

Kombinationstherapie mit Metoprolol, Magnesiumsulfat und -aspartat beim schwangerschaftsinduzierten Hochdruck (SIH)

Klinische Ergebnisse

A. Wischnik und D. Rump

Zusammenfassung

33 Patientinnen, die ab der 30. SSW Blutdruckwerte von mehr als 90 mm Hg diastolisch bzw. 140 mm Hg systolisch entwickelten, wurden mit einer Kombination des β_1 -Rezeptorenblockers Metoprolol p. o., Magnesiumsulfat i. v. bzw. Magnesiumaspartat p. o. behandelt. Unter dieser Therapie war eine befriedigende Reduktion und anschließende Stabilisierung des Blutdrucks möglich. Es zeigten sich keine Alterationen der fetalen kardiovaskulären Reagibilität, fetale Wachstums- und plazentare Funktionsparameter tendierten vom unteren in den mittleren Normbereich. Dem entsprach ein zufriedenstellendes fetal outcome. Nach diesen Befunden erscheint die Ablehnung dieser Therapieform wegen der Befürchtung, die fetale Adaptation werde nachteilig beeinflusst, nicht gerechtfertigt.

Summary

33 patients with pregnancy induced hypertension (blood pressure > 90 mm Hg (diastolic) and > 140 mm Hg (systolic) respectively) from the 30th week of gestation onwards have been treated with a combination of the β_1 -receptor blocker Metoprolol (orally), magnesium sulphate (intravenously) and magnesium aspartate (orally). By means of this therapy a sufficient reduction and stabilisation of maternal blood pressure could be achieved. There has been no derangement in fetal cardiovascular regulation. Parameters reflecting fetal growth and placental function tended to normalize. Accordingly, a sufficient fetal outcome could be stated. According to these results it does not seem to be justified to refuse this kind of combination therapy because of possible derangements in fetal adaptation.

Aus der Krankenanstalt Rotes Kreuz München, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe (Chefarzt: Prof. Dr. A. Weidenbach) und der Universitätsfrauenklinik Mannheim (Direktor: Prof. Dr. F. Melchert)

Résumé

Nous avons traité 33 patientes, qui ont développé une hypertension hors de la 30^{ème} semaine de la grossesse surpassante des valeurs de 90 mm Hg (diastolique) et 140 mm Hg (systolique); la thérapie a été une combinaison de Metoprolol (comme bloquant des récepteurs β_1) en forme de comprimés et du sulfate de magnésium intraveineusement ou de l'aspartate de magnésium (comprimés aussi). Sous ce régime il était possible de réduire et stabiliser l'hypertension. On n'a pas vu des altérations concernant la régulation cardio-vasculaire du bébé; les paramètres, qui réfléchissent le développement fetal et la fonction du placenta ont montré une amélioration à la normale. Cela a correspondu à l'état physique satisfaisant au moment de la naissance. Selon ces résultats on ne peut plus refuser cette forme de thérapie de crainte de déranger l'adaptation fetale.

Einleitung

Die Therapie der Spätgestosen unterliegt einer ähnlichen, z. T. kontrovers geführten Diskussion wie deren Nomenklatur. Da bei letzterer zumindest dahingehend eine Einigung erzielt werden konnte, soll in dieser Studie einheitlich der Begriff des „schwangerschaftsinduzierten Hypertonus“ (SIH) verwendet werden (entspr. Gruppe I der Klassifikation des „American Committee on Maternal Welfare“ (zit. n. [6]); schwangerschaftsunabhängige Hypertonieformen (Gruppe II), „Pfropfgestosen“ (Gruppe III) und transitorische Hypertonien (Gruppe IV) bleiben unberücksichtigt).

Basierend auf Ergebnissen, die in tierexperimentellen und klinischen Studien zur Frage der kardioprotektiven Begleitmedikation bei Tokolyse mit Betamimetika erarbeitet worden sind [1, 10, 11, 12, 24, 25, 28, 29, 30], hat für die Therapie des SIH ein altes Prinzip, die Magnesiumtherapie, eine Renaissance im deutschen Sprachraum erfahren, während die kardioselektive Betablockade neu in die Diskussion eingeführt wurde. Diese Tendenz ergab sich einerseits aus dem Wunsch, die therapeutischen Möglichkeiten einer körpereigenen Substanz auszuloten, andererseits aus Studienergebnissen, nach denen in der Therapie des SIH etablierte Substanzen wie etwa das Hydralazin, nicht mehr als völlig unproblematisch zu bewerten sind [8, 15].

In der vorliegenden Studie sollen erste klinische Ergebnisse des kombinierten Einsatzes von Magnesium und kardioselektiver Betablockade beim SIH vorgestellt werden.

Material und Methoden

Das ausgewertete Krankengut umfaßt 33 Patientinnen, die wegen SIH ($RR_{\text{syst}} > 140$ mm Hg, $RR_{\text{diast}} > 90$ mm Hg) in der gyn.-gebh. Abteilung der Krankenanstalt Rotes Kreuz, München, zur stationären Aufnahme gekommen waren.

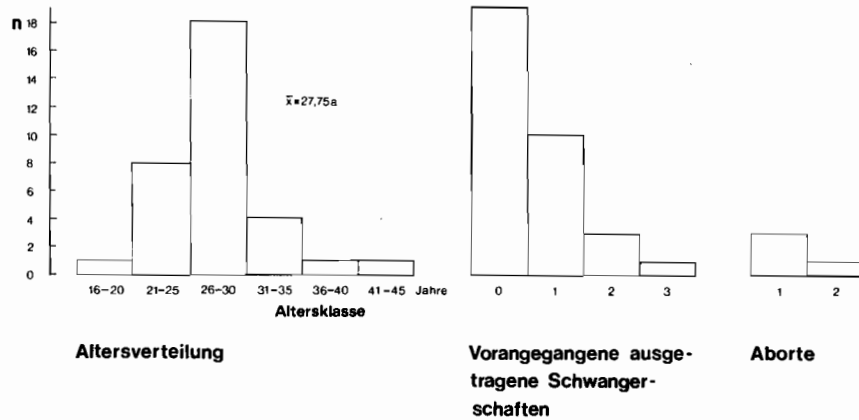


Abb. 1: Alters- und Paritätsverteilung im untersuchten Kollektiv

Altersverteilung, Parität, Behandlungsdauer und Einordnung in das Schwangerschaftsalter ergeben sich aus den Abb. 1 und 2. Die eingeleitete Therapie bestand in Bettruhe sowie der Medikation mit 2mal 50–100 mg Metoprolol¹⁾ (abhängig vom Ausgangsblutdruck und therapeutischem Effekt) und 15–30 mmol Magnesiumaspartat²⁾ (gegeben wurde die jeweils ohne Diarrhö tolerierte maximale Dosis).

