

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Herting

---

**Maternale Magnesiumspiegel und Hirnblutungen bei  
Frühgeborenen**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

**- Aus der medizinischen Fakultät -**

vorgelegt von

Rainer Odendahl

aus Düren

Lübeck 2005

1. Berichterstatter/Berichterstatterin:

2. Berichterstatter/Berichterstatterin:

Tag der mündlichen Prüfung:

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1. Einleitung.....	9
1.1 Frühgeburtlichkeit.....	9
1.2 Mortalität und Langzeitmorbidity von Frühgeborenen.....	9
1.3 Ursachen der Frühgeburtlichkeit.....	10
1.4 Maßnahmen zur Vermeidung und Behandlung vorzeitiger Wehentätigkeit.....	12
1.5 Magnesium als tokolytische Therapie.....	15
1.6 Nebenwirkungen von Magnesium als tokolytische Therapie.....	16
2. Fragestellung und Zielsetzung.....	21
3. Material und Methoden.....	22
3.1 Untersuchte Patientengruppen.....	22
3.2 Ursachen für Frühgeburtlichkeit und Risikofaktoren für intraventrikuläre Hämorrhagien.....	23
3.3 Magnesiumwerte.....	23
3.4 Schädelsonographien.....	24
3.5 Datenanalyse.....	24
4. Ergebnisse.....	25
4.1 Patienten.....	25
4.2 Retrospektive Datenerhebung (Januar 1999 – Juni 2002).....	26
4.2.1 Magnesiumspiegel und die Gesamtzahl intraventrikulärer Hämorrhagien.....	26
4.2.2 Maternale Magnesiumspiegel und intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 2-4.....	26
4.2.3 Maternale Magnesiumspiegel >2,2 mmol/l und intraventrikuläre Hämorrhagie.....	28
4.2.4 Risikofaktoren für eine intraventrikuläre Hämorrhagie.....	29
4.3 Prospektive Datenerhebung (Juli 2002 – Juni 2003).....	31
4.3.1 Tokolytische Therapie.....	31
4.3.2 Entwicklung der Hirnblutungsrate.....	32
4.4 Kindliche Magnesiumspiegel.....	33

5. Diskussion.....	35
6. Zusammenfassung.....	45
7. Literaturverzeichnis.....	46
Anhang.....	71
Danksagung.....	71
Lebenslauf.....	73

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1	<b>Maternale Magnesiumwerte im zeitlichen Verlauf</b>	Seite 32
Abbildung 2	<b>Maternale Magnesiumwerte über 2,2 mmol/l im zeitlichen Verlauf</b>	Seite 32
Abbildung 3	<b>Entwicklung der intraventrikulären Hämorrhagien</b>	Seite 33
Abbildung 4	<b>Korrelation kindlicher und mütterlicher Magnesiumspiegel am Tag der Geburt</b>	Seite 34

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1	<b>Neonatales Überleben</b>	Seite 10
Tabelle 2	<b>Neuroprotektiver Effekt von Magnesiumsulfat für das Frühgeborene</b>	Seite 20
Tabelle 3	<b>Gesamtkollektiv</b>	Seite 25
Tabelle 4	<b>Ursachen der Frühgeburtlichkeit</b>	Seite 26
Tabelle 5	<b>Maternale Magnesiumspiegel bei VLBW-Frühgeborenen mit und ohne intraventrikuläre Hämorrhagie (retrospektiv, Januar 1999 – Juni 2002)</b>	Seite 27
Tabelle 6	<b>Maternale Magnesiumspiegel bei VLBW-Frühgeborenen mit und ohne intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 2-4 (retrospektiv, Januar 1999 – Juni 2002)</b>	Seite 27
Tabelle 7	<b>Maternale Magnesiumspiegel &gt; 2,2 mmol/l bei VLBW-Frühgeborenen mit und ohne intraventrikuläre Hämorrhagie (retrospektiv, Januar 1999 – Juni 2002)</b>	Seite 28
Tabelle 8	<b>Maternale Magnesiumspiegel &gt; 2,2 mmol/l bei VLBW-Frühgeborenen mit und ohne intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 2-4 (retrospektiv, Januar 1999 – Juni 2002)</b>	Seite 29
Tabelle 9	<b>Risikofaktoren für eine intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 2-4 bei VLBW-Frühgeborenen (1) (retrospektiv, Januar 1999 – Juni 2002)</b>	Seite 30
Tabelle 10	<b>Risikofaktoren für eine intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 2-4 bei VLBW-Frühgeborenen (2) (retrospektiv, Januar 1999 – Juni 2002)</b>	Seite 31
Tabelle 11	<b>Ausbleibender Effekt oder Schaden von MgSO<sub>4</sub> für das Frühgeborene, Studienübersicht</b>	Seite 39/40

## Abkürzungsverzeichnis

17-OHP	17-Hydroxyprogesteron
ACOG	American College of Obstetrics and Gynecology
ACTH	Adrenocorticotrophes Hormon
ACTOMgSO <sub>4</sub>	Australasian Collaborative Trial of Magnesium sulphate
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CI	Konfidenzintervall
CP	Cerebralparese
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Cardiotokogramm
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
EKG	Elektrokardiogramm
EPH	Edema, Proteinuria, Hypertension
g	Gramm
GMP	Guanosinmonophosphat
i.v.	intravenös
IRDS	Infant respiratory distress syndrome
IVH	Intraventrikuläre Hirnblutung
MagNet	Magnesium and Neurologic Endpoint trial
Mg	Magnesium
MgSO <sub>4</sub>	Magnesiumsulfat
MW	Mittelwert
NaCl 0,9%	Physiologische Kochsalzlösung
NEC	Nekrotisierende Enterocolitis
NO	Stickstoffmonoxid
OD	Odds ratio
p. m.	post menstruationem
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
ROP	Retinopathia praematurorum

SD	Standart Deviation
SIH	Schwangerschafts-induzierter Hypertonus
SPSS	Statistical package for social science
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBW	Very low birthweight (Geburtsgewicht unter 1500 Gramm)

# 1. Einleitung

## 1.1 Frühgeburtlichkeit

Frühgeburtlichkeit ist nach WHO definiert durch eine Lebendgeburt ab der vollendeten 22. Schwangerschaftswoche bis zur vollendeten 37.

Schwangerschaftswoche. Obwohl die Frühgeburtenrate selbst in den industrialisierten Ländern seit 20-40 Jahren relativ konstant bei elf (USA) und fünf bis sieben Prozent (Europa) geblieben ist (Gyvetvai K et al., 1999) bzw. sogar leicht zugenommen hat, bleibt das Ziel tokolytischer (wehenhemmender) Therapie, die neonatale Morbidität und Mortalität durch Vermeidung zu früher Geburt, die damit verbundene Möglichkeit zur Einleitung einer Lungenreifebehandlung (Crowley P, 2002; Ingemarsson I und Lamont RF, 2003; Smith GN et al., 2003;) und die Verlegung der Schwangeren in ein perinatologisches Zentrum (Powell SL et al., 1995), entscheidend zu beeinflussen. Vor allem aufgrund der Fortschritte in der neonatalen Versorgung kam es zu einem dramatischen Anstieg in der Überlebensrate kleiner Frühgeborener. Das Outcome von Frühgeborenen ist direkt assoziiert mit dem Gestationsalter und Gewicht bei Geburt und der Versorgung in einem dafür spezialisierten Zentrum (Lee SK et al., 2000 und 2003; Chien LY et al., 2001; Horbar et al., 2002).

## 1.2 Mortalität und Langzeitmorbidität von Frühgeborenen

Über 50% der Frühgeborenen der 25. SSW und über 90% der 28.-29. SSW überleben. Wenige Tage entscheiden über einen gravierenden Anstieg in der Überlebenswahrscheinlichkeit (Tabelle 1) und dem geringeren Risiko ein lebenslanges Handicap zu erwerben. Ungefähr zwei von Tausend aller lebend geborenen Kinder sind von einer Cerebralparese (CP), d.h. einer nicht progressiven motorischen Dysfunktion mit Ursprung in der Perinatalperiode betroffen. Das relative Risiko eines Frühgeborenen für die Entwicklung einer CP, liegt etwa vierzig mal höher als das Termingeborener (Grether JK und Nelson KB, 1997). Ungefähr acht bis zehn Prozent aller Frühgeborenen unter 1000 g Geburtsgewicht entwickeln eine CP und haben außerdem ein deutlich erhöhtes Risiko für eine mentale Retardierung, Sehstörungen, Verhaltensauffälligkeiten und Schulschwierigkeiten (Blair E und Stanley F, 1990; Hack M et al., 1994; Murphy DJ et al., 1995; Topp M et al., 1996; Al-

Shawaf EM et al., 1997; Murphy DJ et al., 1997; Allred EM et al., 1997a; Piecuch RE et al., 1997; Wilson-Costello D et al., 1998; Burguet A et al., 2000; Horbar JD et al., 2002; Goldenberg RL, 2002; Jacobsson B et al., 2002; Jarvis S et al., 2003).

**Tab. 1: Neonatales Überleben** (nach Goldenberg RL, 2002)

<b>Neonatales Überleben nach Gestationsalter und Zunahme der Überlebenschwahrscheinlichkeit pro Woche</b>		
<b>Gestationsalter (SSW)</b>	<b>Überlebenschwahrscheinlichkeit (%)</b>	<b>Zunahme der Überlebenschwahrscheinlichkeit pro Woche</b>
21	0	-
22	Wenige	-
23	25	25
24	50	25
25	70	20
26	80	10
27	86	6
28	91	5
29	94	3
30	95	1
31	96	1
32	97	1
33	98	1
34	99	1
35	99+	<1
36	99+	<1

### 1.3 Ursachen der Frühgeburtlichkeit

Seit den frühen sechziger Jahren, nach Einführung der Tokographie, wuchs das Interesse an Substanzen (Richter R, 1977; Souney PF et al., 1983; Keirse MJ, 2003), welche in der Lage waren, die uterine Kontraktilität zu beeinflussen. Mit der breiteren Anwendung potenter Tokolytika vor 30 Jahren verband sich die Hoffnung, die Frühgeburtenrate zu senken. Daß diese Hoffnung sich nicht erfüllte, hat zahlreiche Gründe, wobei entscheidend erscheint, daß jede tokolytische Therapie nur eine symptomatische Therapie darstellt, ohne die zugrundeliegende Pathologie zu beseitigen. In nur ca. 40-50% ist das klinische Leitsymptom der vorzeitigen Wehentätigkeit allein für eine Frühgeburt verantwortlich. 25-40% sind Folge eines vorzeitigen Blasensprungs oder einer induzierten Schwangerschaftsbeendigung (20-25%) wegen fetaler oder maternaler Pathologie (Tucker JM et al., 1991).

Die Pathogenese zu früher Geburt ist bei weitem noch nicht in ihrer Ganzheit verstanden. Derzeit bestehen mehrere Theorien zur Auslösung zu früher Geburtsbestrebungen. Mit näherrückendem Geburtstermin steigt die Sensitivität der fetal-adrenalen Achse für ACTH, was zu einer vermehrten Ausschüttung von fetalem Cortisol führt und somit die 17-OHP Aktivität des Trophoblasten stimuliert. Dies zieht eine Verminderung der Progesteron-Sekretion und eine Vermehrung der Östrogen-Produktion nach sich. Diese Umkehr im Östrogen/Progesteron Quotienten resultiert in einer vermehrten Bildung von Prostaglandinen, die ihrerseits Wehen, Reifung des Muttermunds und Geburt auslösen (Challis JR et al., 1989; Maclsaac RJ et al., 1990; Challis JR et al., 2002; McKeown KJ et al., 2000; da Fonseca EB et al., 2003; Meis PJ et al., 2003; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2003/2004; Wu WX et al., 2004; Hertelendy F und Zakar T, 2004,).

Die Annahme, Oxytocin spiele in der Auslösung vorzeitiger Geburtsbestrebungen eine entscheidende Rolle ist aus zwei Gründen fraglich: Zum einen gibt es keine Hinweise auf steigende Oxytocin-Spiegel vor Geburt, zum anderen besteht eine konstante Oxytocin-Clearance während der gesamten Schwangerschaft (Goldenberg RL, 2002).

Der wahrscheinlichste Mechanismus besteht in der Aktivierung der dezidualen Zellen, als Teil des fetal-dezidualen parakrinen Systems, durch intrauterine Blutungen oder occulte Infektionen des oberen Genitaltraktes (Watts DH et al., 1992, Goldenberg RL et al., 2000). Klinisch relevante Chorioamnionitis kompliziert ca. 1-5% aller Termingeburten aber nahezu 25% aller Frühgeburten. Der histologische Nachweis einer Chorioamnionitis gelingt in ca. 32% aller Frühgeburten im Vergleich zu 10% aller Termingeburten. In ungefähr 19% aller vorzeitigen Geburtsbestrebungen finden sich selbst bei intakter Fruchtblase und ohne klinische Hinweise auf eine intrauterine Infektion positive Kulturen des Fruchtwassers.

Insbesondere in den USA bilden ethnische Herkunft (16-18% bei Afroamerikanern, 7-9% bei Kaukasiern), Alter (<17 Jahre und > 35 Jahre), geringer sozioökonomischer Status und schlechter Ausbildungsstand (Meis PJ et al., 1987; Kramer MS et al., 2001) einen nicht unerheblichen Risikofaktor für eine zu frühe Geburt. Geringes oder exzessiv erhöhtes maternales Gewicht, Rauchen, Präeklampsie und Diabetes mellitus ergänzen diese Liste. Leider gibt es keine sicheren biochemischen oder ultrasonographischen Indikatoren für zu frühe Geburt (Iams JD, 2002).

#### 1.4 Maßnahmen zur Vermeidung und Behandlung vorzeitiger Wehentätigkeit

Bettruhe, Hydrierung und Sedierung für die Schwangere stellen die einfachsten und allgemein üblichsten Maßnahmen in der Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit dar.

Von Beginn der tokolytischen Therapie bestanden schwer einzugrenzende systemische Nebenwirkungen für Schwangere und Feten (Friedmann DM et al., 1992, Groome LJ et al., 1992). Es entstanden folglich zwei Ansätze diese Nebenwirkungen zu beeinflussen. Auf der einen Seite befand sich die Suche nach Substanzen, die die systemische Komponente durch Kompetition blockieren bzw. eingrenzen konnten, auf der anderen Seite die Suche nach Substanzen mit höherer Uterospezifität und selektiverer Bindung an uterine Rezeptoren. Keine, der aus dieser Suche hervorgegangenen Substanzen erfüllte je das erwünschte Maß an therapeutischer Spezifität. (Nanda K et al., 2002)

$\beta$ 2-Stimulation führt im Uterus zu einer Relaxation glatter Muskulatur. Ritodrin und Terbutalin sind die derzeit weltweit am häufigsten eingesetzten Substanzen. Nach Erscheinen der ersten Studien zur Wirksamkeit von Ritodrin von Barden und Merkatz (Barden TP et al., 1980, Merkatz JR et al., 1980) bzw. von Ingemarsson (Ingemarsson I, 1976) zum Terbutalin und dem Nachweis von ausreichender Effektivität bei geringen Nebenwirkungen, kam es zu einer weiten Verbreitung dieser Substanzen. Viele folgende Untersuchungen ließen trotz ausreichender Wehenhemmung in den ersten 48 Stunden eine Verbesserung des neonatalen Outcomes vermissen (The Canadian Preterm Labor Investigators Group, 1992, King JF et al., 1998). Hinzu kommen Nebenwirkungen wie Lungenödem (4%), myokardiale Ischämie, Arrhythmien, Elektrolytverschiebungen insb. Hypokaliämie, Hyperglykämie, Hyperinsulinämie und der plötzliche Herztod. Ähnliche Nebeneffekte sowie die konsekutive Hypoglykämie bzw. Septumhypertrophie werden für den Feten erwähnt.

