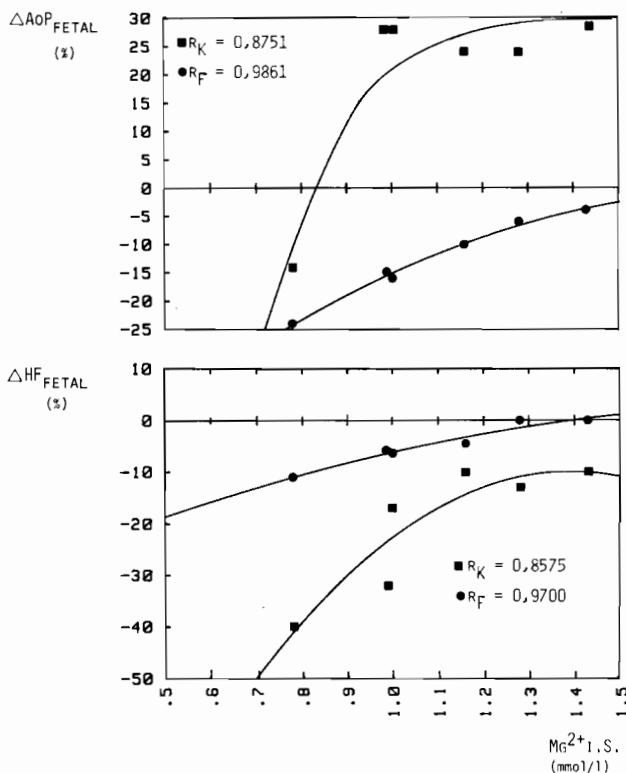


Abb. 5: Änderungen des fetalen Aortenmitteldrucks und der fetalen Herzfrequenz bei Injektion von 20 IE Oxytocin unter Kontrollbedingungen in % der Kontrollwerte. Regression 2°.

uteroplazentaren Perfusion. Weheninduzierte Dezelerationen der fetalen Herzfrequenz fallen bei höheren Serummagnesiumspiegeln deutlich geringer aus, unter Tokolyse werden sie bei Normomagnesiämie sogar gänzlich vermisst. Beim fetalen Aortendruck äußert sich die Wehenmittelgabe ohne gleichzeitige Tokolyse lediglich bei stärkerer Hypomagnesiämie depressorisch, ansonsten ist die Antwort über einen relativ weiten Bereich konstant pressorisch. Unter Tokolyse findet man durchwegs eine depressorische Antwort, die jedoch bei höheren Magnesiumwerten zunehmend schwächer ausfällt.

Diskussion

Die vorliegenden Befunde belegen einmal mehr die nachteiligen Auswirkungen der Schwangerenhypomagnesiämie. Abhängig von deren Ausmaß nimmt die uterine Kontraktionsantwort auf spezifische Stimuli zu. Dies zeigt sich sowohl an dem globalen Parameter des intrauterinen Drucks als auch an den für die uteroplazentare Perfusion wichtigen regionalen Kontraktionen. Normalisierung des Serum-Magnesiumspiegels bewirkt sowohl über einen durch myometrale Tonusabnahme verbesserten aortoplazentaren Druckgradienten als auch über eine direkte Abnahme des präplazentaren Gefäßwiderstandes eine verbesserte uteroplazentare Perfusion. Diese hat wiederum ihre Entsprechung in einer weniger ausgeprägten fetalen kardiovaskulären Depression. Diese Tendenzen ergeben sich in gleicher Weise am tokolysierten Tier, d. h. bei gleicher Tokolytikadosierung sind die oxytocinbedingten Veränderungen an uteriner Motilität, uteroplazentarer Perfusion sowie fetalem Druck-/Frequenzverhalten bei höherem Serum-Magnesium weniger ausgeprägt. Anders ausgedrückt ist es damit möglich, bei Normomagnesiämie mit geringeren Dosen an Tokolytika auszukommen als bei Hypomagnesiämie. Damit werden die Aussagen von Spätling [32] untermauert, dem durch Magnesiumsubstitution eine signifikante Einsparung an Fenoterol möglich war.