Waren Blutdruckwerte von 160 mm Hg syst. bzw. 110 mm Hg diast. überschritten, erfolgte die Magnesiumtherapie parenteral mit einer Dosis von 1 g MgSO₄³⁾/h per infusionem.

Bis zur Blutdruckstabilisierung unterhalb 140 mm Hg (syst.) bzw. 90 mm Hg (diast.) wurden die Patientinnen stationär therapiert, anschließend erfolgte die weitere Betreuung ambulant bis zur erneuten Aufnahme der Patientin zur Geburt. Von den während des stationären Aufenthaltes ermittelten Überwachungsparametern wurden zur Auswertung herangezogen: Blutdruck und Herzfrequenz (12stündig), Kardiokographie (Auswertung anhand des FISCHER-Scores). Dasselbe Überwachungsprogramm wurde während der ambulanten Behandlungsphase zweimal wöchentlich absolviert. Während der stationären und ambulanten Phase wöchentlich kontrolliert

¹⁾ entspr. 2 × 1 Tbl. Beloc® bzw. Beloc mite® (Astra Chemicals, Wedel)
²⁾ entspr. 3 × 1–2 Tbl. Mg 5 Longoral® (Artesan, Lüchow)

³⁾ entspr. 1 Amp. Mg 5 Sulfat (Artesan GmbH, Lüchow)

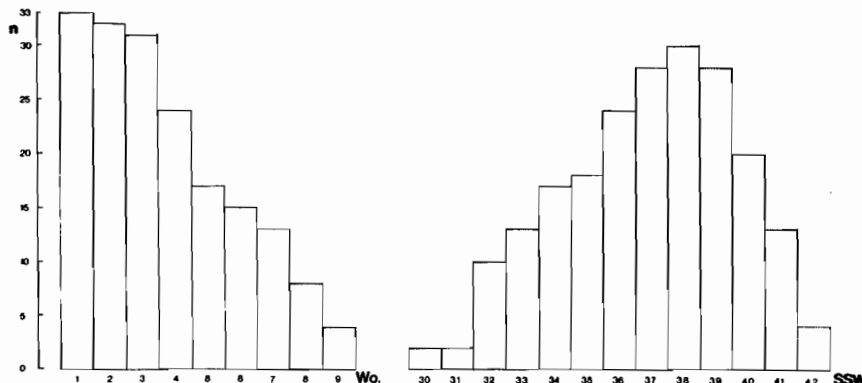


Abb. 2: Zahl der in der Studie befindlichen Probandinnen, bezogen auf die Medikationsdauer (linke Abb.-hälfte) bzw. auf das Schwangerschaftsalter (rechte Abb.-hälfte)

wurden: Kalium, Natrium, Magnesium, GOT, GPT, Kreatinin, Harnstoff, Hämatokrit, Gesamteiweiß, freies Östriol im Serum, kindliches Wachstum (Ultraschalluntersuchung), mütterliche Gewichtszunahme. Die Beurteilung des fetal outcome erfolgte anhand der APGAR-Indices sowie der erreichten Geburtsgewichte.

Ergebnisse

Aus Abb. 3 ergibt sich, daß durch die Kombination aus Ruhigstellung unter stationären Bedingungen und der o. g. Medikation die systolischen und diastolischen Blutdruckmittelwerte unter die bekannten Interventionsgrenzen gesenkt werden konnten. Veränderungen der mütterlichen und kindlichen Herzfrequenz wurden i. S. einer sehr diskreten Frequenzreduktion gefunden, welche noch am deutlichsten zu Behandlungsbeginn bei der Mutter zu erkennen war.

Auch die detailliertere Analyse des fetalen Frequenz- bzw. kardiovaskulären Reaktionsverhaltens mit Hilfe des FISCHER-Scores (Abb. 4) ergab keine in den pathologischen Bereich einzuordnenden Variationen unter Therapie.

Die Zeitverläufe der mitbestimmten klinisch-chemischen Parameter (Abb. 5) ergab keine signifikanten Veränderungen. Beim Magnesium zeigt sich die für eine Langzeittherapie bzw. -substitution typische Normalisierungstendenz, Gesamteiweiß und Hämatokrit lassen einen tendenziellen Anstieg bemerken, der allerdings nicht signifikant ist. Harnstoff und Kreatinin weisen eine sinkende Tendenz auf.

Die Einordnung der Zeitverläufe für das freie Östriol im Serum sowie für den biparietalen Durchmesser in die entsprechenden Normbereiche (Abb. 6) reflektiert eine Entwicklung aus dem je-

weils unteren in den mittleren Normbereich. Die mütterliche Gewichtszunahme verbleibt im oberen Normbereich.

Die Analyse der Entbindungsmodi zeigt einen hohen Anteil an operativen Entbindungen, wobei die für SIH typischen Indikationen HPL/E₃-Sturz, patholog. CTG) weniger als die Hälfte der Fälle ausmachen (Abb. 7).

4 Kinder, die in der 33.–37. SSW geboren wurden, wiesen Geburtsgewichte unter 2500 g auf, 1 Kind war abnorm schwer (Abb. 8).

3 Kinder mußten verlegt werden, es gab keine kindlichen oder mütterlichen Todesfälle. Die 1- und 5-Minuten-APGAR-Werte reflektieren ein gutes postpartales Adaptationsverhalten.

Diskussion

Wie bereits eingangs erwähnt, kann die Wertung des Hypertonus als Kardinalsymptom der Spätgestosen als der wichtigste Punkt des Konsenses bei der Diskussion um die Nomenklatur angesehen werden, wobei z. T. auch schon angezweifelt wurde, ob die auch für diese Studie gewählten Interventionsgrenzen bei der Schwangeren auch tatsächlich eine antihypertensive Behandlung indizieren. Indes konnte gezeigt werden [18], daß auch bei Vorliegen einer leichten bis mittelgradigen Hypertonie die antihypertensive Behandlung zu einer signifikanten Verminderung von Totgeburten und neonatalen Todesfällen führte (verglichen mit einer unbehandelten Kontrollgruppe) sowie, daß die antihypertensive Behandlung keinen negativen Einfluß auf den Fötus hatte (etwa aufgrund der Tatsache, daß durch sie eine für die Aufrechterhaltung einer adäquaten uteroplazentaren Durchblutung notwendige Blutdruckerhöhung kuptiert worden sei).