Von Lees et al. (Lees C et al., 1994; Lees CC et al., 1999) wurde 1994 erstmals der erfolgreiche therapeutische Einsatz von Nitroglycerin zur Wehenhemmung beim Menschen beschrieben. Die Wirkung von Nitroglycerin beruht auf seiner Eigenschaft als Stickoxid-(NO)-Donator. Stickoxid stellt den wichtigsten Mediator bei der Relaxation glatter Muskulatur in verschiedenen Geweben dar. Hauptnebenwirkungen

sind der Nitratkopfschmerz und eine initiale zum Teil gravierende arterielle Hypotonie (El Sayed YY et al., 1999). Anfängliche Erfolge der NO-Donatoren in der Wehenhemmung konnten in Vergleichsstudien mit Plazebo, keiner tokolytischen Therapie und alternativen Therapien, wie Kalziumantagonisten,  $\beta$ 2-Sympathomimetika und Magnesiumsulfat, nicht bestätigt werden und zeigten keine Vorteile in Bezug auf das Gestationsalter bei Geburt und das neonatale Outcome (Duckitt K und Thornton S, 2002).

Seit Entdeckung des Einflusses von Prostaglandinen auf die uterine Kontraktilität (Zuckerman H et al., 1974, Niebyl JR et al., 1980) und die Möglichkeit deren Biosynthese medikamentös zu hemmen, folgten Therapieansätze mit Azetylsalizylsäure, Indomethazin (al-Alaiyan S et al., 1996; Vermillion ST und Newman RB, 1999; Al-Shawaf EM et al., 2000; Vermillion ST und Landen CN, 2001), Ibuprofen, Sulindac (Humphrey RG et al., 2001) und ähnlichen Substanzen. Auch hierbei stieß man trotz anfänglich guter Erfolge (Bada HS et al. 1989) gerade in den für die Wehenhemmung notwendigen Dosierungen, Dauer der Behandlung und der breiten Anwendungsbeschränkung immer wieder an Grenzen, bei denen die systemischen Nebenwirkungen für Schwangere und Feten (vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus Botalli, Niereninsuffizienz/Oligohydramnion, NEC, IVH) einen limitierenden Faktor darstellten (Norton ME et al., 1993; Kaya S et al., 1994, Major CA et al., 1994; Ojala R et al., 2000; Stika CS et al., 2002, Butler-O'Hara M und D'Angio CT, 2002).

Kalziumantagonisten wie Nifedipin reduzieren den transmembranösen Kalziumeinfluß, kontrollieren so die muskuläre Kontraktilität in Herz, Gefäßen und Uterus und wurden zunächst eingesetzt um systemische Nebenwirkungen der Tokolytika der ersten Stunde zu begrenzen. Ulmsten berichtete als einer der ersten 1980 von 10 Patientinnen deren uterine Aktivität für 3 Tage unterbrochen werden konnte (Ulmsten U et al., 1980). Read, Ferguson und Glock wiesen in Vergleichsstudien eine mindestens ebenso gute Effektivität in der Wehenhemmung wie Ritodrin und Magnesium nach, bei allerdings besserem Sicherheitsprofil (Read MD und Wellby DE, 1986; Ferguson JE et al., 1990; Glock JL und Morales WJ, 1993). Nifedipin kann oral oder sublingual verabreicht werden und erreicht so bereits wenige Minuten nach Gabe messbare Wirkspiegel, es passiert die Plazenta, so sind Serumkonzentrationen von Mutter und Fet vergleichbar. Entsprechend der

vasodilatatorischen Wirkung sind Schwindel, Flush, Kopfschmerzen und arterielle Hypotension die häufigsten Nebeneffekte. Im Hinblick auf das ungeborene Kind spielt möglicherweise der Einfluß auf den uteroplazentaren Blutfluß eine klinisch relevante Rolle (Mari G et al., 1989; Koks CA et al., 1998; Oei SG et al., 1999; Haghghi L, 1999; Papatsonis DN et al., 2000; Tsatsaris V et al., 2001; King JF et al., 2003a; King JF et al., 2003b; Coomarasamy A et al., 2003; Papatsonis DN et al., 2003; Vaast P et al., 2004)

Atosiban ist ein kompetitives Oxytocin-Vasopressin-Analogon und bindet am myometranen Zellrezeptor. Gleichzeitig werden die Vasopressin-Rezeptoren antagonistisch blockiert, so dass die typischen Nebenwirkungen herkömmlicher Tokolytika unter Atosiban-Therapie vermindert auftreten. Ackerlund und Andersen berichteten Ende der Achtziger Jahre erstmals über klinische Erfolge dieses neuen Wirkprinzips (Akerlund M et al., 1987; Andersen LF et al., 1989). Die Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit mit dem Oxytocinantagonisten Atosiban ist insgesamt eine noch sehr junge Methode; im Vergleich mit Placebo zeigte sich eine gute Effektivität (Goodwin TM et al., 1994), der Vergleich mit  $\beta$ -Sympatomimetika zeigte keine Unterschiede in der Wirksamkeit aber weniger Nebenwirkungen (Romero R et al., 2000; Moutquin et al., JM 2000). In einer multinationalen, doppelblind-kontrollierten Studie des Effektes von Atosiban gegenüber Ritodrine, Salbutamol oder Terbutaline i.v. mit 733 Patienten (n=363 in der Atosiban-Gruppe bzw. n=379 in der  $\beta$ -Sympatomimetika-Gruppe) zeigten sich keine Unterschiede in Bezug auf eine Verlängerung der Schwangerschaft über einen Zeitraum von 48 Stunden bzw. sieben Tagen, das Gestationsalter bei Geburt, das Geburtsgewicht und das neonatale Outcome aber signifikant mehr Therapieabbrüche wegen maternaler kardiovaskulärer Nebenwirkungen bei den  $\beta$ -Sympathomimetika (Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group, 2001). Bisher liegen nahezu keine gut evaluierten Daten vor, die die Substanz als sicher und effektiv für den Feten bzw. das Frühgeborene erscheinen lassen (Valenzuela GJ et al., 2000; Thornton S et al., 2001; European Atosiban Study Group, 2001; French/Australian Atosiban Investigators Group, 2001; Coomarasamy A et al., 2002; Afschar P et al., 2004, Cole S et al., 2004, Beattie RB et al., 2004).

## 1.5. Magnesium als tokolytische Therapie

Die Abnahme muskulärer Kontraktilität durch Magnesium war seit langem bekannt. Die erste systematische Arbeit über die Wirkung von Magnesium auf die Schwangerschaftsdauer erschien 1959 (Hall DG et al., 1959). In der Folge wurden mehrere Berichte über die tokolytischen Eigenschaften dieses Wirkstoffes publiziert (Hutchinson HT et al., 1964; Harbert GM et al., 1969; Young BK und Weinstein HM, 1977; Stallworth JC et al., 1981; Gordon MC, 1995). Die tokolytische Therapie mit Magnesiumsulfat stellte seit ihrem erstmaligen Einsatz im Jahr 1977 (Steer CM und Petrie RH, 1977) eine hoffnungsvolle therapeutische Option dar und zeigte seitdem, insbesondere aufgrund der initial angenommenen therapeutischen Sicherheit (Miller JM et al., 1982) und geringen Therapiekosten eine rasch ansteigende Popularität. Der Wirkungsmechanismus der Relaxation ist auch heute noch nicht restlos geklärt: Mg scheint die Depolarisationsfrequenz der Uterusmuskulatur herabzusetzen und die Aktin-Myosin-Einheit vom ATP zu entkoppeln. Hauptsächlich in den achtziger Jahren wurden kontrollierte Studien bezüglich der tokolytischen Effektivität von Magnesium durchgeführt, welche zeigten, daß die Kurzzeit-Tokolyse mit MgSO<sub>4</sub> vergleichsweise so effektiv wie mit Betamimetika durchführbar war (Miller JM et al., 1982; Tchilinguirian NG et al., 1984; Beall MH et al., 1985; Hollander DI et al., 1987). Magnesiumsulfat als tokolytische Monotherapie hat sich nur bedingt durchsetzen können und die meisten Untersuchungen konzentrierten sich auf die Minimierung der den Betamimetika immanenten Kardiotoxizität durch den kombinierten Einsatz mit MgSO<sub>4</sub> (Ogburn PL et al., 1986). Die Rationale dieses Ansatzes liegt in der Eigenschaft des Magnesiums als natürlichem Kalzium-Antagonisten. Betamimetika verstärken den transmembranären Kalziuminflux und führen konsekutiv zu einem erhöhten Verbrauch an energiereichen Phosphaten und Sauerstoff. Hypomagnesiämie, wie sie zwischen der 24. und 28. SSW häufig zu finden ist, potenziert gemeinsam mit einer Hypokaliämie die Wirkungen der Betamimetika am Myokard. Magnesium wirkt kardioprotektiv, indem es den erhöhten ATP-Verbrauch unter Betamimetika ausgleicht. Die Folge ist eine subjektiv bessere Verträglichkeit und ein objektiv geringerer Verbrauch an Betamimetika. Die kombinierte Anwendung erforderte allerdings die Beachtung des breiten Wirkungsspektrums von Magnesium. Magnesium wird eine Bedeutung für weitere körpereigene Systeme zugeschrieben, so hat es über die Blockade von Kalziumkanälen in der Membran der glatten Muskelzelle einen entscheidenden Einfluß auf deren Aktivität und somit auch auf die

Regulationsfähigkeit der Weite und Kontraktilität von Blutgefäßen (Reynolds JD et al., 1996; Koontz SL et al., 2004). Ebenso wird für Magnesium eine kompetitive Verdrängung von Kalzium im Gerinnungssystem und somit antikoagulatorische Funktion suggeriert. Hohe Konzentrationen von Magnesium inhibieren die Aggregation und Adhäsion von Thrombozyten und reduzieren die Bildung von prothrombotischen Eicosanoiden. Außerdem wird über eine Beeinflussung des Kalziumeinstroms, die intrazelluläre Thrombozytenaktivierung gehemmt und die Affinität an den Fibrinogenrezeptor auf der Thrombozytenmembran negativ beeinflusst. Die Blutungszeit kann sich hierbei erheblich verlängern (Gawaz M et al., 1994; Fuentes A et al., 1995; Gawaz M et al., 1996a; Gawaz M, 1996b).

Für den parenteralen Einsatz war daher bereits früh eine ständige klinische Überwachung der Schwangeren und die Möglichkeit des kardialen Monitoring gefordert worden. Die Auswirkungen einer tokolytischen Therapie mit Magnesium, wie auch mit  $\beta$ -Mimetika auf den Feten wurden bislang nur in wenigen Studien erforscht. Therapeutische maternale Serum-Mg-Konzentrationen wurden in der Literatur als kaum toxisch für den Feten angesehen (Stone SR und Pritchard JA, 1970; McGuinness GA et al., 1980). Es ließen sich lediglich einige Fälle finden, die über neonatale Hypotonie, Apathie und herabgesetzte Darmperistaltik berichten (Brady JPF und Williams HC, 1967; Lipsitz PJ, 1971). Als negativ wurden die Einflüsse auf das biophysikalische Profil und das CTG angesehen (Wright JW et al., 1992). Die signifikant herabgesetzte Grundlinien-Variabilität im CTG ging allerdings nicht mit klinischen Symptomen einher (Atkinson MW et al., 1994). Es erschien jedenfalls bedeutsam, die reduzierte Reaktivität im CTG unter Magnesiumtherapie als therapieinduziert zu erkennen und von eventuellen pathologischen CTG-Alterationen zu diskriminieren.

#### 1.6 Nebenwirkungen von Magnesium als tokolytische Therapie

In den AWMF-Leitlinien wird als Ziel tokolytischer Therapie die Unterbrechung auftretender Wehen in der Schwangerschaft über einen möglichst langen Zeitraum und die Beseitigung weheninduzierter intrapartaler Notsituationen definiert. Als gebräuchlichste medikamentöse Strategien werden Betamimetika gefolgt von Magnesium sowie auch die Kombination beider Präparate erwähnt. Die Nebenwirkungen beider Therapieoptionen werden als vielfältig beschrieben, jedoch wird in beiden Fällen lediglich auf die maternalen Probleme eingegangen

(Betamimetika: Lungenödem, pektanginöse und Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, bei Überdosierung Hypotonie und Schock mit entsprechenden Kontraindikationen; Magnesium: Schwere Nebenwirkungen bei Konzentration im Blut von über 4 mmol/l, Herzklopfen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Hyporeflexie, EKG-Veränderungen, Atemdepression, Lungenödem, Koma und Atemlähmung bis zum Herzstillstand). Kontrollierte Studien sind im Gegensatz zum weit verbreiteten Einsatz selten. Betamimetika und Magnesium schienen nach den wenigen vergleichenden kontrollierten Studien gleich wirksam zu sein. Eine endgültige Aussage sei derzeit nicht möglich. Aussagen über Nebenwirkungen für das ungeborene Kind bzw. das Frühgeborene finden sich ebenso wenig wie kindliche Kriterien und Grenzwerte zur Therapiesteuerung.

Insgesamt gibt es für alle eingesetzten Tokolytika nur eine sehr begrenzte Evidenz bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit (Moutquin JM, 1999; Rosen LJ et al., 2001). Erst in den frühen Neunziger Jahren begann man die Vor- und Nachteile für den Feten und das Früh- bzw. Neugeborene strukturiert zu erfassen (Schleussner E et al., 2003). Im Zuge dieser Analysen spielten Fragen nach dem Auftreten intraventrikulärer Hirnblutungen, periventrikulärer Leukomalazie, Cerebralparenzen, cardiopulmonaler Komplikationen und deren Langzeitfolgen für die Kinder eine zunehmend große Rolle (Doyle LW et al., 2000). Es ist daher umso wichtiger, Nebeneffekten angewandter tokolytischer Medikamente gerade aus neonatologischer und neuropädiatrischer Sicht nachzugehen und diese zu überprüfen.