Dieser Synergismus zwischen Fenoterol und Magnesium erscheint bei Betrachtung des molekularen Wirkungsmechanismus logisch. Durch das β -Mimetikum Fenoterol wird via β -Rezeptor die Adenylatzyklase stimuliert, der intrazelluläre cyclo-AMP-Spiegel steigt. Hierdurch wird die myometrale Zelle relaxiert, wobei der Mechanismus ein cyclo-AMP-vermittelter Entzug freien myoplasmatischen Kalziums durch mikrosomale

Speicherung desselben sein soll [2, 41]. Eine Stimulierung der Adenylatzyklase wurde nun gleichfalls für das Magnesium von *Krawietz* und *Erdmann* [14] gezeigt, wobei für verschiedene Gewebe verschiedene Magnesium-Konzentrationsoptima zu bestehen scheinen.

Um am Uterus den tokolytischen Synergismus zwischen β_2 -Mimetikum und Magnesium zur Entfaltung zu bringen, erhöhte *Spätling* [32] das Serum-Magnesium von 0,74 mmol/l auf 0,85 mmol/l und mußte hierfür tägliche orale Dosen von 10—15 mMol einsetzen. In diesem Zusammenhang muß sicherlich auf die Kritik an dem Serummagnesiumspiegel als Parameter für den Magnesiumbestand einzelner Organe eingegangen werden [vgl. auch 5], der sich auch unsere Arbeitsgruppe bereits anschließen mußte. Allerdings hat die genauere Analyse unserer Daten zur Verteilung von ^{28}Mg an der tokolysierten Ratte im alimentären Magnesiummangel gezeigt, daß zumindest beim Magnesiummangel das Serummagnesium gut mit dem Magnesiumbestand von Herz, Uterus, Fet und Plazenta korreliert. Deswegen und aus Gründen der Praktikabilität erschien auch uns das Festhalten an diesem Parameter legitim [vgl. 43].

Die Dosis, die *Spätling* zur Erzielung einer signifikanten Fenoterol-Einsparung benötigte, bewegte sich in der gleichen Größenordnung, die auch unsere Arbeitsgruppe für die Kardioprotektion durch Magnesium bei Tokolyse erforderlich fand [42]. Noch höhere Dosen wurden von *Loßnitzer* [21] zur Kardioprotektion durch Magnesium bei erblich kardiomyopathischen Goldhamstern eingesetzt.

Hinsichtlich des Anions haben wir — ausgehend von unseren Untersuchungen zur Kardioprotektion bei Tokolyse durch Magnesiumsubstitution [42] — die Darreichung als Aspartat gewählt, unter Zugrundelegung der Erkenntnis, daß die Asparaginsäure eine sehr starke Affinität zum Intrazellulärraum hat [vgl. 9] und den an sie gebundenen Kationen eine beschleunigte Penetration in die Zelle ermöglicht [26, 33]. Außerdem sei auf Untersuchungsergebnisse verwiesen, die eine verbesserte Konservierung von energiereichen Phosphaten durch Magnesiumaspartat-substitution unter Langzeittokolyse ergaben [40] und damit in Einklang stehen mit Befunden von *Mendler* [22], *Dudziak* [4] und *Rosen* [27]. Eigene Untersuchungen an der tokolysierten graviden Ratte im alimentären Magnesiummangel [43] ergaben darüberhinaus, daß oral zugeführtes Mg^{28} -aspartat eine signifikant höhere Anreicherung

im fetalen Gewebe, im Blut sowie im Herz erfährt, verglichen mit der Gabe als Chlorid.