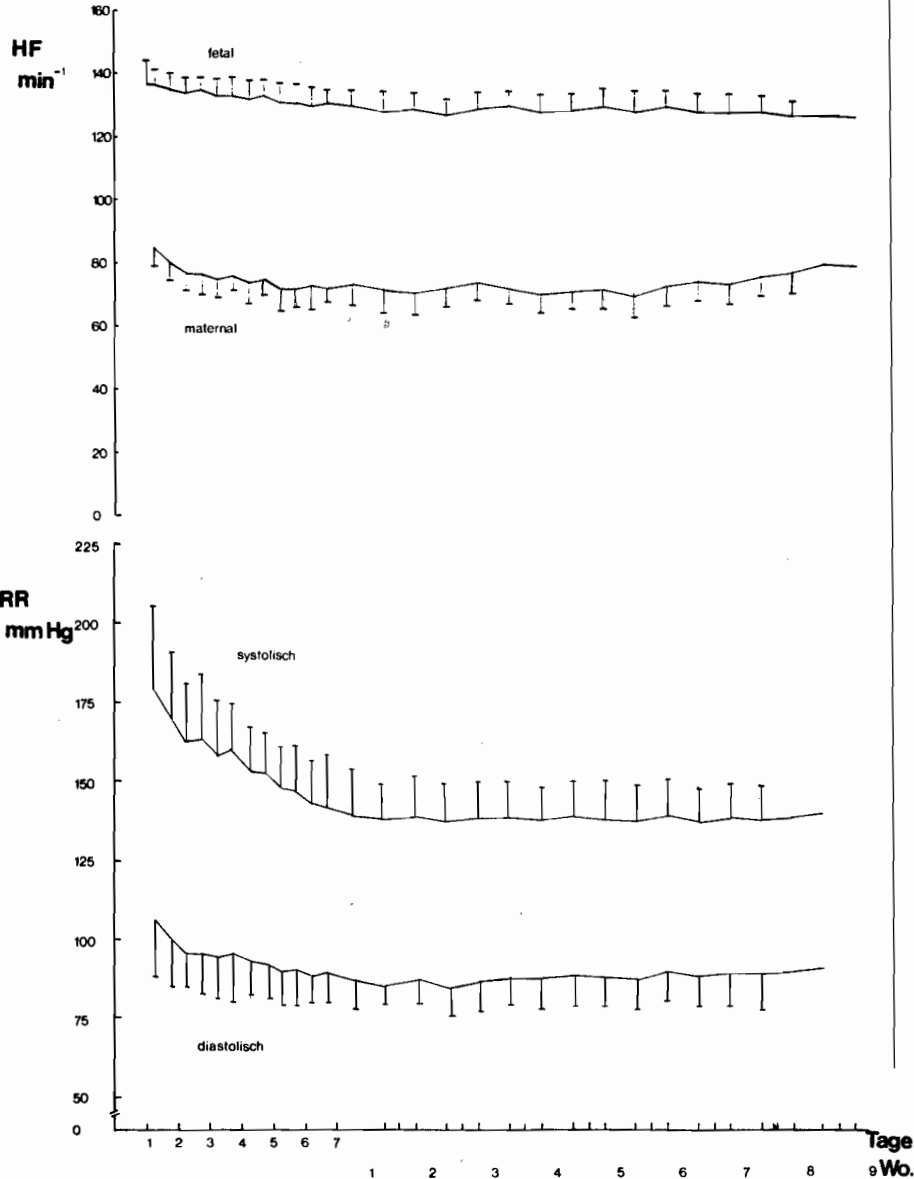


Abb. 3: Verhalten von maternaler und fetaler Herzfrequenz sowie von maternalem systolischem und diastolischem Blutdruck unter der Medikation (x̄, sx, für n vgl. Abb. 2)

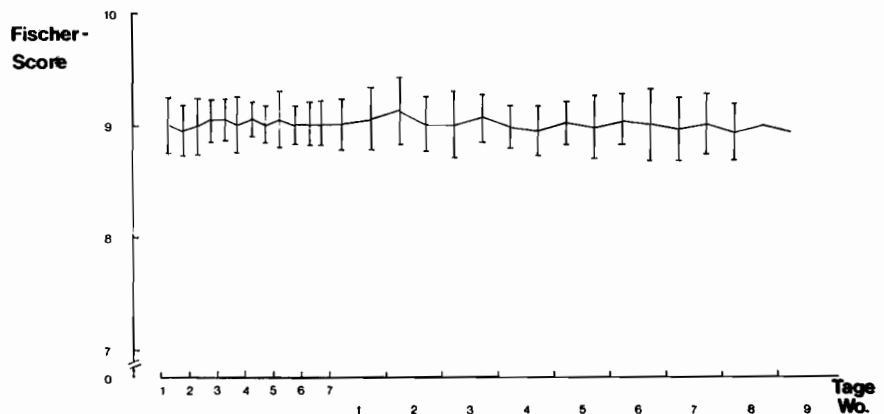


Abb. 4: Zeitverlauf des FISCHER-Score (x̄, sx, für n vgl. Abb. 2)