Die intraventrikuläre Hämorrhagie/periventrikuläre Leukomalazie und die damit verknüpfte Schädigung der weißen Substanz (Perlman JM, 1993; Bendersky M und Lewis M, 1995; Allan WC et al., 1997; Perlman JM, 1998b; Kuban K et al., 1999; Adamska E et al., 2000; Chamnanvanakij S et al., 2002; Han TR et al., 2002; Larroque B et al., 2003), stellt eine für das weitere Leben des Frühgeborenen entscheidende Komplikation dar. In zahlreichen Studien steht sie als entscheidendes Outcome-Kriterium an erster Stelle der neonatalen Morbidität. Die Sonographie des Gehirns ist eine Standardprozedur in allen neonatologischen Zentren (Paneth N et al., 1993; Chess PR et al., 1997; Paul DA et al., 1999). IVH und PVL korrelieren in zahlreichen Untersuchungen direkt mit dem Risiko für die Entwicklung einer CP, mentalen Retardierung, Schulschwierigkeiten und Verhaltensauffälligkeiten (Pinto-

Martin JA et al., 1995; Whitaker AH et al., 1996; Whitaker AH et al., 1997; Pinto-Martin JA et al., 1999; P; Holling EE und Leviton A, 1999). Viele Risikofaktoren für das Auftreten einer IVH bei Früh- und Neugeborenen wurden in den letzten Jahren diskutiert (Dykes FD et al., 1980; Clark RH et al., 1981; Bada HS et al., 1984; Ment LR et al., 1992; Ferrari B et al., 1992; Alvarez MD et al., 1994; Hansen AR et al., 1997; Perlman JM, 1998a; Gleissner M et al., 2000; Thorp JA et al., 2001; Bass WT et al., 2002; Gibson CS et al., 2003). An erster Stelle steht sicher ein frühes Gestationsalter bei Geburt (Heuchan AM et al., 2002). Im weiteren werden Geburtsgewicht (Shankaran S et al., 1996), intrauterine Wachstumsretardierung (Gray PH et al., 2001; Zaw W et al., 2003; Gilbert WM et al., 2003), Geschlecht (Bekedam DJ et al., 2002), Mehrlingsgravidität (Arad I et al., 2001; Maayan-Metzger A et al., 2002), ethnische Zugehörigkeit (Berman S et al., 2001; Petrova A et al., 2003), nicht erhaltene Lungenreifebehandlung (Garland JS et al., 1995; Paranka MS et al., 1999; Sen S et al., 2002;), vorzeitiger Blasensprung und Oligohydramnion (Kawasaki N et al., 2002), vaginale und amnioplazentare Infektionen (DiSalvo D, 1998; O'Shea TM et al., 1998; Leviton A et al., 1999; Baud O et al., 2000; Mittendorf R et al., 2001a; De Felice C et al., 2001; Gonzalez-Luis G et al., 2002; Linder N et al., 2003; Ogunyemi D et al., 2003; Leitich H et al., 2003; Holcroft CJ et al., 2003; Grether JK et al., 2003; Dammann O et al., 2003; Bracci R und Buonocore G, 2003), Gerinnungsstörungen (Setzer ES et al., 1982; Chen JP und Lorch V, 1996; Göpel W et al., 1999; Göpel W et al., 2001; Petaja J et al., 2001; Aronis S et al., 2002; Göpel W et al., 2002; Beiner ME et al., 2003;), Aufnahmetemperatur (Gleissner M et al., 2000), Beatmung (Clark RH et al., 1996; Bhuta T und Henderson-Smart, 1997; Erickson SJ et al., 2002; Henderson-Smart DJ et al., 2003), Pneumothorax (Wallin LA et al., 1990), Fertilitätsbehandlung (Stewart JE et al., 2002; Linder N et al., 2003), Asphyxie (Beeby PJ et al., 1994), Persistierender Ductus Arteriosus (Evans N und Kluckow M, 1996), Plazenta praevia und vorzeitige Plazentalösung (Sheiner E et al., 2002; Ananth CV et al., 2003; Salihu HM et al., 2003), vaginale Entbindung (Ment LR et al., 1995; Hansen A und Leviton A, 1999; Paul DA et al., 2002; Wadhawan R et al., 2003), postnataler Transport (Koksal N et al., 2002; Hohlgschwandtner M et al., 2001; Gleissner M et al., 2000), häufige Manipulationen am Frühgeborenen (Dietch JS, 1993; Bada HS, 1990) und zahlreiche Aspekte der tokolytischen Therapie (Atkinson MW et al., 1995; Hack M und Shah D, 2002) immer wieder diskutiert.

Es ist bekannt, dass der maternale Magnesiumspiegel eng mit dem fetalen/neonatalen Magnesiumspiegel, gemessen in Nabelschnurblut, korreliert. (Mason BA et al., 1996; Arikan GM et al., 1999; Taber EB et al., 2002). Insbesondere von der tokolytischen oder präventiven Gabe von Magnesium an die Mutter versprach man sich Mitte der Neunziger Jahre einen positiven Einfluß auf das Auftreten von IVH, PVL und Cerebralpareesen bzw. einen neuroprotektiven Effekt bei stattgehabtem Ereignis sowie einen Rückgang der neonatalen Sterblichkeit. Eine Reduktion von IVH und CP konnte allerdings nicht in allen Studien gezeigt werden (Tabelle 2).

Tab. 2: Neuroprotektiver Effekt von Magnesiumsulfat für das Frühgeborene

Autor Titel/Publiziert	Studientyp	Patienten (n) Mg + (n) / Mg - (n) Untergruppen (n)	Wichtigste Outcome-Kriterien	OR	CI	P	Bemerkungen
<b>Nelson KB</b> Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? Pediatrics. 1995 Feb;95(2):263-9	Retrospektive Kohortenstudie  VLBW <1500g  Analyse mit 3 Jahren	881  117 (in abschließender Analyse)  32 / 85	- Verminderte Gesamtzahl an CP nach MgSO4  - Verminderte Anzahl an CP nach MgSO4 bei Kindern von Müttern ohne Eklampsie	0,14  0,25	0,05-0,51  0,08-0,97		Wenige Patienten in abschließender Analyse  In MgSO4-Gruppe weniger Mütter mit Infektionen und Sectio cesarea
<b>Schendel DE</b> Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years JAMA. 1996 Dec 11;276(22):1805-10	Retrospektive Kohortenstudie  VLBW <1500g  Sonographie mit 7 Tagen  Analyse mit 3-5 Jahren	Gesamtkohorte (Georgia) 1097 191 / 906  VLBW aus Atlanta (Stadtgebiet) 833 113 / 406	- geringere Mortalität nach MgSO4 (gesamt)  - geringere Mortalität nach MgSO4 (Atlanta)  - weniger CP nach MgSO4 (Atlanta)  - weniger MR nach MgSO4 (Atlanta)	1,02  0,86  0,11  0,30	0,83-1,25  0,66-1,12  0,02-0,81  0,07-1,29		Hohe Ein-Jahres-Mortalität mit 37,7% (Gesamt und Atlanta) In MgSO4-Gruppe signifikant weniger Patienten <31 SSW, <1000g und signifikant mehr Patienten mit antenatalen Steroiden und Präeklampsie
<b>Paneth N</b> Magnesium sulfate in labor and risk of neonatal brain lesions and cerebral palsy in low birth weight infants. The Neonatal Brain Hemorrhage Study Analysis Group Pediatrics. 1997 May;99(5):E1	Retrospektive Kohortenstudie  FG<2000g  Sonographie in erster Lebenswoche  Analyse mit 2 Jahren	1105 362 / 675	- weniger leichte CP nach MgSO4  - weniger schwere CP nach MgSO4  - weniger schwere CP bei parenchymalen Läsionen bis zum 7.LT  - weniger IVH  - weniger PVL	1,00  0,63  0,10  0,89  0,94	0,53-1,88  0,32-1,24  0,02-0,64  0,64-1,25  0,59-1,49		In über der Hälfte der Fälle Rückschluss auf MgSO4-Gabe lediglich mittels erhöhter mütterlicher und kindlicher Mg-Spiegel
<b>FineSmith RB</b> Effect of magnesium sulfate on the development of cystic periventricular leukomalacia in preterm infants Am J Perinatol. 1997 May;14(5):303-7	Retrospektive Kohortenstudie  VLBW <1750g  Analyse mit 3-5 Jahren	492 16 / 38	- weniger PVL nach MgSO4	0,19	0,03-0,98	0,03	Kleine Verumgruppe
<b>Matsuda Y</b> Intrauterine infection, magnesium sulfate exposure and cerebral palsy in infants born between 26 and 30 weeks of gestation Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000 Aug;91(2):159-64	Retrospektive Kohortenstudie  VLBW 26-30 SSW	192 22 / 170	- Intrauterine Infektionen sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko für CP  - weniger CP nach MgSO4	5,47  0,13	1,46-20,4  0,03-0,66		Kleine Verumgruppe

## 2. Fragestellung und Zielsetzung

Die Diskrepanz zwischen den vielfach benannten und auch in zahlreichen Studien angenommenen neuroprotektiven Effekten von Magnesium für den Feten und das Früh- bzw. Neugeborene und der klinischen Beobachtung einer Koinzidenz von hohen maternalen und kindlichen Magnesiumspiegeln und dem Auftreten intraventrikulärer Hirnblutung beim Frühgeborenen, waren Anlass uns mit diesem Thema näher zu beschäftigen.

Unser Ziel bestand darin, die Daten unserer eigenen Patienten auf das Auftreten von intraventrikulären Hirnblutungen unter tokolytischer Therapie mit Magnesiumsulfat zu überprüfen und hieraus Konsequenzen für unser perinatales Management zu ziehen.

Wir leiteten daraus folgende Fragestellungen ab:

- 1.) Besteht ein Zusammenhang zwischen den maternalen Magnesiumspiegeln vor Geburt und dem Auftreten einer IVH beim Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g ?
- 2.) Führt ein geändertes perinatales Management (im Sinne einer reduzierten Magnesiumdosierung) zu einer Reduktion der maternalen Magnesiumspiegel und einer Reduktion der Inzidenz der kindlichen IVH ?

### **3. Patienten, Material und Methoden**

#### 3.1 Untersuchte Patientengruppen

Um eine möglichst gut definierte Gruppe von Kindern bezüglich ihres Risikos für eine intraventrikuläre Hämorrhagie zu analysieren, wählten wir Frühgeborene unter 1500 Gramm Geburtsgewicht und mit einem Gestationsalter von  $> 24 + 0$

Schwangerschaftswochen (VLBW). Diese Gruppe wird in ähnlichen Untersuchungen zur Bestimmung bestimmter Risikofaktoren für eine IVH häufig gewählt. Sie macht in der Gesamtzahl aller lebend geborenen Kinder ca. 1% aus. Die Anzahl der im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck geborenen Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm, liegt seit 1995 relativ konstant bei ca. 50-70 Kindern; in der Bundesrepublik Deutschland liegt die Zahl bei ca. 7000-8000 Kindern pro Jahr. Die in Lübeck geborenen Kinder, wurden alle in der hiesigen Universitätsfrauenklinik (Direktor Prof. Dr. med. K. Diedrich) zur Welt gebracht und über die Früh- und Neugeborenen-Intensivstation der Klinik für Kinder und Jugendmedizin (Direktor Prof. med. Dr. E. Herting) erst- bzw. weiterversorgt.

Die Datenerhebung bezieht sich auf alle Frühgeborenen und deren Mütter, welche im Zeitraum zwischen dem 01.01.1995 und dem 01.07.2003 geboren wurden. Hierbei untersuchten wir zunächst eine Kohorte von Januar 1995 bis Juni 2002 retrospektiv. Nach Analyse der ersten retrospektiven Daten wurden die Ergebnisse, gemeinsam mit den hierzu bis zu diesem Zeitpunkt erschienen Literaturbeiträgen, in einem internen Qualitätszirkel vorgestellt und diskutiert. Es wurde daraufhin zwischen der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und der Frauenklinik ein Strategiewechsel in der Durchführung der tokolytischen Therapie mit Magnesium verabredet. Die i.v.-Therapie wurde wie in den AWMF-Leitlinien empfohlen, weiter mit 4 bis 6 g als Loadingdose über etwa 20 Minuten begonnen und mit einer Erhaltungsdosis von 2 bis 4 g pro Stunde fortgesetzt. Mit Beginn der prospektiven Datenanalyse am 01.07.2002 wurde ein häufigeres, wenn auch nicht tägliches, Screening der maternalen Magnesiumwerte bei Frauen mit Magnesiumtokolyse durchgeführt.

Da unsere retrospektive Datenauswertung eine Häufung von IVH bei Frühgeborenen von Müttern mit antenatalem Magnesiumspiegel  $>2,2$  mmol/l ergeben hatte, wurden bei entsprechend hohen Spiegel von den Kollegen der Klinik für Frauenheilkunde Dosisreduktionen vorgenommen sofern die klinische Einschätzung dies erlaubte.

Die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin bestimmte fortan mit der ersten Blutentnahme unmittelbar nach der Geburt den kindlichen Magnesiumspiegel, um im weiteren Verlauf der Untersuchung, Aussagen über die Vergleichbarkeit von maternalem und kindlichem Magnesiumspiegel machen zu können und die klinische Relevanz auch an kindlichen Spiegeln überprüfen zu können.

Insgesamt wurden von Januar 1995 – Juni 2002 436 VLBW-Frühgeborene und von Juli 2002 – Juni 2003 45 VLBW-Frühgeborene untersucht. Die Anzahl der Mütter ist aufgrund von Mehrlingsgeburten in beiden Gruppen geringer und beträgt n=375 Frauen für den Zeitraum Januar 1995 – Juni 2002 und n=37 Frauen für den Zeitraum Juli 2002 – Juni 2003.

Die Daten der Kinder rekrutierten wir im wesentlichen aus den im Neonatalerhebungsbogen dokumentierten Angaben, die Daten der Mütter wurden aus dem Neugeborenenverlegungsbericht der Frauenklinik und jeder einzelnen Patientendokumentation erhoben.

### 3.2 Ursachen für Frühgeburtslichkeit und Risikofaktoren für intraventrikuläre Hämorrhagien

Neben den persönlichen Daten der Frühgeborenen und ihrer Mütter erhoben wir klinische Risikofaktoren für intraventrikuläre Hirnblutungen und Ursachen der Frühgeburtslichkeit aus den Patientenakten von Mutter und Kind. Hierbei wurden die Parameter antenatale Steroide, Mehrling, unhemmbare Wehen, pathologisches CTG, Amnioninfektionssyndrom, vorzeitige Plazentalösung und EPH-Gestose erfasst.

### 3.3 Magnesiumwerte

Alle Magnesiumwerte erhielten wir aus dem Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie (Direktor Prof. Dr. med. M. Seyfarth). Sämtliche Werte sind in mmol/l angegeben. Gerade in den ersten Jahren der Untersuchung wurden nicht bei allen Frauen mit Magnesiumtokolyse Spiegelkontrollen durchgeführt. Um möglichst viele Mutter/Kind-Paare auswerten zu können, berücksichtigten wir deshalb auch maternale Magnesiumwerte aus den letzten vier Tagen vor Geburt. Bei Frauen mit mehreren Magnesium-Bestimmungen in diesem Zeitraum, wurde die jeweils letzte Bestimmung vor der Geburt gewertet. In der zweiten Kohorte wurden auch die kindlichen Magnesiumspiegel vom Tag der Geburt ausgewertet.

### 3.4 Schädelsonographien

Die Sonographien des Schädels wurden alle von den jeweils auf der Intensivstation diensthabenden und in der Sonographie des Schädels erfahrenen Ärzten mit einem Accuson 128 XP/1003 Ultraschallgerät und einem 7,0 MHz Sektorschallkopf durchgeführt. Nach initialer Untersuchung am ersten Lebenstag, folgten Kontrolluntersuchungen am 3. und 7. Lebenstag, sowie von diesem Zeitpunkt an einmal wöchentlich bis zur Entlassung der Kinder aus der neonatologischen Betreuung. Die Einteilung der intraventrikulären Hirnblutung erfolgte in vier Stadien angelehnt an die Klassifikation von Lou Ann Papile (Grad I - subependymale Blutungen; Grad II - Ventrikeleinbruchsblutungen ohne Ventrikelerweiterung; Grad III - Ventrikeleinbruchsblutungen mit Ventrikelerweiterung; Grad IV – Ventrikeleinbruchsblutungen mit Hirnparenchyminfarkt). Es wurden alle Stadien der IVH sowie eine PVL erfasst. Schwierig in der Abgrenzung zum Normalbefund mit prominenten Plexus Choroideus und in Ihrer klinischen Relevanz sind Blutungen Grad 1, weshalb wir neben der Erfassung der Gesamtheit der Blutungen auch immer Hirnblutungen Grad 2-4 als bivariaten Parameter ausgewertet haben. Zusammenfassend ausgewertet wurden ebenfalls die Outcomeparameter IVH Grad 3 oder 4 und IVH Grad 3 oder 4 oder Tod.

### 3.5 Datenanalyse

Die klinischen Daten der Kinder und ihrer Mütter wurden anonymisiert in einer SPSS Datenbank gespeichert und ausgewertet. Die jeweils verwendeten statistischen Tests sind im Ergebnisteil angegeben, alle Tests sind zweiseitig.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patienten

In der gesamten Untersuchung vom 01.01.1995 bis zum 30.06.2003 wurden 481 Frühgeborene >24+0 SSW und <1500 g sowie deren Mütter erfasst. Auf die erste retrospektive Kohorte von Januar 1999 bis Juni 2002 entfielen hierbei 436 Kinder, auf die zweite prospektive Kohorte von Juli 2002 bis Juni 2003 45 Kinder.