Faßt man die vorgelegten experimentellen Ergebnisse sowie die bereits publizierten Untersuchungen unserer eigenen und anderer Arbeitsgruppen zusammen, kann man als Resümee sagen, daß bei der tokolysierten Patientin sowohl unter dem Gesichtspunkt der Kardioprotektion als auch jenem der Einsparung von β -adrenergen Substanzen zur Tokolyse die fast immer vorhandene Schwangerschaftshypomagnesiämie [1, 3, 7, 12] ausgeglichen werden sollte, wobei fast immer relativ hohe Dosen (bis 20 mMol/die) an Magnesium einzusetzen sind, am günstigsten in Form des Aspartats³⁾.

Literatur

- [1] *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.
- [2] *Andersson, R., Lundholm, L., Mohme-Lundholm, E.*: Role of Cyclic AMP and Ca^{++} in Mechanical and Metabolic Events of Smooth Muscle. In: *Betz, E.* (Hrsg.): *Vascular Smooth Muscle*. Springer, Berlin, 1972.
- [3] *Baltzer, G., Daume, E.*: Untersuchungen zum Serummagnesiumspiegel in der Gravidität. *Verh. dtsch. Ges. Inn. Med.* **82** (1976) 880.
- [4] *Dudziak, R., Fournell, A., Pantke, O. A.*: Vergleich der Wirkung von Kaliumchlorid und K-Mg-Aspartat auf den Sauerstoffverbrauch und den Kaliumgehalt am isolierten Rattenherzen nach Anoxie. In: *Kalium-Magnesium-Aspartat*. Kolloquium Düsseldorf, 1969, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1970.
- [5] *Elser, H., King, S., Badmann, L.*: Magnesium-Spiegel in Serum und Urin bei Schwangeren mit und ohne Frühgeburtsbestrebungen. In: *Weidinger, H.* (Hrsg.): *Magnesium und Tokolyse*. *Fortschr. Med. Suppl.* **129** (1982).
- [6] *Günther, T., Ising, H., Merker, H. J.*: Elektrolyt- und Kollagengehalt im Rattenherzen bei chronischem Magnesium-Mangel und Streß. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **16** (1978) 293.
- [7] *Hähn, N., Paschen, K., Haller, J.*: Das Verhalten von Kupfer, Eisen, Magnesium, Calcium und Zink bei Frauen mit normalem Menstruationszyklus, unter Einnahme von Ovulationshemmern und in der Gravidität. *Arch. Gynäk.* **213** (1972) 176.
- [8] *Heimisch, W., Hagl, S., Meisner, H., Franklin, D., Kemper, W. S.*: Aufzeichnung lokaler Myokardfunktionen nach dem Ultraschall-Laufzeitprinzip. *Biomed. Techn.* **20**, Suppl. (1975).
- [9] *Holden, J. T.*, *Amino Acid Pools*, Elsevier, Amsterdam, 1962.

³⁾ entsprechend beispielsweise bis zu 4 Tbl. Mg 5-Longoral®. Fa. Artesan, Lüchow.