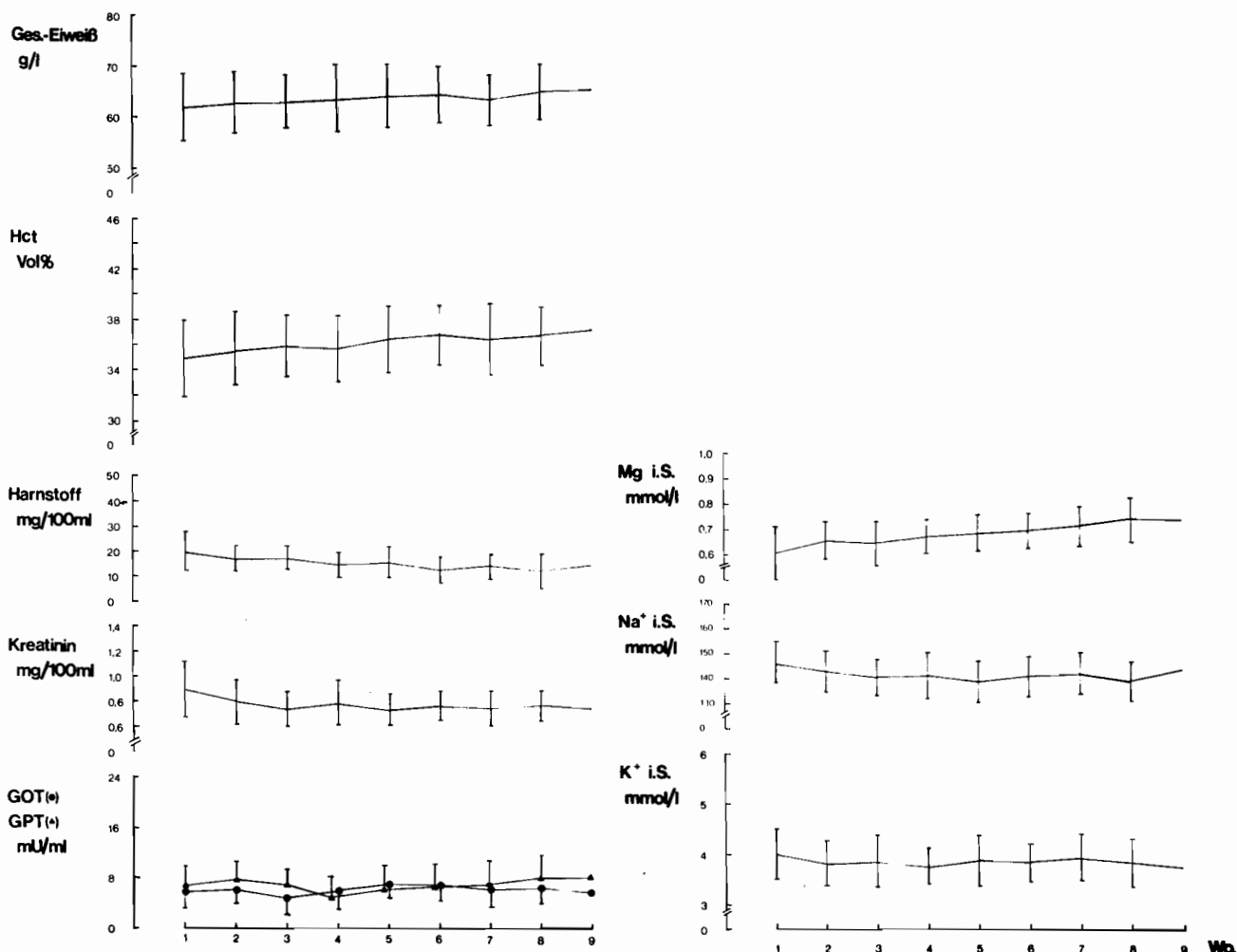


Abb. 5: Zeitverläufe für Gesamteiweiß, Hämatokrit, Harnstoff, Kreatinin, GOT, GPT, Magnesium, Natrium und Kalium im Serum (\bar{x} , sx, für n vgl. Abb. 2)

Gleichfalls kontrovers geführt wird die Diskussion darüber, welches Antihypertensivum zur Behandlung des SIH eingesetzt werden soll. Das in breitem Umfang verwendete Hydralazin ist nicht unbedenklich, da es Hinweise dafür gibt, daß es mutagene und genotoxische Eigenschaften besitzt sowie, daß es im Tierversuch einen nachteiligen Einfluß auf die Geburtsgewichte hat [8]. Sorgfältig erarbeitete kontrollierte Studien zum Einsatz von Hydralazin als Antihypertensivum bei SIH gibt es darüberhinaus nicht. Die Unterlegenheit von Dihydralazin als Antihypertensivum beim SIH gegenüber einem kardioselektiven Betablocker wurde von Sand-

ström gezeigt [21]. In einer Studie von Gallery u. Mitarb. [7] wurde ferner auf Vorteile der Anwendung von kardioselektiven Betablockern bei SIH gegenüber einem anderen gängigen Therapieprinzip, dem Methyldopa, hingewiesen (Tab. 1). Bedenken, die bisher gegen die Anwendung von β_1 -Blockern innerhalb der Gravidität vorgebracht worden waren, betrafen — fußend auf der bekannt guten Plazentagängigkeit — die Auswirkungen einer β -Sympathikolyse auf den Feten. Zu den geäußerten Befürchtungen gehört eine verminderte kardiovaskuläre Reagibilität, u. a. in Fällen einer uteroplazentaren Hypoperfusion sowie postpartale Adaptations-

störungen (Hypoglykämie, Bradykardie). Diese Befürchtungen stützen sich im wesentlichen auf Kasuistiken, denen im Einzelfall nicht zu entnehmen ist, ob der Zusammenhang zwischen einer

Tab. 1: Behandlung der Schwangerschaftshypertonie mit Methyldopa bzw. Oxprenolol im Vergleich (Gallery u. Mitarb., 1979)

	Methyldopa	Oxprenolol
Fallzahl	27	26
Intauterine Todesfälle	0	0
Neonatale Todesfälle	2	0
Geburtsgewicht	2,65 kg	3,05 kg

Tab. 2: Behandlung der Schwangerschaftshypertonie mit Metoprolol bzw. Hydralazin (Sandström, 1978)

	Metoprolol + Diuretikum	Hydralazin + Diuretikum
Fallzahl	103	99
Spätaborte	1	5
Perinatale Todesfälle	2	8
Geburtsge- wicht	3,05 kg	3,07 kg

kindlichen Komplikation und der Grundkrankheit oder eben der sympathikolytischen Therapie besteht. Umgekehrt vermochten die bisher publizierten größeren Studien zum Einsatz eines β -Blockers beim SIH [20, 22, 27] diesen Befürchtungen keine Substanz zu verleihen (vgl. Tab. 2 und 3).

In eigenen tierexperimentellen Untersuchungen konnte darüberhinaus gezeigt werden [28], daß die kardioselektive Betablockade auch unter den Bedingungen der uteroplazentaren Hypoperfusion keinen nachteiligen Einfluß auf die fetale kardiovaskuläre Reagibilität hat.