Für alle der 481 Frühgeborenen konnten sämtliche klinisch relevanten Daten erhoben werden.

Das Patientenkollektiv der beiden Kohorten glich sich in Bezug auf Geschlecht, Mehrlingshäufigkeit, Gestationsalter und Geburtsgewicht. Signifikante Unterschiede zeigten sich in Bezug auf den Erhalt antenataler Steroide und Beatmung, d.h. die Kinder der ersten Kohorte erhielten häufiger antenatal Steroide und wurden häufiger beatmet. Die einzelnen Daten sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tab. 3: Gesamtkollektiv**

	<b>VLBW- Frühgeborene 01/1995 – 06/2002 n=436</b>	<b>VLBW- Frühgeborene 07/2002 – 06/2003 n=45</b>	<b>p</b>
Knaben	52,1% n=227	53,3% n=24	1,0*
Mädchen	47,9% n=209	46,7% n=21	
Mehrlinge	28,2% n=123	35,6% n=16	0,304*
Antenatale Steroide	82,1% n=358	60,0% n=27	0,001*
Beatmung	58,0% n=253	35,6% n=16	0,004*
Mittleres Gestationsalter (SD) [SSW]	28,6 (2,8)	28,6 (2,8)	0,976 <sup>#</sup>
Mittleres Geburtsgewicht (SD) [g]	1058 (307)	1087 (259)	0,713 <sup>#</sup>

\* Fisher exact test, # Mann-Whitney-Test

Bei den Ursachen der Frühgeburtlichkeit, welche vom betreuenden Geburtshelfer dokumentiert wurden, gab es für alle erfassten Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 4).

**Tab. 4: Ursachen der Frühgeburtlichkeit**

<b>Ursachen der Frühgeburtlichkeit</b>	<b>Gesamt n=481</b>	<b>VLBW- Frühgeborene 01/1995 – 06/2002 n=436</b>	<b>VLBW- Frühgeborene 07/2002 – 06/2003 n=45</b>
Unhemmbare Wehen	32,8%	32,6%	35,6%
Pathologische CTG	17%	17,7%	11,1%
Amnioninfektionssyndrom	21,8%	22,2%	17,8%
Vorzeitige Plazentalösung	11,4%	11,2%	13,3%
EPH-Gestose	11,6%	11,7%	11,1%
Sonstige Ursachen (z. B. Mehrlingsgravidität)	29,5%	30,5%	20,0%

\*Mehrfachnennungen waren möglich, deshalb übersteigt die Summe 100%

#### 4.2 Retrospektive Datenerhebung (Januar 1999 – Juni 2002)

##### 4.2.1 Magnesiumspiegel und Gesamtzahl intraventrikulärer Hämorrhagien

Bei 197 (55%) von 355 Müttern mit Magnesiumtokolyse lag mindestens ein Magnesium-Wert in den letzten vier Tagen vor Geburt vor. Betrachtet man die Gesamtzahl der Hirnblutungen, so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der maternalen Magnesiumwerte in den letzten vier Tagen vor der Geburt, wobei tendentiell höhere Magnesiumwerte bei Müttern von Kindern, die eine Hirnblutung entwickelten, im Vergleich zu Müttern von Kindern ohne Hirnblutung nachweisbar waren (Tabelle 5).

##### 4.2.2 Maternale Magnesiumspiegel und intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 2-4

Beschränkt man sich bei der Analyse auf Kinder mit eindeutiger Blutung (Grad 2-4), so ergibt sich ein deutlicher Unterschied in der Höhe der Magnesiumwerte am Tag der Geburt (Tabelle 6).

**Tab. 5: Maternale Magnesiumspiegel bei VLBW-Frühgeborenen mit und ohne intraventrikuläre Hämorrhagie (retrospektiv, Januar 1999 – Juni 2002)**

	Subgruppe (n)	MW	SD	p
Maternaler Mg-Wert am Tag der Geburt	Mütter von Kindern ohne Hirnblutungen (78)	1,96	0,50	0,119*
	Mütter von Kindern mit Hirnblutungen (17)	2,55	1,82	
Maternaler Mg-Wert in den letzten 2 Tagen vor Geburt <sup>#</sup>	Mütter von Kindern ohne Hirnblutungen (127)	1,91	0,51	0,062*
	Mütter von Kindern mit Hirnblutungen (28)	2,45	1,56	
Maternaler Mg-Wert in den letzten 4 Tagen vor Geburt <sup>#</sup>	Mütter von Kindern ohne Hirnblutungen (164)	1,87	0,50	0,088*
	Mütter von Kindern mit Hirnblutungen (36)	2,3	1,40	

\*Mann-Whitney U-Test, # Es wurde jeweils nur der letzte Wert vor Geburt gewertet

**Tab. 6: Maternale Magnesiumspiegel bei VLBW-Frühgeborenen mit und ohne intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 2-4 (retrospektiv, Januar 1999 – Juni 2002)**

	Subgruppe (n)	MW	SD	p
Maternaler Mg-Wert am Tag der Geburt	Mütter von Kindern ohne Hirnblutungen oder Hirnblutungen Grad 1 (82)	1,95	0,51	0,021*
	Mütter von Kindern mit Hirnblutungen Grad 2-4 (13)	2,82	1,99	
Maternaler Mg-Wert in den letzten 2 Tagen vor Geburt <sup>#</sup>	Mütter von Kindern ohne Hirnblutungen oder Hirnblutungen Grad 1 (135)	1,93	0,59	0,054*
	Mütter von Kindern mit Hirnblutungen Grad 2-4 (20)	2,50	1,66	
Maternaler Mg-Wert in den letzten 4 Tagen vor Geburt <sup>#</sup>	Mütter von Kindern ohne Hirnblutungen oder Hirnblutungen Grad 1 (173)	1,89	0,57	0,105*
	Mütter von Kindern mit Hirnblutungen Grad 2-4 (27)	2,33	1,45	

\*Mann-Whitney U-Test, # Es wurde jeweils nur der letzte Wert vor Geburt gewertet

4.2.3 Maternale Magnesiumspiegel >2,2 mmol/l und intraventrikuläre Hämorrhagie

Unter der Vermutung, dass niedrigere maternale Magnesiumspiegel kaum Einfluß auf das Auftreten einer Hirnblutung beim Frühgeborenen haben, analysierten wir, ob bei den Kindern von Schwangeren mit sehr hohen Mg-Werten gehäuft Hirnblutungen auftraten. Wir definierten für diese Analyse einen arbiträren Mg-Grenzwert von 2,2 mmol/l. Sowohl in der Gruppe mit maternalen Magnesiumspiegeln >2,2 mmol/l am Tag der Geburt als auch in der Gruppe mit maternalen Magnesiumspiegel > 2,2 mmol/l an einem der 4 Tage vor Geburt, lag die Gesamthirnblutungsrate signifikant höher (Tabelle7).

**Tab. 7: Maternale Magnesiumspiegel > 2,2 mmol/l bei VLBW-Frühgeborenen mit und ohne intraventrikuläre Hämorrhagie (retrospektiv, Januar 1999 – Juni 2002)**

	Subgruppe (n)	Mg-Wert ≤ 2,2 mmol/l	Mg-Wert > 2,2 mmol/l	P
Maternaler Mg-Wert am Tag der Geburt	Mütter von Kindern ohne Hirnblutungen (78)	63 (87,5%)	15 (65,2%)	*0,026
	Mütter von Kindern mit Hirnblutungen (17)	9 (12,5%)	8 (34,8%)	
Maternaler Mg-Wert in den letzten 4 Tagen vor Geburt <sup>#</sup>	Mütter von Kindern ohne Hirnblutungen (164)	135 (85,4%)	29 (69,0%)	*0,022
	Mütter von Kindern mit Hirnblutungen (36)	23 (14,6%)	13 (31,0%)	

\*Mann-WhitneyU-Test, # Es wurde jeweils nur der letzte Wert vor Geburt gewertet

Der Unterschied verdeutlichte sich bei Auswahl der sonographisch eindeutigen Blutungen Grad 2-4. Hier zeigte sich ein hohes Signifikanzniveau für häufigere Blutungen bei maternalen Magnesiumspiegel >2,2 mmol/l (Tabelle 8).

**Tab. 8: Maternale Magnesiumspiegel > 2,2 mmol/l bei VLBW-Frühgeborenen mit und ohne intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 2-4 (retrospektiv, Januar 1999 – Juni 2002)**

	Subgruppe (n)	Mg-Wert ≤ 2,2 mmol/l	Mg-Wert > 2,2 mmol/l	P
Maternaler Mg-Wert am Tag der Geburt	Mütter von Kindern ohne Hirnblutungen Grad 2-4 (82)	67 (93,1%)	15 (65,2%)	*0,002
	Mütter von Kindern mit Hirnblutungen Grad 2-4 (13)	5 (6,9%)	8 (34,8%)	
Maternaler Mg-Wert in den letzten 4 Tagen vor Geburt <sup>#</sup>	Mütter von Kindern ohne Hirnblutungen Grad 2-4 (173)	142 (89,9%)	31 (73,8%)	*0,011
	Mütter von Kindern mit Hirnblutungen Grad 2-4 (27)	16 (10,1%)	11 (26,2%)	

\*Mann-WhitneyU-Test, # Es wurde jeweils nur der letzte Wert vor Geburt gewertet

#### 4.2.4 Risikofaktoren für eine intraventrikuläre Hämorrhagie

Um weitere Risikofaktoren für eine intraventrikuläre Hämorrhagie bei den Frühgeborenen unseres Kollektivs zu identifizieren, wurden die erhobenen persönlichen und klinischen Daten der Patienten in eine Multivarianzanalyse mit Hirnblutung Grad 2-4 als abhängiger Variable und Gestationsalter, Geburtsgewicht, Mehrling, Geschlecht, antenatale Steroide, unhemmbare Wehen, pathologisches CTG, Amnioninfektionssyndrom, vorzeitige Plazentalösung und EPH-Gestose als

unabhängige Variablen definiert. Zunächst wurde eine nominale Regressionsanalyse ohne Magnesium durchgeführt, um relevante Effekte im Gesamtkollektiv zu identifizieren.

**Tab. 9: Risikofaktoren für eine intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 2-4 bei VLBW-Frühgeborenen (1) (retrospektive Erhebung, Januar 1999 – Juni 2002)**

	P°	OR	95%- Konfidenzintervall
Gestationsalter [< 28 SSW]	<0,001	1,875	1,458-2,413
Geburtsgewicht [g]	0,145	0,999	0,997-1,000
Mehrlingsgravidität	0,067	1,942	0,955-3,952
Geschlecht [Knabe]	0,609	0,841	0,433-1,635
Antenatale Steroidtherapie	0,015	0,367	0,164-0,822
Unhemmbare Wehen*	0,042	0,440	0,199-0,972
Pathologische CTG*	0,026	0,171	0,036-0,808
Amnioninfektionssyndrom*	0,100	0,494	0,213-1,145
Vorzeitige Plazentalösung*	0,419	0,648	0,227-1,853
EPH-Gestose*	0,687	0,736	0,166-3,952

\*als Entbindungsgrund, °Multivarianzanalyse

Nach schrittweisem Ausschluß der nicht signifikanten Parameter bleibt das Gestationsalter als unabhängiger prädiktiver Faktor für eine Hirnblutung Grad 2-4 und die antenatale Steroidgabe und ein pathologisches CTG als protektive Faktoren bestehen. Fügt man zu dieser Auflistung an Risikofaktoren den Parameter maternaler Magnesiumspiegel am Tag der Geburt hinzu, so zeigt sich, dass lediglich ein Magnesiumwert über 2,2 mmol/l am Tag der Geburt und das Gestationsalter als unabhängige prädiktive Faktoren für eine Hirnblutung bestehen bleiben (Tabelle 10).

**Tab. 10: Risikofaktoren für eine intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 2-4 bei VLBW-Frühgeborenen (2) (retrospektive Erhebung, Januar 1999 – Juni 2002)**

	P°	OR	95%- Konfidenzintervall
Gestationsalter	<0,001	1,577	1,269-1,961
Mg >2,2 mmol/l	0,019	3,095	1,203-7,965

°Multivarianzanalyse

### 4.3 Prospektive Datenerhebung (Juli 2002 – Juni 2003)

#### 4.3.1 Tokolytische Therapie

Vergleicht man die Daten der beiden Kohorten bezüglich der Anzahl durchgeführter tokolytischer Therapie mit Magnesium, so unterscheiden sich diese deutlich voneinander. Während in der ersten Kohorte noch bei 81,4% (n=355) der Frauen eine tokolytische Therapie mit Magnesium durchgeführt wurde, verminderte sich der Anteil der Frauen in der zweiten Kohorte auf 68,9% (n=31). Entgegengesetzt entwickelte sich die Zahl der erhobenen maternalen Magnesiumspiegel. Nach Beginn der prospektiven Datenanalyse konnte bei 80,6% (n=25) der Mütter im Vergleich zu 55,5% (n=197) der Mütter in der retrospektiven Analyse mit Magnesiumtokolyse mindestens ein Magnesiumspiegel innerhalb der letzten vier Tage vor Geburt erhoben werden.

Es kam zu einem signifikanten Abfall der durchschnittlichen maternalen Magnesiumwerte. Während noch in Kohorte 1 (Januar 1995 – Juni 2002) durchschnittliche Magnesiumwerte von 1,95 mmol/l an den letzten 4 Tagen vor Geburt, von 2,01 mmol/l am Tag der Geburt oder Tag 1 vor der Geburt bzw. von 2,07 mmol/l am Tag der Geburt erreicht wurden, zeigten sich in Kohorte 2 (Juli 2002 – Juni 2003) mit 1,67 mmol/l an den letzten 4 Tagen vor Geburt, 1,72 mmol/l am Tag der Geburt oder Tag 1 vor der Geburt bzw. 1,58 mmol/l am Tag der Geburt signifikant niedrigere Werte. Abbildung 1 verdeutlicht diese Entwicklung und zeigt die Umsetzung des verabredeten Strategiewechsels zwischen den beiden Kliniken. Es zeigte sich auch ein deutlicher Rückgang der maternalen Mg-Werte  $> 2,2$  mmol/l. Waren in der retrospektiven Kohorte unter den 200 Müttern mit mindestens einem gemessenem Magnesiumwert an Tag 0-4 noch 21,0%  $> 2,2$  mmol/l, so waren es in der prospektiven Kohorte unter den 28 Müttern mit mindestens einem gemessenem Magnesiumwert an Tag 0-4 nur noch 7,1% mit Mg-Werten  $> 2,2$  mmol/l (Abbildung 2).