- [10] Hurley, L. S.: Magnesium Deficiency in Pregnancy and its Effects on the Fetus. *Magn. Bull.* **3**, 1a (1981) 202.
- [11] Janke, J., Fleckenstein, A., Hein, B., Leder, O., Sigel, H.: Prevention of myocardial Ca-overload and necrotization by Mg- and K-salts or acidosis. In: *Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism*. Vol. 6. In: *Pathophysiology and Morphology of Myocardial Cell Alteration*. University Park Press, Baltimore, 1975.
- [12] de Jorge, F. B., Delascio, D., de Ulhoa Cintra, A. B., Antunes, M. L.: Magnesium Concentration in the Blood Serum of Normal Pregnant Women. *Obstet. Gynec.* **25** (1965) 253.
- [13] Kiss, D., Szöke, B.: Rolle des Magnesiums bei der Verhütung der Frühgeburt. *Zbl. Gynäk.* **97** (1975) 924.
- [14] Krawietz, W., Erdmann, E.: Wirkung von Ca^{2+} und Mg^{2+} auf die β -Rezeptor-gekoppelte Adenylatzyklase. *Magn. Bull.* **1**, 3 (1979) 183.
- [15] Kumar, D., Zourlas, P. A., Barnes, A. C.: In Vitro and In Vivo Effects of Magnesium Sulfate on Human Uterine Contractility. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **86** (1963) 1036.
- [16] Künzel, W., Kastendieck, E.: Uterine Blood Flow, Fetal Oxygenation, and Betamimetic Drugs (Partusisten®). In: *Weidinger, H.* (Hrsg.): *Labour Inhibition — Betamimetic Drugs in Obstetrics*. Fischer. Stuttgart, New York, 1977.
- [17] Kuti, V., Balazs, M., Morvay, F., Varenka, Zs., Szekely, A., Szücs, M.: Effect of maternal Magnesium Supply on Spontaneous Abortion and on Intratuerine Foetal Development: Experimental Epidemiological Study. *Magn. Bull.* **3**, 1 (1981) 73.
- [18] Lees, M. H., Hill, J. D., Ochsner, A. J., Thomas, C. L., Novy, M. J.: Maternal Placental and Myometrial Blood Flow of the Rhesus Monkey during Contractions. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **110** (1971) 68.
- [19] Lehr, D.: Magnesium and Cardiac Necrosis. *Magn. Bull.* **3**, 1a (1981) 178.
- [20] Lim, P., Jacob, E., Dong, S., Khoo, O. T.: Values for Tissue Magnesium as a Guide in Detecting Magnesium Deficiency. *J. Clin. Path.* **22** (1969) 417.
- [21] Loßnitzer, K., Konrad, A., Völger, K.-D., Mohr, W., Jakob, M.: Kardioprotektion durch Magnesiumgaben bei erblicher Kardiomyopathie. *Herz/Kreislauf* **13**, 2 (1981) 81.
- [22] Mendler, N., Sebening, F., Theobald, K. P.: Die Wirkung von Kalium-Magnesium-Aspartat auf den Energiestoffwechsel im ischämischen Myokard. In: *Beer, R., Finsterer, U.* (Hrsg.): *Biochemische Eigenschaften und Möglichkeiten der klinischen Anwendung von Kalium-Magnesium-Aspartat*. Editio Cantor. Aulendorf/W., S. 66 (1975).
- [23] Moll, W., Künzel, W.: Der uteroplazentare Kreislauf. *Z. Geburtsh. Perinat.* **178** (1974) 1.
- [24] Mund-Hoym, S., Vogel, J.: Veränderungen am fetalen Myokard nach Gabe von Fenoterol mit und ohne Magnesium — eine tierexperimentelle in vivo Studie. In: *Weidinger, H.* (Hrsg.): *Magnesium und Tokolyse*. *Fortschr. Med., Suppl.* **81** (1982).
- [25] Rona, G., Chappel, C. J., Balazs, T., Gaudry, R.: An Infarct-Like Myocardial Lesion and Other Toxic Manifestations Produced by Isoproterenol in Rat. *Arch. Path.* **67** (1959) 443.
- [26] Ring, K., Grimm, E., Schwarz, M.: Wechselwirkungen zwischen L-Aspartat und Kaliumionen beim Transport in lebende Zellen. In: *Kronschwitz, H.* (Hrsg.): *Kalium-Magnesium-Zink-Aspartat*, 15. Kolloquium, Frankfurt/Main (1975).
- [27] Rosen, H., McCallum, J., Blumenthal, J., Agesborg, H.: Effects of Potassium and Magnesium Aspartates on the Isolated Guinea Pig Heart. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **147** (1964) 476.