Vor 80 Jahren, 1906, wurde Magnesium erstmals zur Eklampsie-therapie von Horn (zit. n. [19]) eingesetzt, der $MgSO_4$ subarachnoidal injizierte. Die intravenöse Anwendung wurde 1916 von Rissmann (zit. n. [19]) inauguriert.

Tab. 3: Behandlung der Schwangerschaftshypertonie mit Atenolol (Rubin u. Mitarb., 1982)

	Atenolol	Kontrolle (Plazebo)
Fallzahl	46	39
Intauterine Todesfälle	1	2
Neonatale Todesfälle	0	0
Geburtsge- wicht	2,96 kg	3,02 kg

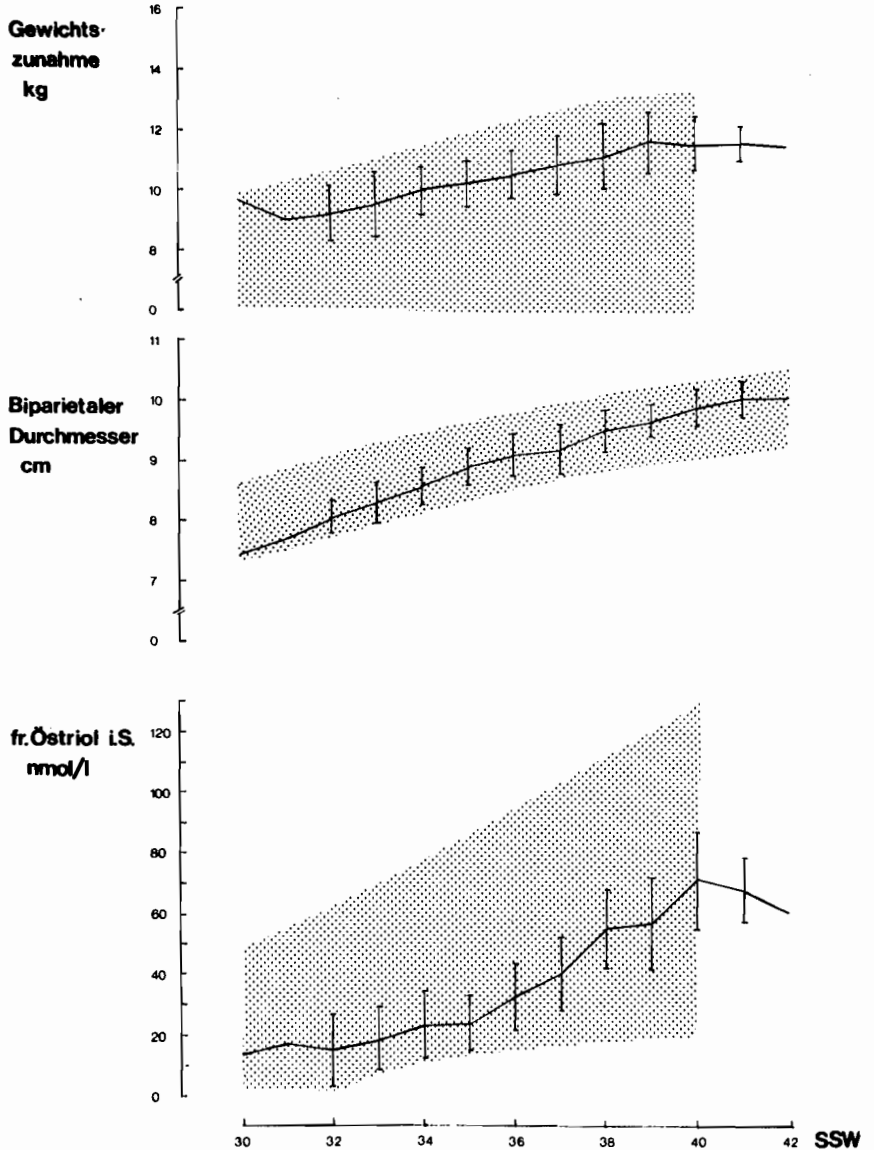


Abb. 6: Zeitverläufe für mütterliche Gewichtszunahme, biparietalen Durchmesser und freies Östriol im Serum. Die gerasterten Bereiche geben die Normbereiche wieder (\bar{x} , sx, für n vgl. Abb. 2)

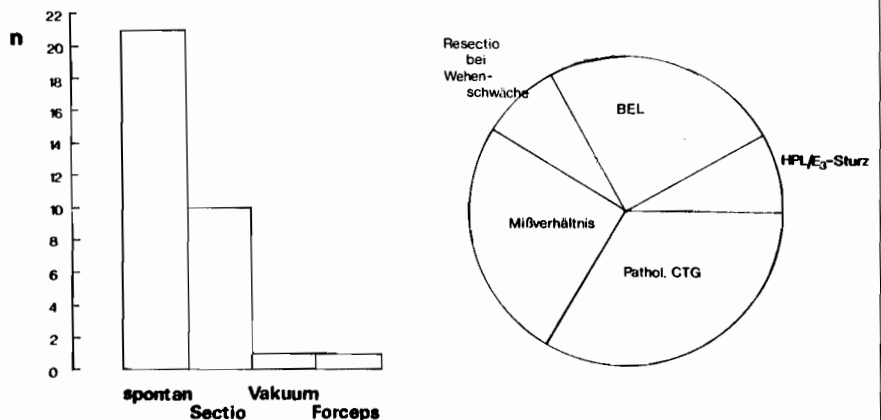


Abb. 7: Entbindungsmodi im untersuchten Kollektiv (linke Abb.-hälfte) sowie Indikationen zu operativen Geburtsbeendigungen (re. Abb.-hälfte)