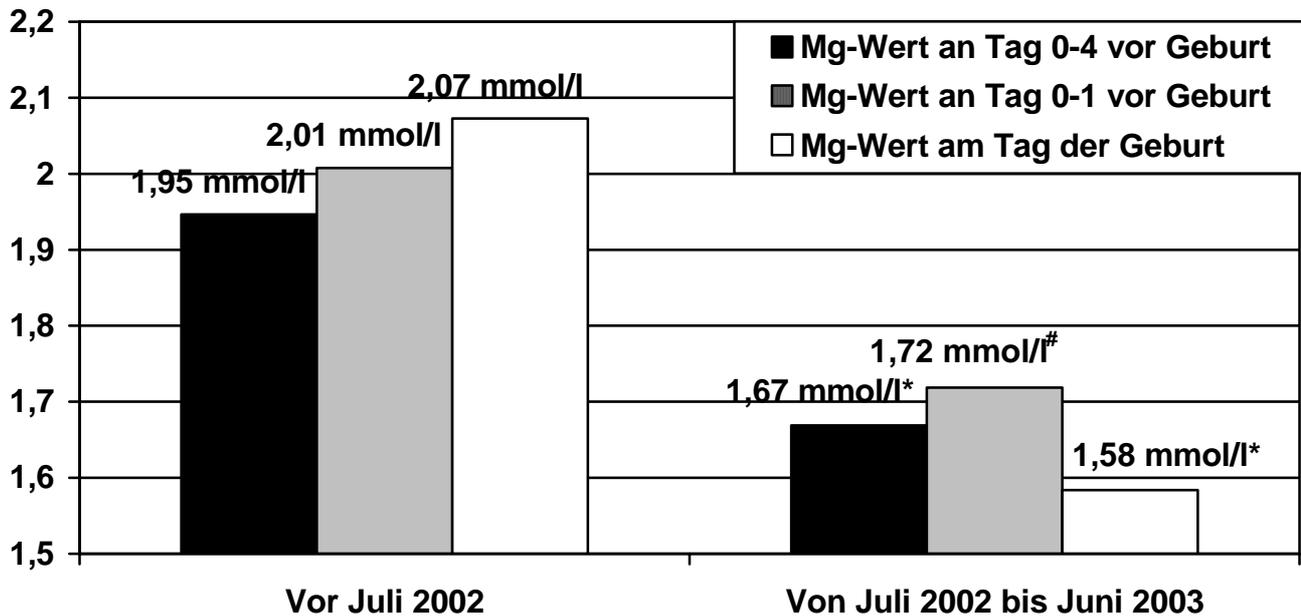


Abb. 1: Maternale Magnesiumwerte im zeitlichen Verlauf (\*p<0,05, # p< 0,01 Mann-Withney-U-Test, Vergleich zu den maternalen Mg-Werten vor Juli 2002)

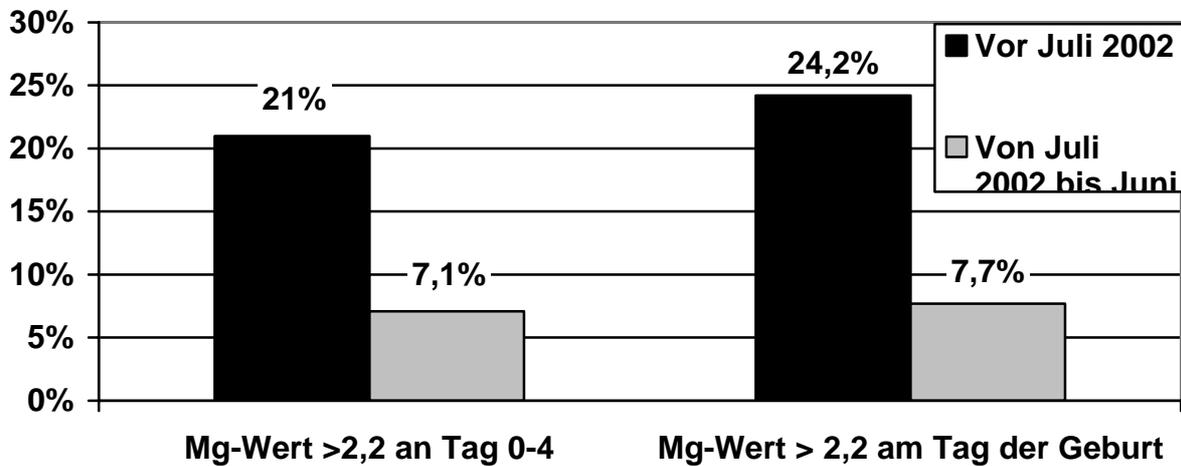
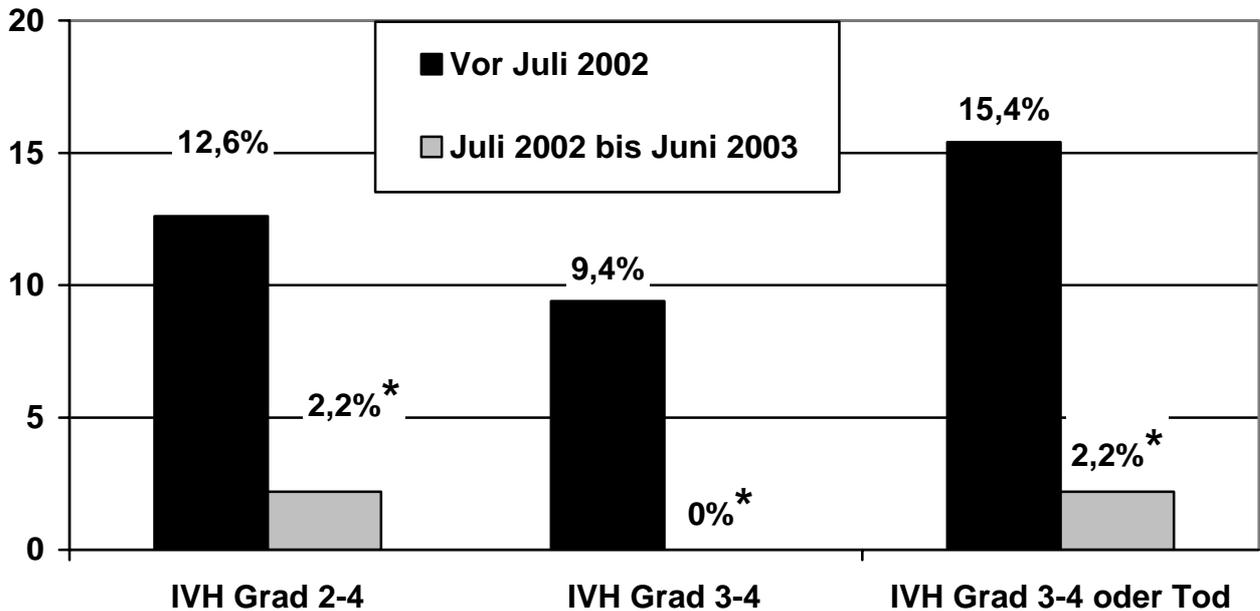


Abb. 2: Maternale Magnesiumwerte über 2,2 mmol/l im zeitlichen Verlauf

#### 4.3.2 Entwicklung der Hirnblutungsrate

Parallel zur Entwicklung der maternalen Magnesiumwerte kommt es nach geändertem therapeutischem Management tokolytischer Therapie mit Magnesium auch zu einem signifikanten Abfall der klinisch relevanten Ereignisse in den Subpopulationen mit IVH 2-4, IVH 3 oder 4 und IVH 3 oder 4 oder verstorben.

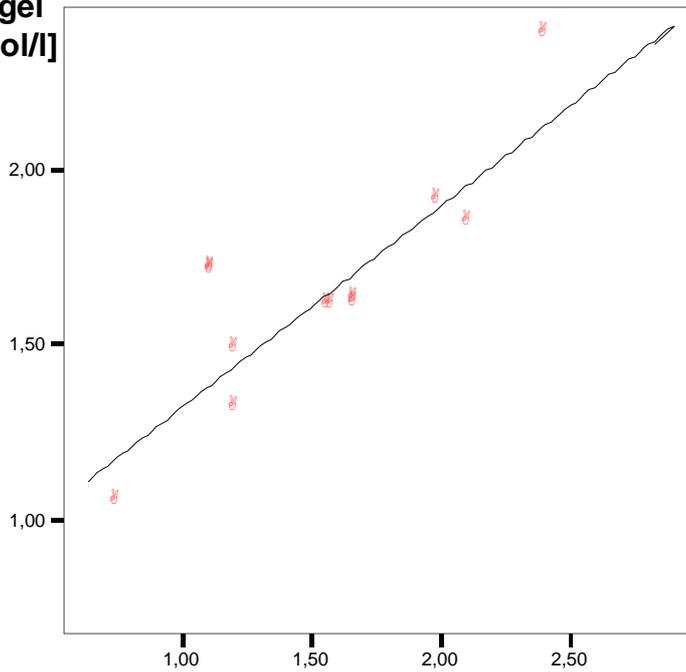


**Abb. 3: Entwicklung der intraventrikulären Hämorrhagien (\* $p < 0,05$  Fisher exact test, Vergleich zu den Werten vor Juli 2002)**

#### 4.4 Kindliche Magnesiumspiegel

Mit Beginn der prospektiven Datenanalyse sollte von allen Frühgeborenen unter 1500 Gramm Geburtsgewicht ein initialer Magnesiumspiegel mit der ersten Blutabnahme im Rahmen der Erstversorgung bestimmt werden. Hierzu benötigten wir kein zusätzliches Material, da Magnesium im Rahmen der Bestimmung des C-reaktiven Proteins mit untersucht wurde. Bei 38 (84,4%) Frühgeborenen wurde dieser Wert bestimmt. Letztendlich ergaben sich 12 Mutter-Kind-Paare mit bekanntem kindlichen Mg-Spiegel und maternalem Mg-Spiegel am Tag der Geburt, 20 Mutter-Kind-Paare mit bekanntem kindlichen Mg-Spiegel und maternalem Mg-Spiegel an Tag 0-1 und 24 Mutter-Kind-Paare mit bekanntem kindlichen Mg-Spiegel und maternalem Mg-Spiegel an Tag 0-4. Die kindlichen und maternalen Mg-Werte innerhalb der Paare korrelierten signifikant ( $p = 0,001$ ) miteinander, wobei für das Paar kindlicher Magnesiumspiegel und maternaler Magnesiumspiegel am Tag der Geburt die beste Korrelation erreicht wurde (Abbildung 4).

**Kindlicher  
Magnesium  
spiegel  
[mmol/l]**



R-Quadrat = 0,71

**Mütterlicher Magnesiumspiegel  
am Tag der Geburt [mmol/l]**

**Abb. 4: Korrelation Kindlicher und mütterlicher Magnesiumspiegel am Tag der Geburt**

## 5. Diskussion

Die tokolytische Therapie mit Magnesiumsulfat stellt seit den Sechziger und Siebziger Jahren eine hoffnungsvolle und potentiell risikoarme Option in der Behandlung zu früher Geburtsbestrebungen dar. Gerade die große angenommene Sicherheit und die geringen Therapiekosten hatten zu einer weiten Verbreitung dieses Medikamentes geführt. Entsprechend beschreibt Elliott Magnesium in der tokolytischen Therapie als preiswert, erfolgreich und mit wenigen Nebenwirkungen behaftet (Elliot JP, 1983; Jirapinyo M et al., 1990). Über viele Jahre wurden lediglich unerwünschte Ereignisse unter Überdosierung für die Mütter beschrieben (Hill WC et al., 1985; Rodis JF et al., 1987; Thorp JM Jr et al., 1989; Thorp JA et al., 1997), Grenzwerte und Kontrollprotkole sind praktisch nicht erwähnt und Auswirkungen auf den Feten fanden außer in vereinzelt Fallberichten (Rasch DK et al., 1982) kaum Beachtung.

So hat Magnesiumsulfat Einzug in nahezu alle Therapieleitlinien der vorzeitigen Geburtsbestrebungen gehalten und sich dort bis heute behauptet (AWMF-Leitlinien 2000, ACOG 2002). Bestärkt wurde diese Entwicklung durch die Möglichkeit der Einsparung betamimetischer Tokolytika, die Erfolge bei der Behandlung der Eklampsie (Kuban KC et al., 1992; Perlman JM et al., 1997; Abi-Said D et al., 1997; Sameshima H et al., 1999; Magpie Trial Collaboration Group, 2002; Belfort MA et al., 2003) und die Annahme eines neuroprotektiven Effektes bei oder zur Prophylaxe einer intraventrikulären Hämorrhagie, einer periventrikulären Leukomalazie, einer Cerebralparese oder mentalen Retardierung, wie sie insbesondere von der Arbeitsgruppe um Nelson und Grether vertreten wurde. Dabei stützten sich beide auf die Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie mit 117 Frühgeborenen unter 1500 g in der abschließenden Untersuchung (Nelson KB und Grether JK, 1995; Grether JK et al., 1996), die zeigte, dass die Mütter von VLBW-Frühgeborenen mit einer CP seltener Magnesium zur Behandlung von Präeklampsie und vorzeitigen Geburtsbestrebung gemeinsam (OR 0,14; CI 0,05-0,51) und zur tokolytischen Therapie alleine (OR 0,25; CI 0,08-0,97) erhalten hatten, als in der Kontrollgruppe der Mutter-Kind-Paare ohne CP. Schendel unterstützte diese Daten, in dem unter den von ihm untersuchten 1097 Frühgeborenen, in der Magnesiumgruppe (Atlanta Stadtgebiet) weniger Kinder eine CP oder mentale Retardierung aufwiesen (CP: Magnesiumsulfat 0.9%, kein Magnesiumsulfat 7.7%, OR 0.11, 95% CI 0.02-0.81; Mentale Retardierung: Magnesiumsulfat 1.8%, kein Magnesiumsulfat 5.8%, OR 0.30, 95% CI

0.07-1.29) (Schendel DE et al., 1996). Paneth und „The Neonatal Brain Hemorrhage Study Analysis Group“ untersuchten 1105 Kinder unter 2000 g Geburtsgewicht. Sie konnten zwar keine generelle Reduktion des Risikos für cerebrale Läsionen oder CP nachweisen, fanden aber für eine kleine Untergruppe, die Kinder mit parenchymalen Läsionen bis zum siebten Lebenstag, eine moderate Abnahme des Risikos für eine CP in der Magnesiumgruppe (Paneth N et al., 1997). Fine Smith zeigte in einer retrospektiven Kohortenstudie von 192 Frühgeborenen unter 1750 g ein geringeres Risiko für eine PVL in der Magnesiumgruppe (OR 0,19; CI 0,03-0,98; p=0,03) (Fine Smith et al., 1997). Zu einem ähnlichen Ergebnis mit signifikant seltenerem Auftreten einer CP nach Magnesiumexposition kommt eine japanische Arbeitsgruppe (Matsuda Y et al., 2000). Bei beiden Studien muß die geringe Fallzahl kritisch angemerkt werden. Eine Zusammenschau der Studien, die für einen neuroprotektiven Effekt von Magnesium sprechen bietet Tabelle 2.

Demgegenüber wurde, wie bereits viele Jahre zuvor (Brady JP und Williams HC, 1967), seit den späten Neunziger Jahren von mehreren Autoren in kleineren Berichten und Fallbeschreibungen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der tokolytischen Therapie mit Magnesiumsulfat und unerwünschten Ereignissen, wie z.B. einer intraventrikulären Hirnblutungen bzw. einer periventrikulären Leukomalazie aufmerksam gemacht. Bei den kardiovaskulären Nebenwirkungen fallen Beschreibungen von erhöhten Herzmuskelenzymen (Shelton SD et al., 1999; Blackwell SC et al., 2002; Kuno N und Ishikawa K, 2002; Matsuda Y et al., 2002a; Matsuda Y et al., 2002b), fetaler Bradykardie (Wright JW et al., 1996; Hamersley SL et al., 1998), plötzlichem Herztod (Herschel M und Mittendorf R, 2001), arterieller Hypotonie (Riaz M et al., 1998), eingeschränkten Dopplerfüßen (Keeley MM et al., 1993) und eingeschränkter Frequenzvariabilität (Hiatt AK et al., 1996; Cardosi und Chez RA, 1998; Hallak M et al., 1999) auf.