- [28] Schröck, R., Heimisch, W., Gebhardt, K., Mendler, N.: Die Auswirkungen regionaler und generalisierter Uteruskontraktionen auf den uterinen Blutfluß: Experimentelle Untersuchungen. *Vortr. b. 10. Deutschen Kongreß für Perinatale Medizin*, Berlin (1981).
- [29] Seelig, M. S.: The Role of Magnesium in Normal and Abnormal Pregnancy. In: *Magnesium Deficiency in the Pathogenesis of Disease*. Plenum Medical Book Company. New York, London (1980).
- [30] Selbmann, H. K., Brach, M., Elser, H., Holzmann, K., Johannigmann, J., Riegel, K. (Hrsg.): *Münchener Perinatal-Studie 1975–77*. Deutscher Ärzte Verlag. München (1980).
- [31] Späh, F., Fleckenstein, A.: Evidence of a New, Preferentially Mg-carrying, Transport System Besides the Fast Na and the Slow Ca Channels in the Excited Myocardial Sarcolemma Membrane. *J. Molec. Cell. Cardiol.* **11** (1979) 1109.
- [32] Spätling, L.: Orale Magnesium-Zusatztherapie bei vorzeitiger Wehentätigkeit. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **41** (1981) 101.
- [33] Staib, I., Kretzschmar, M.: Messung der Elektrolytkonzentration in verschiedenen Gewebearten der Ratte nach Verabreichung von Kalium-Magnesium-Aspartat. *Arzneim. Forsch.* **18** (1968) 342.
- [34] Thang, L.-H., Jacob, R., Classen, H.-G.: Myokardiale Elektrolytverschiebungen im Frühstadium der adrenergen Kardiomyopathie. *Magn. Bull.* **1**, 3 (1979) 186.
- [35] Traub, E., Seelig, W.: Die Anwendung von Magnesiumsulfat bei der Behandlung der Eklampsie. *Magn. Bull.* **1**, 3 (1979) 210.
- [36] Unglaub, I., Syllm-Rapoport, I., Strassburger, I.: Pathologisch-anatomische Befunde bei experimentellem Magnesium-Mangel des Hundes. *Virchows Arch. path. Anat.* **332** (1959) 122.
- [37] Vitale, J. J., Hellerstein, E. E., Nakamura, M., Lown, B.: Effects of Magnesium-Deficient Diet upon Puppies. *Circ. Res.* **9** (1961) 387.
- [38] Weidinger, H., Wiest, W.: Modellvorstellung zur Wirkung beta-sympathikomimetischer Substanzen. *Z. Geburtsh. Perinat.* **177** (1973) 223.
- [39] Weidinger, H.: Vorwort zum Symposium: Magnesium und Tokolyse am 26. 9. 1981 auf Burg Lauenstein. In: *Weidinger, H.* (Hrsg.): *Magnesium und Tokolyse*. *Fortschr. Med., Suppl.* **7** (1982).
- [40] Wischnik, A., Mendler, N., Schroll, A., Weidenbach, A.: Zur Frage der Zusatztherapie bei Tokolyse: Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen des myokardialen Metabolitstatus. *Frauenarzt* **23** (1982) 34.
- [41] Wischnik, A., Mendler, N., Heimisch, W., Schroll, A., Weidenbach, A.: Das kardiale Risiko bei Tokolyse und Möglichkeiten zu dessen Antagonisierung. I. Mitteilung: Zur hämodynamischen Situation der tokolysierten Patientin / Kardioprotektion durch kardioselektive β -Blocker. *Tierexperimentelle Ergebnisse. Geburtsh. u. Frauenheilk.* **42** (1982) 286.
- [42] Wischnik, A., Mendler, N., Schroll, A., Heimisch, W., Weidenbach, A.: Das kardiale Risiko bei Tokolyse und Möglichkeiten zu dessen Antagonisierung. II. Mitteilung: Kardioprotektion durch Magnesiumsubstitution. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **42** (1982) 501.
- [43] Wischnik, A., Schroll, A., Kollmer, W. E., Berg, D., Weidenbach, A., Wieshammer, E.: Myokardiale Kalziumaufnahme unter Langzeittokolyse in Verbindung mit Verapamil, Metoprolol und Magnesium. *Vortrag bei der Tagung der Bayer. Ges. f. Gyn. und Geburts., Bamberg* (1982).

(Für die Autoren: Dr. med. Arthur Wischnik, c/o Krankenhaus Rotes Kreuz 1, gynäkolog.-geburtsh. Abtlg., Nymphenburger Str. 163, 8000 München 19.)