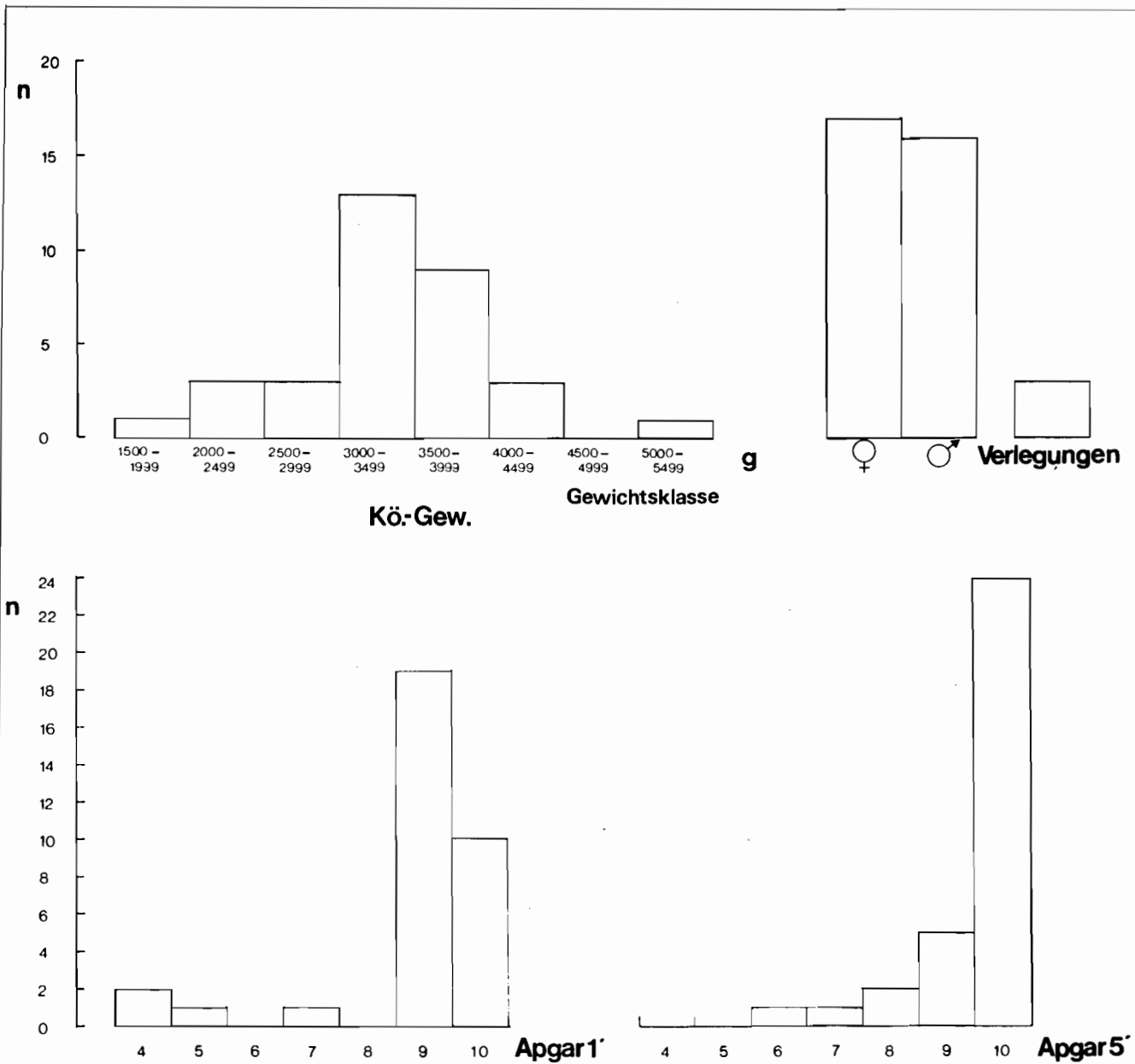


Abb. 8: Verteilungsdiagramme für Geburtsgewicht, Geschlechter, Verlegungshäufigkeit und APGAR-Werte (1 und 5 Minuten)

Die Wirksamkeit von Magnesiumverbindungen bei der Eklampsietherapie beruht auf einer Hemmung der präsynaptischen Acetylcholinfreisetzung, einer curareähnlichen Wirkung auf die postsynaptische Membran sowie auf einem physiologischen Kalziumantagonismus. Die aus diesem Wirkspektrum abzuleitenden sedierenden und relaxierenden sowie antihypertensiven Effekte haben eine Reihe von angelsächsischen Autoren [3, 5, 9, 17, 23, 32] veran-

laßt, die intravenöse Therapie bei (Prä-) Eklampsie anzuwenden. Hervorzuheben sind hierbei insbesondere die Zahlen von Pritchard u. Pritchard [17], der bei 154 eklampstischen (!) Patientinnen mit seinen MgSO₄-Regimen keinen mütterlichen Todesfall mehr verzeichnete. Darüber hinaus konnten Conradt u. Weidinger [2] zeigen, „daß dem Magnesium bzw. seinem Mangel in der Schwangerschaft eine gewisse Rolle bei der fetalen Hypotrophie un der Entwicklung

schwangerschaftsinduzierter Hypertonien sowie Gestosen bzw. Eklampsien zukommt“. Rempen [19] kombiniert ein modifiziertes Pritchard-Schema („antikonvulsive Therapie“) mit Dihydralazin („antihypertensive Therapie“). Wenngleich — wie erwähnt — Magnesiumverbindungen ein antihypertensiver Eigeneffekt zukommt und somit die von Rempen vorgenommene Trennung der Therapieprinzipien relativiert wird, wurde für diese Untersu-

chung doch der Ansatz, den physiologischen Kalziumantagonisten Magnesium mit einem konventionellen Antihypertensivum zu kombinieren, adaptiert. Dies geschah auch unter dem Gesichtspunkt, hierdurch eher die die Patientin auch psychisch belastende Infusionstherapie rascher beenden zu können. Angesichts der eingangs der Diskussion erwähnten Studien kam nicht Dihydralazin sondern der bereits in der Tokolyse bewährte β_1 -Blocker Metoprolol zum Einsatz.

Als Verbindung für die i.v.-Therapie wurde $MgSO_4$ gewählt, da das SO_4 -Anion unverändert vom Körper wieder ausgeschieden wird und nicht metabolisiert wird wie etwa das Ascorbat, aus dem — besonders bei den hohen Tagesdosen — u. U. nicht unerhebliche Mengen Oxalsäure entstehen können.

Für die orale Therapie wurde Magnesiumaspartat gewählt, da für diese Verbindung Vorteile hinsichtlich Resorption und zellulärer Adsorption experimentell gezeigt werden konnten [31].