Die Annahme des neuroprotektiven Effektes von Magnesium wurde zunehmend in Frage gestellt. In einer sonographischen Untersuchung von 1518 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 500 und 1500 g und drei Schädelsonographien an Tag 1, 7 und 21 fand Leviton keine Hinweise für ein reduziertes Risiko bezüglich IVH, PVL und Ventrikulomegalie (Leviton A et al., 1997). Nahezu zeitgleich erschien eine Untersuchung von Stigson aus Göteborg mit 69 Frühgeborenen, die vor der 32. Schwangerschaftswoche entbunden wurden, welche ursprünglich die Analyse der

Magnesiumspiegel in den ersten drei Lebenswochen zum Ziel hatte. Noch in der Einleitung wird hier auf die von Nelson und Grether beschriebene Senkung der Inzidenz einer CP Bezug genommen, im eigenen Kollektiv fand man aber bei Kindern mit IVH Grad I-II signifikant höhere Magnesiumspiegeln ( $p=0,01$ ) (Stigson L und Kjellmer I, 1997). Hirtz und Nelson beschrieben in einem Übersichtsartikel die unzureichende Datenlage mit kleinen Fallzahlen und inkonstanten Ergebnissen von Studien für einen positiven Effekt der Gabe von Magnesium auf das Auftreten einer CP (Hirtz DG und Nelson K, 1998). Kimberlin konnte unter seinen 799 untersuchten Frühgeborenen unter 1000 g Geburtsgewicht keinen Unterschied bezüglich neurologischem Outcome (IVH III°/IV°, Krampfaktivität, ROP III°/IV°, klinisch neurologische Untersuchung) und Mortalität zwischen den Kindern, deren Mütter eine tokolytische Therapie mit Magnesiumsulfat erhalten hatten oder nicht, finden (Kimberlin DF et al., 1998). Canterino untersuchte 1999 918 Frühgeborene zwischen 500 und 1750 g Geburtsgewicht um den Einfluß von Magnesiumsulfat auf die Inzidenz von IVH und PVL zu zeigen. Er fand keinen protektiven Effekt von Magnesium auf das Auftreten und den Schweregrad einer IVH/PVL. Unterschiede zwischen den Untergruppen seiner Untersuchung basieren auf einer ausgeprägten Inhomogenität in Bezug auf Gestationsalter, Geburtsgewicht, Gabe antenataler Steroide, Chorioamnionitis und Sectio cesarea (Canterino JC et al., 1999). Boyle et al. fanden in einer retrospektiven Analyse von 97 Frühgeborenen unter 1750 g, deren Mütter im Rahmen eines schwangerschaftsinduzierten Hypertonus mit Magnesium behandelt wurden und 110 Kontrollkindern keinen Einfluss auf das Risiko für eine CP (Boyle CA et al., 2000). Selbst Grether und Nelson konstatierten 2000 in einer Folgeuntersuchung zu ihrer bereits oben erwähnten Studie einen nicht nachweisbaren neuroprotektiven Effekt tokolytischer oder antieklampischer Therapie mit Magnesiumsulfat (Grether JK et al., 2000).

Anhand der kontrovers diskutierten Daten, insbesondere von der Arbeitsgruppe um Nelson und Grether und aufgrund eigener Erfahrungen mit fatalem Ausgang bei Magnesiumüberdosierung (Mittendorf R et al., 1997; Scudiero R et al., 2000), initiierte sowohl Robert Mittendorf aus Chicago als auch Caroline A. Crowther aus Adelaide prospektiv randomisierte Studien (MagNet/ACTOMgSo<sub>4</sub>), in denen sie untersuchten ob Frühgeborene in Bezug auf IVH, PVL, CP und Mortalität von einer tokolytischen bzw. präventiven Gabe von Magnesium profitieren. Die Daten von Mittendorf zeigten allerdings nicht nur eine nahezu gleiche Hirnblutungsrate in beiden

Behandlungsgruppen seiner Studie, sondern er konnte sogar darstellen, dass hohe maternale Magnesiumspiegel ein prädiktiver Faktor für Hirnblutungen bei Frühgeborenen unter der 34. Schwangerschaftswoche sind. In seiner Untersuchung hatten die Mütter von Frühgeborenen mit Hirnblutungen einen signifikant höheren ionisierten Magnesiumspiegel, als die von Frühgeborenen ohne Hirnblutung (OR 15,8; CI 1,4-175,0;  $p=0,03$ ). Er initiierte mit seinen Beobachtungen im „Magnesium and Neurologic Endpoint Trial“ (MagNet) und den dazu zahlreich erschienenen Veröffentlichungen und Folgebeiträgen (Mittendorf R et al., 1998a; Mittendorf R und Pryde P, 1998b; Mittendorf R und Pryde P, 2000; Mittendorf R et al., 2001b; Mittendorf R et al., 2002a; Mittendorf R et al., 2002b; Mittendorf R et al., 2002c; Mittendorf R et al., 2003; Mittendorf R et al., 2004a; Mittendorf R et al., 2004b; Mittendorf R et al., 2004c; Pryde PG et al., 2001; Pryde PG et al., 2004), eine rege Diskussion (Benichou J et al., 1998; Crowther C et al., 1998; Grether JK et al., 1998; Norwitz ER et al., 1999; Pryde PG und Mittendorf R, 1999; Grether JK et al., 2000; Farkouh LJ et al., 2001; Elimian A et al., 2002; McElrath TF, 2003; Rouse DJ et al., 2003) über den Einsatz und das Monitoring einer tokolytischen Therapie mit Magnesiumsulfat. Die Australasian Collaborative Trial of Magnesium sulphate Collaborative Group von Crowther blieb in Ihrer 1062 Frühgeborene unter 30 SSW umfassenden Studie, bis auf eine geringere Anzahl schwerer motorischer Dysfunktionen mit und ohne Tod als sekundäres Outcome-Kriterium (CP: OR 0,51; CI 0,29-0,91;  $p=0,02$ ; CP und Tod: OR 0,75; CI 0,59-0,96;  $p=0,02$ ), ebenfalls den Beweis schuldig, dass Magnesium das Auftreten neurologischer Komplikationen der Frühgeburtlichkeit vermindert. Crowther schlußfolgert des weiteren in ihrer Cochrane Analyse von 2002, dass Magnesiumsulfat mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Crowther CA et al., 2002; Crowther CA et al., 2003; Tyson JE und Gilstrap LC, 2003; Ananth CV und Vintzileos AM, 2004; Mittendorf R et al., 2004a;).

Eine abschließende Zusammenfassung der Studienergebnisse, die gegen einen neuroprotektiven Effekt bzw. für eine erhöhte neurologische Komplikationsrate unter Magnesiumtokolyse sprechen, bietet Tabelle 11.

**Tab. 11: Ausbleibender Effekt oder Schaden von MgSO4 für das Frühgeborene, Studienübersicht**

Autor Titel/Publiziert	Studientyp	Patienten (n) Mg+ (n)/Mg- (n) Subgruppen (n)	Wichtigste Outcome-Kriterien	OR	CI	P	Bemerkungen
<b>Weintraub Z</b> Effect of maternal tocolysis on the incidence of severe periventricular/intraventricular hemorrhage in very low birthweight infants Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;85:F13-F17	Retrospektive Kohortenstudie  VLBW 24-32 SSW  Sonographie innerhalb 28 Tagen  Analyse bei Entlassung	2794 341 / 2453	- Weniger PVL/IVH °III/IV	0,8	0,5-1,2		- Keine Erfassung der PVL. - Keine festen Zeitpunkte für die Sonographie.
<b>Mittendorf R</b> Association between maternal serum ionized magnesium levels at delivery and neonatal intraventricular hemorrhage J Pediatr 2002;140:540-6	Prospektiv, randomisiert, kontrolliert  VLBW < 34 SSW  Sonographie in 1., 2., 4. Woche  4 Gruppen: Mg-Tokolyse/ Andere Mg-Prävention/ NaCl 0,9%  Analyse mit 18 Monaten	149 75 / 74  Tokolyse-Arm 46 /46 Präventions-Arm 29 / 28	- Verminderte Anzahl an IVH nach MgSO4  - höhere maternale Mg-Spiegel bei Kindern mit IVH/ PVL	15,8	1,4-175,0	n.s.  0,03	- Kleines Kollektiv für vierarmige Studie
<b>Grether JK</b> Magnesium sulfate for tocolysis and risk of spastic cerebral palsy in premature children born to women without preeclampsia Am J Obstet Gynecol. 2000 Sep;183(3):717-25	Retrospektive Kohortenstudie  VLBW <1500g od. <33 SSW  Analyse mit 2 Jahren	99/179	- Verminderte Anzahl an CP nach MgSO4			n.s.	
<b>Crowther CA for the Australasian Collaborative Trial of Magnesium sulphate (ACTOMgSO4) Collaborative Group</b> Effect of magnesium sulphate given for neuroprotection before preterm birth: a randomised controlled trial JAMA. 2003; 290:2669-2676	Prospektiv, doppelblind, randomisiert, kontrolliert, multicenter  VLBW < 30 SSW  Analyse mit korrigiert 2 Jahren	1062 535 / 527	- geringere Mortalität nach MgSO4 - weniger CP nach MgSO4 - seltener Tod/CP nach MgSO4  - seltener schwere motorische Dysfunktion nach MgSO4 - seltener Tod/ schwere motorische Dysfunktion nach MgSO4  - IVH nach MgSO4 - IVH °III/IV nach MgSO4 - PVL nach MgSO4	0,83 0,83 0,83  0,51 0,75  1,10 0,96 1,03	0,64-1,09 0,54-1,27 0,66-1,03  0,29-0,91 0,59-0,96  0,90-1,33 0,65-1,43 0,57-1,87	0,19 0,38 0,09  0,02 0,02  0,36 0,85 0,92	- MgSO4 wurde in prophylaktischer Dosis verabreicht (1/5 der üblichen tokolytischen Dosis)

<b>Leviton A</b> Maternal receipt of magnesium sulfate does not seem to reduce the risk of neonatal white matter damage Pediatrics. 1997 Apr;99(4):E2	Prospektive Kohortenstudie, multicenter  VLBW 500-1500g  Sonographie an Tag 1, 7 und 21  Analyse bei Entlassung aus der Klinik	1518 678 / 840	- seltener IVH nach MgSO4	1,0	0,7-1,3	- Nur bei 1/3 der Kinder wurde die 3. Sonographie durchgeführt. - Keine Kenntnis über den Zeitpunkt der letzten Magnesiumgabe. - Signifikant häufiger antenatale Steroide, SIH und FG<26 SSW in der MgSO4-Gruppe
			- seltener PVL nach MgSO4	1,0	0,7-1,5	
			- seltener Ventrikulomegalie nach MgSO4	1,1	0,7-1,7	
<b>Kimberlin DF</b> The effect of maternal magnesium sulfate treatment on neonatal morbidity in < or = 1000-gram infants Am J Perinatol. 1998;15(11):635-41	Beobachtungsstudie  VLBW </= 1000g  Analyse mit 1 Jahr	799 124 / 184	- seltener IVH °III/IV nach MgSO4			0,34
			- seltener cerebrale Kampfanfälle nach MgSO4			0,35
			- seltener auffälliger neurologischer Status nach MgSO4			0,91
			- geringere Mortalität nach MgSO4			0,10
<b>Elimian A</b> Magnesium sulfate and neonatal outcomes of preterm neonates J Matern Fetal Neonatal Med. 2002 Aug;12(2):118-22	Retrospektive Kohortenstudie  VLBW 23-34 SSW	401 190 / 211	- geringere Mortalität nach MgSO4	0,66	0,28- 1,54	0,34
			- seltener IVH/PVL nach MgSO4 - nicht erreicht			
<b>Canterino JC</b> Maternal magnesium sulfate and the development of neonatal periventricular leucomalacia and intraventricular hemorrhage Obstet Gynecol. 1999 Mar;93(3):396-402	Retrospektive Kohortenstudie  VLBW 24-34 SSW, 500-1750g  2 klinische Untergruppen  Sonographie am 3. u. 7. Tag	918 398 / 520  Geburt aus fetaler oder mütterlicher Indikation 232 200 / 32  Geburt als Folge vorzeitiger Geburtsbestrebungen oder vorzeitigem Blasensprung 686 198 / 488	- seltener path. Schädelsono nach MgSO4	1,09	0,78-1,52	0,06
			- seltener hochpath. Schädelsono nach MgSO4			0,004
			- seltener path. Schädelsono nach MgSO4 innerhalb klinischer Gruppen			0,40
			- seltener hochpath. Schädelsono nach MgSO4 innerhalb klinischer Gruppen			0,42
<b>Boyle CA</b> Tocolytic magnesium sulfate exposure and risk of cerebral palsy among children with birth weights less than 1,750 grams Am J Epidemiol. 2000 Jul 15;152(2):120-4	Prospektive, Kohortenstudie  VLBW <1750g	207 97 / 110	- seltener CP nach MgSO4	0,9	0,3-2,6	- Gruppen inhomogen - Signifikant häufiger Plazentalösung in CP-Gruppe - Signifikant seltener antenatale Steroide in CP-Gruppe

Ziel unserer Untersuchung war es, in einer ersten retrospektiven Datenanalyse nachzuprüfen, ob hohe maternale Magnesiumspiegel mit einer veränderten Prävalenz von Hirnblutungen assoziiert sind.

Da anzunehmen war, dass hohe Magnesiumspiegel nahe dem Zeitpunkt der Geburt einen höheren Einfluß auf das neonatale Outcome bezüglich Hirnblutungen haben, wurde die Gruppe auf Ihre mittleren Magnesiumspiegel am Tag der Entbindung und den letzten vier Tagen vor Geburt hin untersucht. Es zeigte sich ein Trend zu höheren maternalen Magnesiumspiegeln bei den Müttern von Kindern mit IVH am Tag der Entbindung oder einen Tag zuvor (Tabelle 5).

Diese Beobachtung gab Anlaß, die Daten weiter zu analysieren und uns auf die klinisch relevanten und eindeutig zu klassifizierenden intraventrikulären Hirnblutungen Grad 2-4 zu konzentrieren. Es zeigte sich, dass Mütter von Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht mit einer IVH Grad 2, 3 oder 4 am Tag der Entbindung signifikant höhere Magnesiumspiegel aufwiesen als solche Mütter von Frühgeborenen ohne Blutung (Tabelle 6). Besonders hohe Hirnblutungsraten fanden sich bei Frühgeborenen mit einem maternalen Magnesiumspiegel  $>2,2$  mmol/l (Tabelle 7-8).

Verschiedene Autoren haben maternale Magnesiumspiegel unter normaler Schwangerschaft zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Handwerker fand einen durchschnittlichen ionisierten Magnesiumspiegel von 0,51 mmol/l ( $\pm$  0,01 mmol/l) in der Gruppe der Schwangeren verglichen mit einem Spiegel von 0,60 mmol/l ( $\pm$  0,005 mmol/l) in der Gruppe der nicht Schwangeren (Handwerker SM et al., 1993). Andere zeigten bei den kindlichen Werten eine Korrelation zwischen Schwangerschaftsalter und Höhe des Magnesiumspiegels. So demonstriert Marcus in seiner Untersuchung von 79 Neonaten drei Gruppen ( $<32$  SSW,  $33-37$  SSW,  $>37$  SSW) deren Magnesiumwerte (0,69 mmol/l  $\pm$  0,14 mmol/l; 0,63 mmol/l  $\pm$  0,10 mmol/l 0,57 mmol/l  $\pm$  0,07 mmol/l) einen Abfall mit zunehmendem Schwangerschaftsalter zeigen (Marcus JC et al., 1998). Jirapinyo beschreibt in seiner Untersuchung zu Magnesium in der Therapie der vorzeitigen Geburtsbestrebungen einen mittleren maternalen Magnesiumspiegel von 2,2 mmol/l  $\pm$  0,36 mmol/l, um eine ausreichende tokolytische Wirkung zu erzielen (Jirapinyo M et al., 1990). Mehrfach war in der Literatur von Müttern und deren Kindern berichtet worden, welche unter besonders hoher Magnesiumtokolyse oder akzidenteller Überdosierung zu Schaden gekommen waren (Narchi H et al., 2001). Simchen et al. aus Israel versuchten 1998 unter Einbeziehung von maternalem Kreatinin- und Proteinwert sowie aktuellem Gewicht eine Formel zu etablieren, welche eine

schnellere und sicherere Dosisfindung zur Magnesiumtokolyse möglich machen sollte (Simchen MJ et al., 1998). Zygumt aus Gießen sah in seiner Untersuchung aus 2003 bei Patientinnen mit einem Magnesiumspiegel unter 2,5 mmol/l keine gravierenden Nebenwirkungen außer vorübergehender Verwirrtheit und gastrointestinalen Symptomen, kardiorespiratorische Auffälligkeiten fand er nicht (Zygumt M et al., 2003).