Das untersuchte Kollektiv wies neben der Überschreitung der vorgegebenen Blutdruckgrenzwerte mit einem Primigravidenanteil von 57,5 % eine Paritätsverteilung auf, wie sie von *Friedberg* als mit 60 % typisch für SIH angesehen wird [6] (Vergleichswert: Die Bayerische Perinatalerhebung weist für das Gesamtkollektiv einen Anteil von 40,8 % Primigraviden aus).

Die vorgelegten Ergebnisse zeigen, daß unter dem angegebenen Schema eine effiziente Blutdrucksenkung erfolgte, die gleichwohl der Forderung nach einem schonenden Vorgehen zur Vermeidung einer uteroplazentaren Hypoperfusion gerecht wurde. Die kindliche kardiovaskuläre Reagibilität war ausweislich der erhobenen FISCHER-Scores nicht alteriert, plazentare

Funktion und kindliches Wachstum zeigten einen normalisierten Verlauf. Auch die Harnsäure, deren Höhe als prognostisches Zeichen für die Schwere des Krankheitsbildes zu werten ist [6], wies eine rückläufige Tendenz auf.

Bei den Entbindungsmodi findet man für ein SIH-Kollektiv typische Abweichungen vom Vergleichskollektiv aller in der Bayerischen Perinatalerhebung (BPE) erfaßten Geburten (Tab. 4). Die Indikationen zur operativen Geburtsbeendigung — verglichen mit den Zahlen der BPE — ergeben sich aus Tab. 5.

Dem Vergleich bei den Geburtsgewichten (Tab. 6) ist zu entnehmen, daß sich eine geringfügige Verschiebung zu den Geburtsgewichten unter 2500 g ergibt.

Die Analyse der Apgarwerte zeigt bei den 1-Minuten-Werten einen gewissen Akzent auf den 4–6-Werten, wobei die bei den 5-Minuten-Werten deutlich wer-

Tab. 4: Verteilung der Entbindungsmodi im Vergleich zwischen dem untersuchten Kollektiv und der Bayerischen Perinatalerhebung 1984

	Unters. Koll.	BPE 1984
spontan	63,6 %	74,8 %
Sectio	30,4 %	14,2 %
Vakuumextraktion	3,0 %	8,1 %
Forceps	3,0 %	1,4 %

Tab. 5: Verteilung der Indikationen zu operativen Geburtsbeendigungen im Vergleich zwischen untersuchtem Kollektiv und der Bayerischen Perinatalerhebung 1984

	unters. Koll.	BPE 1984
Beckenendlage	25,0 %	17,6 %
Wehenschwäche	8,3 %	11,4 %
Mißverhältnis Kopf/Becken	25,0 %	17,1 %
Pathologisches CTG	33,0 %	30,4 %
Plazenta-insuffizienz	8,7 %	3,2 %

dende Verschiebung hin zu den Werten 7–10 für eine gute Adaptationsfähigkeit der Kinder spricht. Gemessen an der mit SIH einhergehenden kindlichen Gefährdung ist die geringe Abweichung vom Normalkollektiv der BPE 1984 hervorzuheben (Tab. 7).

Auch beim Verlegungsverhalten sind keine gravierenden Unterschiede festzustellen: Direkt aus der Geburtsklinik entlassen wurden im untersuchten Kollektiv

Tab. 6: Verteilung des Geburtsgewichts im Vergleich zwischen untersuchtem Kollektiv und Bayerischer Perinatalerhebung 1984

Geburtsgewicht	unters. Koll.	BPE 1984
bis 1000 g	0 %	0,3 %
1000–1499 g	0 %	0,6 %
1500–1999 g	3,0 %	1,2 %
2000–2499 g	9,1 %	3,6 %
2500–3999 g	75,8 %	85,3 %
über 3999 g	12,1 %	9,0 %

Tab. 7: Neonatale Befindlichkeit (APGAR-Werte nach einer und nach fünf Minuten) im Vergleich zwischen untersuchtem Kollektiv und Bayerischer Perinatalstudie 1984

Apgarwert (1 Min.)	unters. Koll.	BPE 1984
1	0,0 %	0,3 %
2	0,0 %	0,3 %
3	0,0 %	0,4 %
4	6,1 %	0,6 %
5/6	3,0 %	2,8 %
7/8	3,0 %	20,8 %
9/10	87,9 %	74,8 %

Apgarwert (5 Min.)	unters. Koll.	BPE 1984
1	0,0 %	0,1 %
2	0,0 %	0,0 %
3	0,0 %	0,1 %
4	0,0 %	0,1 %
5/6	3,0 %	0,7 %
7/8	9,1 %	4,1 %
9/10	87,9 %	94,5 %

90,9 % der Kinder (BPE 1984: 89,9 %). Verlegt und aus der Kinderklinik entlassen wurden im SIH-Kollektiv 9,1 % (BPE 1984: 7,2 %).

Die vorgestellte Kombinationstherapie ermöglicht nach Analyse des vorgestellten Krankengutes eine zuverlässige Senkung des SIH und die Aufrechterhaltung stabiler, normotoner Verhältnisse auch über eine längere Behandlungsdauer hinweg, ohne daß dies mit erkenntlichen fetalen Risiken einhergeht. Gerade unter dem Gesichtspunkt einer erforderlichen längerfristigen antihypertensiven Therapie erscheint das angegebene Konzept einer umfangreicheren klinischen Überprüfung wert.