### *Einfluß einer Änderung im Monitoring der tokolytischen Therapie mit Magnesiumsulfat auf die Prävalenz intraventrikulärer Hirnblutungen*

Verschiedene Autoren liefern Erklärungsansätze, warum unter tokolytischer Therapie mit Magnesium ein erhöhtes Risiko für Hirnblutung und Hirninfarkt bestehen könnte. Fuentes beschreibt eine erhebliche Verlängerung der Blutungszeit, eine Verminderung des arteriellen Mitteldruckes und einen Anstieg des Magnesiumspiegels bei Frauen zwei Stunden nach einem Magnesiumsulfat-Bolus von 2 g und einer anschließenden Infusion von 2 g/Stunde. Lag die Blutungszeit 2 Stunden vor Infusion noch bei 5,7 +/- 1,8 Sekunden so steigt sie nach der Gabe auf 6,6 +/- 1,9 Sekunden. Bei vier Frauen (16,7%) wird eine Verlängerung der Blutungszeit auf über neun Minuten beschrieben (Fuentes A et al., 1995). Gawaz beschreibt in mehreren Beiträgen den inhibierenden Einfluß von Magnesium auf die Aggregation und Adhäsion von Thrombozyten. Bereits 4 mmol Magnesiumsulfat verlängerten die in vitro Blutungszeit um 30%, inhibierten die durch Fibrinogen ausgelöste Aggregation von gewaschenen Thrombozyten, unabhängig vom Co-Faktor (ADP, Collagen, Epinephrin, Thrombin, Phorbol Ester) und vermindern die Thrombozyten-Adhäsion um 50%. Ebenso wird über eine Beeinflussung des Kalziumeinstroms, die intrazelluläre Thrombozytenaktivierung (Expression verschiedener Oberflächenmarker wie P-Selectin, GMP-140) gehemmt und die Affinität an den Fibrinogenrezeptor auf der Thrombozytenmembran negativ beeinflusst (Gawaz M et al., 1994; Gawaz M et al., 1996a; Gawaz M, 1996b; Rhee E et al., 2002). Magnesium wird eine kompetitive Verdrängung von Kalzium im Gerinnungssystem und somit antikoagulatorische Funktion zugeschrieben. Es hat über die Blockade von Kalziumkanälen in der Membran der glatten Muskelzelle einen entscheidenden Einfluß auf deren Aktivität und somit auch auf die Regulationsfähigkeit der Weite und Kontraktilität von Blutgefäßen (Stigson L und Kjellmer I, 1997; Reynolds JD et al., 1996). Unsere eigenen Daten (Abbildung 4)

aber auch die Literatur zeigen, dass maternale und kindliche Mg-Werte eng korrelieren. Dementsprechend werden von mehreren Arbeitsgruppen kindliche Nebenwirkungen bei maternaler Mg-Therapie beschrieben. Bei den 19 von 55 Frühgeborenen unter 33 SSW, deren Mütter MgSO<sub>4</sub> erhalten hatten, kam es zu einem signifikant verminderten cerebralen Perfusionsdruck und Blutfluss in der Arteria cerebri anterior und carotis am ersten Lebenstag mit gleichsinnig signifikant vermindertem systolischen Blutdruck im Vergleich zu den Kindern, die  $\beta$ -Sympathomimetika oder keine tokolytische Therapie erhalten hatten (Rantonen T et al., 2001). Ali A verglich die klinische Symptomatik (Hypotonie, Apnoe, arterielle Hypotension, refraktäre Bradycardie) nach akzidenteller Magnesiumüberdosierung unter parenteraler Ernährung, mit der eines septischen Schockgeschehens (Ali A et al., 2003)

Unsere retrospektiven Daten gaben eindeutige Hinweise für die Relevanz hoher maternaler Magnesiumspiegel insbesondere über 2,2 mmol/l nahe dem Tag der Entbindung für das Auftreten intraventrikulärer Hämorrhagien und waren Anlass die Ergebnisse gemeinsam mit den Gynäkologen und Geburtshelfern der Universitätsklinik Lübeck zu diskutieren, das Monitoring der maternalen Magnesiumwerte zu intensivieren, bei Werten über 2,2 mmol/l die Therapie mit Magnesiumsulfat zu reduzieren und gegebenenfalls auf ein anderes Tokolytikum umzustellen. Im weiteren wurde vereinbart, den Erfolg dieser Umstellung in einer zweiten über ein Jahr beobachteten prospektiven Kohorte zu überprüfen.

Es konnte gezeigt werden, dass die gesteigerte Sensibilität für das Auftreten intraventrikulärer Hirnblutungen unter Magnesiumtokolyse, kombiniert mit der Festlegung eines Grenzwertes für den maternalen Magnesiumspiegel, dazu geführt haben, dass die maternalen Magnesiumspiegel häufiger kontrolliert wurden und die mittleren maternalen Magnesiumspiegel signifikant absanken (Abbildung 1).

Somit war bereits gezeigt, dass die zwischen den Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin und der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe besprochenen Änderungen im Umgang mit Magnesiumsulfat in der tokolytischen Therapie umgesetzt worden waren.

Parallel zu den reduzierten maternalen Magnesiumspiegeln kam es zu einer signifikanten Abnahme von intraventrikulären Hirnblutungen aller Schweregrade

(Abbildung 3). Dies legt nahe, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen der Reduktion der Hirnblutungsrate bei Frühgeborenen <1500 g und der Reduktion der maternalen Magnesiumspiegel, im Rahmen eines strengeren Monitoring der Magnesiumwerte unter tokolytischer Behandlung der Mutter, besteht. Vergleichbare Daten wurden in der Literatur bislang nicht publiziert.

## 6. Zusammenfassung

Die tokolytische Therapie mit Magnesiumsulfat stellte seit ihrem erstmaligen Einsatz eine hoffnungsvolle therapeutische Option mit großer therapeutischer Breite und geringem Nebenwirkungsprofil dar. Dies spiegelte sich fortan in den internationalen Empfehlungen zur Behandlung zu früher Geburtsbestrebungen und der großzügigen Anwendung dieser Substanz wieder. Die Annahme, dass von Magnesium ein neuroprotektiver Effekt für das Früh- bzw. Neugeborene ausgehe steigerte abermals das Interesse an dieser Substanz.

Ziel unserer Untersuchung war es, in einer ersten retrospektiven Datenanalyse nachzuprüfen, ob hohe maternale Magnesiumspiegel unter tokolytischer Therapie mit dem vermehrten Auftreten von Hirnblutungen assoziiert sind und dies an einer zweiten prospektiven Kohorte mit verändertem Management der tokolytischen Therapie mit Magnesium zu kontrollieren.

In der gesamten Untersuchung vom 01.01.1995 bis zum 30.06.2003 wurden 481 Frühgeborene >24+0 SSW und <1500 g sowie deren Mütter erfasst. Auf die erste retrospektive Kohorte von Januar 1995 bis Juni 2002 entfielen hierbei 436 Kinder, auf die zweite prospektive Kohorte von Juli 2002 bis Juni 2003 45 Kinder.

In der Analyse der retrospektiven Daten zeigte sich bei Betrachtung klinisch relevanter Blutungen Grad 2-4, dass die Mütter der Frühgeborenen am Tag der Entbindung signifikant höhere Magnesiumspiegel aufwiesen als solche Mütter von Frühgeborenen ohne Blutung. Insbesondere Kinder von Müttern mit Magnesiumspiegeln über 2,2 mmol/l hatten häufigere und besonders schwere Hirnblutungen.

In der zweiten, prospektiv untersuchten Kohorte zeigte sich, parallel zu den reduzierten maternalen Magnesiumspiegeln, eine signifikante Abnahme von Hirnblutungen bei den Frühgeborenen. Dies legt nahe, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen der Reduktion der Hirnblutungsrate bei Frühgeborenen <1500 g und der Reduktion der maternalen Magnesiumspiegel, im Rahmen eines strengeren Monitoring der Magnesiumwerte unter tokolytischer Behandlung der Mutter besteht.

## 7. Literaturverzeichnis

**Abi-Said D**, Annegers JF, Combs-Cantrell D, Suki R, Frankowski RF, Willmore LJ. A case-control evaluation of treatment efficacy: the example of magnesium sulfate prophylaxis against eclampsia in patients with preeclampsia. *J Clin Epidemiol*. 1997 Apr;50(4):419-23

**Adams DF**, Ment LR, Vohr B. Antenatal therapies and the developing brain. *Semin Neonatol*. 2001 Apr;6(2):173-83

**Adamska E**, Helwich E, Rudzinska-Chazan M, Kulakowska Z. [Periventricular haemorrhagic infarction in prematurely born babies] *Med Wieku Rozwoj*. 2000;4(2 Suppl 3):73-88

**Afschar P**, Scholl W, Bader A, Bauer M, Winter R. A prospective randomised trial of atosiban versus hexoprenaline for acute tocolysis and intrauterine resuscitation. *BJOG*. 2004 Apr;111(4):316-8

**Akerlund M**, Stromberg P, Hauksson A, Andersen LF, Lyndrup J, Trojnar J, Melin P. Inhibition of uterine contractions of premature labour with an oxytocin analogue. Results from a pilot study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987 Nov;94(11):1040-4

**al-Alaiyan S**, Seshia MM, Casiro OG. Neurodevelopmental outcome of infants exposed to indomethacin antenatally. *J Perinat Med*. 1996;24(4):405-11

**Ali A**, Walentik C, Mantych GJ, Sadiq HF, Keenan WJ, Noguchi A. Iatrogenic acute hypermagnesemia after total parenteral nutrition infusion mimicking septic shock syndrome: two case reports. *Pediatrics*. 2003 Jul;112(1 Pt 1):e70-2

**Allan WC**, Vohr B, Makuch RW, Katz KH, Ment LR. Antecedents of cerebral palsy in a multicenter trial of indomethacin for intraventricular hemorrhage. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997 Jun;151(6):580-5

**Allred EN**, Dammann O, Kuban K, Leviton A, Pagano M. Neonatal risk factors for cerebral palsy in very preterm babies. Time oriented analyses of risk are useful. *BMJ*. 1997a May 31;314(7094):1624

**Allred EN**, Dammann O, Kuban KK, Leviton A, Pagano M, Stewart JE, VanMarter LJ. Prenatal magnesium sulfate exposure and risk of cerebral palsy. *JAMA*. 1997b Apr 2;277(13):1033-4

**Al-Shawaf EM**, Al-Alaiyan SA, Allred EN, Dammann O, Kuban K, Leviton A, Pagano M. Neonatal risk factors for cerebral palsy in very preterm babies. Time oriented analyses of risk are useful. *BMJ*. 1997 May 31;314(7094):1624

**Al-Shawaf EM**, Al-Alaiyan SA, Aqeel AY, Gamal MH. The use of indomethacin for the prevention of intraventricular brain hemorrhage in high-risk neonates. *Saudi Med J*. 2000 Mar;21(3):274-7

**Alvarez MD**, Villamil M, Reyes G. Predictive factors in the genesis of intraventricular hemorrhage in premature infants. *P R Health Sci J*. 1994 Dec;13(4):251-4

**American College of Obstetricians and Gynecologists**. ACOG Committee Opinion. Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2003 Nov;102(5 Pt 1):1115-6

**American College of Obstetrics and Gynecologist Committee Opinion**. Use of progesterone to reduce preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004 Jan;84(1):93-4

**Ananth CV**, Smulian JC, Vintzileos AM. The effect of placenta previa on neonatal mortality: a population-based study in the United States, 1989 through 1997. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 May;188(5):1299-304

**Ananth CV**, Vintzileos AM. Magnesium sulfate for preterm neuroprotection. *JAMA*. 2004 Feb 25;291(8):940; author reply 941

**Andersen LF**, Lyndrup J, Akerlund M, Melin P. Oxytocin receptor blockade: a new principle in the treatment of preterm labor? *Am J Perinatol*. 1989 Apr;6(2):196-9

**Arad I**, Baras M, Gofin R, Bar-Oz B, Peleg O. Does parity affect the neonatal outcome of very-low-birth-weight infants ? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 Feb;94(2):283-8

**Arikan GM**, Panzitt T, Gucer F, Scholz HS, Reinisch S, Haas J, Weiss PA. Course of maternal serum magnesium levels in low-risk gestations and in preterm labor and delivery. *Fetal Diagn Ther*. 1999 Nov-Dec;14(6):332-6

**Aronis S**, Bouza H, Pergantou H, Kapsimalis Z, Platokouki H, Xanthou M. Prothrombotic factors in neonates with cerebral thrombosis and intraventricular hemorrhage. *Acta Paediatr Suppl*. 2002;91(438):87-91

**Atkinson MW**, Belfort MA, Saade GR, Moise KJ. The relation between magnesium sulfate therapy and fetal heart rate variability. *Obstet Gynaecol* 1994; 83: 967–70

**Atkinson MW**, Goldenberg RL, Gaudier FL, Cliver SP, Nelson KG, Merkatz IR, Hauth JC. Maternal corticosteroid and tocolytic treatment and morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Jul;173(1):299-305.

**Bada HS**, Green RS, Pourcyrous M, Leffler CW, Korones SB, Magill HL, Arheart K, Fitch CW, Anderson GD, Somes G, et al. Indomethacin reduces the risks of severe intraventricular hemorrhage. *J Pediatr*. 1989 Oct;115(4):631-7

**Bada HS**, Korones SB, Anderson GD, Magill HL, Wong SP. Obstetric factors and relative risk of neonatal germinal layer/intraventricular hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Mar 15;148(6):798-804

**Bada HS**. Frequent handling in the neonatal intensive care unit and intraventricular hemorrhage. *J Pediatr.* 1990 Jul;117(1 Pt 1):126-31

**Barden TP**, Peter JB, Merkatz IR. Ritodrine hydrochloride: a betamimetic agent for use in preterm labor. I. pharmacology, clinical history, administration, side effects, and safety. *Obstet Gynecol.* 1980 Jul;56(1):1-6

**Bass WT**, Schultz SJ, Burke BL, White LE, Khan JH, Karlowicz MG. J Indices of hemodynamic and respiratory functions in premature infants at risk for the development of cerebral white matter injury. *Perinatol.* 2002 Jan;22(1):64-71

**Baud O**, Ville Y, Zupan V, Boithias C, Lacaze-Masmonteil T, Gabilan JC, Frydman R, Dehan M. Are neonatal brain lesions due to intrauterine infection related to mode of delivery? *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Jan;105(1):121-4

**Beall MH**, Edgar BW, Paul AH et al. A comparison of ritodrine, terbutaline and magnesium sulfate for the suppression of preterm labor. *AJOG* 1985; 153: 845

**Beattie RB**, Helmer H, Khan KS, Lamont RF, McNamara H, Svare J, Tsatsaris V, van Geijn HP; Steering Group, International Preterm Labour Council. Emerging issues over the choice of nifedipine, beta-agonists and atosiban for tocolysis in spontaneous preterm labour--a proposed systematic review by the International Preterm Labour Council. *J Obstet Gynaecol.* 2004 Apr;24(3):213-5

**Beeby PJ**, Elliott EJ, Henderson-Smart DJ, Rieger ID. Predictive value of umbilical artery pH in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1994 Sep;71(2):F93-6.

**Beiner ME**, Simchen MJ, Sivan E, Chetrit A, Kuint J, Schiff E. Risk factors for neonatal thrombocytopenia in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2003 Jan;20(1):49-54

**Bekedam DJ**, Engelsbel S, Mol BW, Buitendijk SE, van der Pal-de Bruin KM. Male predominance in fetal distress during labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Dec;187(6):1605-7.