Literatur

- [1] *Ablad, B., J. Heidenreich, M. Irmer und H. Jung* (Hrsg.): Betablockade und Tokolyse. Pflaum-Verlag, München 1983.
- [2] *Conradt, A. und H. Weidinger*: 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. *Mag. Bull.* **4** (1982) 103–124.
- [3] *Cruikshank, D. P., R. M. Pitkin, W. A. Reynolds, G. A. Williams und G. K. Hargis*: Effects of Magnesium Sulfate Treatment on Perinatal Calcium Metabolism. I. Maternal and Fetal Responses. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **134** (1979) 243.
- [4] *Dubois, D., J. Petitcolas, B. Temperville und A. Klepper*: Beta Blockers and High Risk Pregnancies. *Biolog. Res. in Pregn.* **1** (1980) 141.
- [5] *Flowers, C. E., W. E. Easterling, F. D. White, J. M. Jung und J. T. Fox*: Magnesium Sulfate in Toxemia of Pregnancy. New Dosage Schedule Based on Body Weight. *Obstet. Gynecol.* **19** (1962) 315.
- [6] *Friedberg, V.*: Spätgestosen. In: *Gynäkologie und Geburtshilfe*, Bd. II, Teil 2. Hrsg. von *Käser, O., V. Friedberg, K. G. Ober, K. Thomsen und J. Zander*. Thieme, Stuttgart 1981.
- [7] *Gallery, E. D. M., D. M. Saunders, S. N. Hunyor und A. Z. Györy*: Randomized Comparison of Methyldopa and Oxprenolol for Treatment of Hypertension in Pregnancy. *Brit. Med. J.* **i** (1975) 1591.
- [8] *Girndt, J. und G. Grospietsch*: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluß verschiedener Antihypertensiva auf die fetale Reifung. In: [11].
- [9] *Hall, D. G.*: Serum Magnesium in Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **9** (1957) 158.
- [10] *Hiltmann, W. D. and W. Wiest*: Counteracting the Effects of Tocolysis on the Maternal Cardiovascular System. In: [14].
- [11] *Irmer, M. und H. Weidinger* (Hrsg.): Neuere Aspekte zu Betablockade und Tokolyse. Beltz-Verlag, Weinheim/Basel 1983.
- [12] *Irmer, M., R. Trolp, C. Pohl, U. Bernius, H. G. Hillemanns und H. Steim*: Klinische Anwendung einer kombinierten β_2 -Stimulation und β_1 -Blockade bei Tokolyse-Therapie. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* **30 I** (1980) 105.
- [13] *Janisch, H. und E. Reinold* (Hrsg.): Dilemmas in Gestosis. Thieme, Stuttgart 1983.
- [14] *Jung, H. and G. Lamberti* (Hrsg.): Betamimetic Drugs in Obstetrics and Perinatology. Thieme, Stuttgart 1982.
- [15] *Kaulhausen, H.*: Medikamentöse Blutdrucksenkung in der Schwangerschaft. In: [11].
- [16] *Kaulhausen, S. Niesert und T. Öney*: Zur intravenösen Therapie mit Magnesiumaspartat bei Eklampsie. In: [26].
- [17] *Pritchard, J. A. and S. A. Pritchard*: Standardized Treatment of 154 Cases of Eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **123** (1975) 543.
- [18] *Redman, C. W. G., L. J. Beilin und J. Bonnar*: Fetal Outcome in Trial of Antihypertensive Treatment in Pregnancy. *Lancet* **ii** (1976) 753.
- [19] *Rempen, A.*: Die Stellung der Magnesiumtherapie bei schwerer schwangerschaftsbedingter Hypertension (Präeklampsie). In: [26].
- [20] *Rubin, P. C., L. Butters, R. A. Low und J. L. Reid*: Atenolol in the treatment of Essential Hypertension during Pregnancy. *Brit. J. Chir. Pharmacol.* **14** (1982) 279.
- [21] *Sandström, B.*: Antihypertensive Treatment with the Adrenergic Beta-receptor Blocker Metoprolol during Pregnancy. *Gynecol. Obstet. Invest.* **9** (1978) 195.
- [22] *Sandström, B.*: Betarezeptorenblockade bei Schwangerschaftshochdruck. In: [1].
- [23] *Sibai, B. M., J. Lipshitz, G. D. Anderson und P. V. Dilts*: Reassessment of Intravenous $MgSO_4$ Therapy in Preeclampsia-Eclampsia. *Obstet. Gynecol.* **57** (1981) 199.
- [24] *Siekman, K. und L. Heilmann*: Maternale und fetale Hämodynamik unter simultaner Applikation von Hexoprenalin und dem β_1 -Blocker Metoprolol. Klinische Untersuchungen. In: [11].
- [25] *Strigl, R., U. Pfeiffer, M. Birk, W. Ehrhardt, M. Sagerer, G. Aschenbrenner, W. Kohler und G. Blümel*: Die Antagonisierung der durch Beta-Mimetika hervorgerufenen kardiovaskulären Nebenwirkungen im Tierexperiment. In: [1].
- [26] *Weidinger, H.* (Hrsg.): Magnesium und Schwangerschaft. Beltz-Verlag, Weinheim/Basel 1983.
- [27] *Wiest, W., W.-D. Hiltmann, W. Kachel und B. Zsolnai*: Treatment of Gestosis with β_1 -Blockers. In: [13].
- [28] *Wischnik, A., W. Heimisch, B. Wischnik, A. Schroll, N. Mendler und A. Weidenbach*: Tokolyse mit β_2 -Mimetika und β_1 -Blockade: Uterine Motilität, uteroplazentare Durchblutung und fetale Befindlichkeit. In: [11].
- [29] *Wischnik, A., N. Mendler, W. Heimisch, A. Schroll und A. Weidenbach*: Das kardiale Risiko bei Tokolyse und Möglichkeiten zu dessen Antagonisierung. I. Mitt.: Zur hämodynamischen Situation der tokolytierten Patientin/Kardioprotektion durch kardioselektive β -Blocker — Tierexperimentelle Ergebnisse. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **42** (1982) 243.
- [30] *Wischnik, A., N. Mendler, A. Schroll, W. Heimisch und A. Weidenbach*: Das kardiale Risiko und Möglichkeiten zu dessen Antagonisierung. II. Mitt.: Kardioprotektion durch Magnesiumsubstitution. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **42** (1982) 501.
- [31] *Wischnik, A., A. Schroll, W. E. Kollmer, D. Berg, B. Wischnik und E. Wieshammer*: Magnesiumaspartat als Kardioprotektivum und Adjuvans bei Tokolyse mit Betamimetika. Tierexperimentelle Untersuchungen zu Kinetik und kalziumantagonistischer Wirksamkeit oral applizierten Magnesiumaspartats unter besonderer Berücksichtigung von synchroner Vitamin B₆-Gabe. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* **186** (1982) 326.
- [32] *Zuspan, F. P. and M. C. Ward*: Improved Fetal Salvage in Eclampsia. *Obstet. Gynecol.* **26** (1965) 893.

Ergebnisse dieser Studie sind Bestandteil der Doktorarbeit von Herrn *D. Rump* an der Technischen Universität München, Medizinische Fakultät — Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. *H. Graeff*).

(Anschrift des Verfassers: OA Priv.-Doz. Dr. med. habil. *A. Wischnik*, Universitäts-Frauenklinik Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 10, 6800 Mannheim)