**Belfort MA**, Anthony J, Saade GR, Allen JC Jr; Nimodipine Study Group. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med.* 2003 Jan 23;348(4):304-11

**Bendersky M**, Lewis M. Effects of intraventricular hemorrhage and other medical and environmental risks on multiple outcomes at age three years. *J Dev Behav Pediatr.* 1995 Apr;16(2):89-96

**Benichou J**, Zupan V, Fernandez H, Marpeau L, Marret S. Tocolytic magnesium sulphate and paediatric mortality. *Lancet*. 1998 Jan 24;351(9098):290-1

**Berman S**, Richardson DK, Cohen AP, Pursley DM, Lieberman E. Relationship of race and severity of neonatal illness. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Mar;184(4):668-72

**Bhuta T**, Henderson-Smart DJ. Elective high-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation in preterm infants with pulmonary dysfunction: systematic review and meta-analyses *Pediatrics*. 1997 Nov;100(5):E6

**Blackwell SC**, Redman ME, Whitty JE, Refuerzo JS, Berry SM, Sorokin Y, Russell E, Cotton DB. The effect of intrapartum magnesium sulfate therapy on fetal cardiac troponin I levels at delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002 Nov;12(5):327-31

**Blair E**, Stanley F. Intrauterine growth and spastic cerebral palsy. I. Association with birth weight for gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Jan;162(1):229-37

**Boyle CA**, Yeargin-Allsopp M, Schendel DE, Holmgreen P, Oakley GP. Tocolytic magnesium sulfate exposure and risk of cerebral palsy among children with birth weights less than 1,750 grams. *Am J Epidemiol*. 2000 Jul 15;152(2):120-4

**Bracci R**, Buonocore G. Chorioamnionitis: a risk factor for fetal and neonatal morbidity. *Biol Neonate*. 2003;83(2):85-96.

**Brady JPF**, Williams HC. Magnesium intoxication in a premature infant. *Pediatr* 1967; 40: 100

**Burguet A**, Monnet E, Roth P, Hirn F, Vouaillat C, Lecourt-Ducret M, Fromentin C, Dornier L, Helias J, Choulot MJ, Allemand H, Maillet R, Menget A. Neurodevelopmental outcome of premature infants born at less than 33 weeks of gestational age and not cerebral palsy at the age of 5 years. *Arch Pediatr*. 2000 Apr;7(4):357-68

**Butler-O'Hara M**, D'Angio CT. Risk of persistent renal insufficiency in premature infants following the prenatal use of indomethacin for suppression of preterm labor. *J Perinatol*. 2002 Oct-Nov;22(7):541-6

**Canterino JC**, Verma UL, Visintainer PF, Figueroa R, Klein SA, Tejani NA. Maternal magnesium sulfate and the development of neonatal periventricular leucomalacia and intraventricular hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 1999 Mar;93(3):396-402

**Cardosi RJ**, Chez RA. Magnesium sulfate, maternal hypothermia, and fetal bradycardia with loss of heart rate variability. *Obstet Gynecol*. 1998 Oct;92(4 Pt 2):691-3

**Challis JR**, Sloboda DM, Alfaidy N, Lye SJ, Gibb W, Patel FA, Whittle WL, Newnham JP. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction*. 2002 Jul;124(1):1-17

**Chamnanvanakij S**, Margraf LR, Burns D, Perlman JM. Apoptosis and white matter injury in preterm infants. *Pediatr Dev Pathol*. 2002 Mar-Apr;5(2):184-9

**Chen JP**, Lorch V. Intraventricular haemorrhage in preterm infants: evidence of suppressed fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996 Apr;7(3):289-94

**Chess PR**, Chess MA, Manuli MA, Guillet R. Screening head ultrasound to detect intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatr Radiol*. 1997 Apr;27(4):305-8

**Chien LY**, Whyte R, Aziz K, Thiessen P, Matthew D, Lee SK; Canadian Neonatal Network. Improved outcome of preterm infants when delivered in tertiary care centers. *Obstet Gynecol*. 2001 Aug;98(2):247-52

**Clark RH**, Dykes FD, Bachman TE, Ashurst JT. Intraventricular hemorrhage and high-frequency ventilation: a meta-analysis of prospective clinical trials. *Pediatrics*. 1996 Dec;98(6 Pt 1):1058-61

**Cole S**, Smith R, Giles W. Tocolysis: current controversies, future directions. *Curr Opin Investig Drugs*. 2004 Apr;5(4):424-9

**Coomarasamy A**, Knox EM, Gee H, Khan KS. Oxytocin antagonists for tocolysis in preterm labour -- a systematic review. *Med Sci Monit*. 2002 Nov;8(11):RA268-73

**Coomarasamy A**, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *BJOG*. 2003 Dec;110(12):1045-9

**Crowley P**. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002

**Crowther C**, Hiller J, Doyle L, Lumley J, Carlin J. Tocolytic magnesium sulphate and paediatric mortality. *Lancet*. 1998 Jan 24;351(9098):291

**Crowther CA**, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Nov 26;290(20):2669-76

**Crowther CA**, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD001060

**da Fonseca EB**, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Feb;188(2):419-24

**De Felice C**, Toti P, Laurini RN, Stumpo M, Picciolini E, Todros T, Tanganelli P, Buonocore G, Bracci R. Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis. *J Pediatr.* 2001 Jan;138(1):101-4

**Dietch JS.** Periventricular-intraventricular hemorrhage in the very low birth weight infant. *Neonatal Netw.* 1993 Feb;12(1):7-16

**DiSalvo D.** The correlation between placental pathology and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. The Developmental Epidemiology Network Investigators. *Pediatr Res.* 1998 Jan;43(1):15-9

**Doyle LW**, Betheras FR, Ford GW, Davis NM, Callanan C. Survival, cranial ultrasound and cerebral palsy in very low birthweight infants: 1980s versus 1990s. *J Paediatr Child Health.* 2000 Feb;36(1):7-12.

**Duckitt K**, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD002860

**Dykes FD**, Lazzara A, Ahmann P, Blumenstein B, Schwartz J, Brann AW. Intraventricular hemorrhage: a prospective evaluation of etiopathogenesis.

**Elimian A**, Verma R, Ogburn P, Wiencek V, Spitzer A, Quirk JG. Magnesium sulfate and neonatal outcomes of preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002 Aug;12(2):118-22

**Elliott JP.** Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol.* 1983 Oct 1;147(3):277-84

**EI-Sayed YY**, Riley ET, Holbrook RH Jr, Cohen SE, Chitkara U, Druzin ML. Randomized comparison of intravenous nitroglycerin and magnesium sulfate for treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1999 Jan;93(1):79-83

**Erickson SJ**, Grauaug A, Gurrin L, Swaminathan M. Hypocarbia in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health.* 2002 Dec;38(6):560-2

**European Atosiban Study Group.** The oxytocin antagonist atosiban versus the beta-agonist terbutaline in the treatment of preterm labor. A randomized, double blind, controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001 May ;80(5) :413-22

**Evans N**, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996 Nov;75(3):F183-6

**Farkouh LJ**, Thorp JA, Jones PG, Clark RH, Knox GE. Antenatal magnesium exposure and neonatal demise. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Oct;185(4):869-72

**Ferguson JE 2nd**, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK. A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Jul;163(1 Pt 1):105-11

**Ferrari B**, Tonni G, Luzietti R, Ciarlini G, Vadora E, Merialdi A. Neonatal complications and risk of intraventricular-periventricular hemorrhage. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1992;19(4):253-8

**FineSmith RB**, Roche K, Yellin PB, Walsh KK, Shen C, Zeglis M, Kahn A, Fish I. Effect of magnesium sulfate on the development of cystic periventricular leukomalacia in preterm infants. *Am J Perinatol.* 1997 May;14(5):303-7

**French/Australian Atosiban Investigators Group.** Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Oct;98(2):177-85

**Friedmann DM**, Blackstone J, Hoskins I. Adverse fetal cardiac effects of oral ritodrine tokolysis. 12th Annual SPO Meeting No. 17. *AJOG* 1992; 166: 326

**Fuentes A**, Rojas A, Porter KB, Saviello G, O'Brien WF. The effect of magnesium sulfate on bleeding time in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Oct;173(4):1246-9

**Garland JS**, Buck R, Leviton A. Effect of maternal glucocorticoid exposure on risk of severe intraventricular hemorrhage in surfactant-treated preterm infants. *J Pediatr.* 1995 Feb;126(2):272-9

**Gawaz M**, Ott I, Reininger AJ, Neumann FJ. Effects of magnesium on platelet aggregation and adhesion. Magnesium modulates surface expression of glycoproteins on platelets in vitro and ex vivo. *Thromb Haemost.* 1994 Dec;72(6):912-8.

**Gawaz M**, Reininger A, Neumann FJ. Platelet function and platelet-leukocyte adhesion in symptomatic coronary heart disease. Effects of intravenous magnesium. *Thromb Res.* 1996a Sep 1;83(5):341-9

**Gawaz M.** Antithrombotic effectiveness of magnesium *Fortschr Med.* 1996b Sep 20;114(26):329-32

**Gibson CS**, MacLennan AH, Goldwater PN, Dekker GA. Antenatal causes of cerebral palsy: associations between inherited thrombophilias, viral and bacterial

infection, and inherited susceptibility to infection. *Obstet Gynecol Surv.* 2003 Mar;58(3):209-20

**Gilbert WM**, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jun;188(6):1596-9; discussion 1599-601

**Gleissner M**, Jorch G, Avenarius S. Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. *J Perinat Med.* 2000;28(2):104-10

**Glock JL**, Morales WJ. Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Oct;169(4):960-4

**Goldenberg RL**, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000 May 18;342(20):1500-7

**Goldenberg RL**, Iams JD, Mercer BM, Meis P, Moawad A, Das A, Copper R, Johnson F; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. What we have learned about the predictors of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2003 Jun;27(3):185-93

**Goldenberg RL.** High-Risk Pregnancy Series: An experts view, The management of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Nov;100(5):1020-1037

**Gonzalez-Luis G**, Jordan Garcia I, Rodriguez-Miguel J, Botet Mussons F, Figueras Aloy J. [Neonatal morbidity and mortality in very low birth weight infants according to exposure to chorioamnionitis]. *An Esp Pediatr.* 2002 Jun;56(6):551-5

**Goodwin TM**, Paul R, Silver H, Spellacy W, Parsons M, Chez R, Hayashi R, Valenzuela G, Creasy GW, Merriman R. The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Feb;170(2):474-8

**Göpel W**, Gortner L, Kohlmann T, Schultz C, Moller J. Low prevalence of large intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants carrying the factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. *Acta Paediatr.* 2001 Sep;90(9):1021-4

**Göpel W**, Kattner E, Seidenberg J, Kohlmann T, Segerer H, Moller J; Genetic Factors in Neonatology Study Group. The effect of the Val34Leu polymorphism in the factor XIII gene in infants with a birth weight below 1500 g. *J Pediatr.* 2002 Jun;140(6):688-92

**Göpel W**, Kim D, Gortner L. Prothrombotic mutations as a risk factor for preterm birth. *Lancet.* 1999 Apr 24;353(9162):1411-2

**Gordon MC**, Iams JD. Magnesium sulfate. Clin Obstet Gynecol. 1995 Dec;38(4):706-12

**Gray PH**, Jones P, O'Callaghan MJ. Maternal antecedents for cerebral palsy in extremely preterm babies: a case-control study. Dev Med Child Neurol. 2001 Sep;43(9):580-5

**Grether JK**, Hoogstrate J, Selvin S, Nelson KB. Magnesium sulfate tocolysis and risk of neonatal death. Am J Obstet Gynecol. 1998 Jan;178(1 Pt 1):1-6

**Grether JK**, Hoogstrate J, Walsh-Greene E, Nelson KB. Magnesium sulfate for tocolysis and risk of spastic cerebral palsy in premature children born to women without preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2000 Sep;183(3):717-25

**Grether JK**, Nelson KB, Emery ES 3rd, Cummins SK. Prenatal and perinatal factors and cerebral palsy in very low birth weight infants. J Pediatr. 1996 Mar;128(3):407-14

**Grether JK**, Nelson KB, Walsh E, Willoughby RE, Redline RW. Intrauterine exposure to infection and risk of cerebral palsy in very preterm infants. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003 Jan;157(1):26-32

**Grether JK**, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. JAMA. 1997 Jul 16;278(3):207-11

**Groome LJ**, Goldenberg RL, Cliver SP, Davis RD, Copper RL. Neonatal intraventricular haemorrhage (IVH) following maternal betasympatho-mimetic tocolysis. 12th Annual SPO Meeting No. 5. AJOG 1992; 166: 275

**Gyevai K**, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. Obstet Gynecol 1999; 94: 869–77

**Hack M**, Shah D. Periventricular haemorrhage and tocolytic therapies. Lancet. 2002 Jan 19;359(9302):185-6

**Hack M**, Taylor HG, Klein N, Eiben R, Schatschneider C, Mercuri-Minich N. School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. N Engl J Med. 1994 Sep 22;331(12):753-9

**Haghighi L**. Prevention of preterm delivery: nifedipine or magnesium sulfate. Int J Gynaecol Obstet. 1999 Sep;66(3):297-8

**Hall DG**, McLaugherty HS Jr., Corey EL et al. The effects of magnesium therapy on the duration of labor. AJOG 1959; 78: 27

**Hallak M**, Martinez-Poyer J, Kruger ML, Hassan S, Blackwell SC, Sorokin Y. The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate parameters: A randomized, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 1999 Nov;181(5 Pt 1):1122-7

**Hamersley SL**, Landy HJ, O'Sullivan MJ. Fetal bradycardia secondary to magnesium sulfate therapy for preterm labor. A case report. *J Reprod Med*. 1998 Mar;43(3):206-10

**Han TR**, Bang MS, Lim JY, Yoon BH, Kim IW. Risk factors of cerebral palsy in preterm infants. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002 Apr;81(4):297-303

**Handwerker SM**, Altura BT, Chi DS, Altura BM. Serum ionized magnesium levels during intravenous MGSO<sub>4</sub> therapy of preeclamptic women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995b Aug;74(7):517-9

**Handwerker SM**, Altura BT, Jones KY, Altura BM. Maternal-fetal transfer of ionized serum magnesium during the stress of labor and delivery: a human study. *J Am Coll Nutr*. 1995a Aug;14(4):376-81

**Handwerker SM**, Altura BT, Royo B, Altura BM. Ionized serum magnesium levels in umbilical cord blood of normalpregnant women at delivery: relationship to calcium, demographics, and birth weight. *Am J Perinatol*. 1993 Sep;10(5):392-7

**Hansen A**, Leviton A. Labor and delivery characteristics and risks of cranial ultrasonographic abnormalities among very-low-birth-weight infants. The Developmental Epidemiology Network Investigators. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Oct;181(4):997-1006

**Hansen AR**, Allred EN, Leviton A. Predictors of ventriculoperitoneal shunt among babies with intraventricular hemorrhage. *J Child Neurol*. 1997 Sep;12(6):381-6

**Harbert GM**, Cornell GW, Thorton WN. Effect of toxemia therapy on uterinedynamics. *AJOG* 1969; 105: 94

**Henderson-Smart DJ**, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD000104

**Herschel M**, Mittendorf R. Tocolytic magnesium sulfate toxicity and unexpected neonatal death. *J Perinatol*. 2001 Jun;21(4):261-2

**Hertelendy F**, Zakar T. Regulation of myometrial smooth muscle functions. *Curr Pharm Des*. 2004;10(20):2499-517

**Heuchan AM**, Evans N, Henderson Smart DJ, Simpson JM. Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002 Mar;86(2):F86-90

**Hiett AK**, Devoe LD, Brown HL, Watson J. Effect of magnesium on fetal heart rate variability using computer analysis. *Am J Perinatol*. 1995 Jul;12(4):259-61

**Hill WC**, Gill PJ, Katz M. Maternal paralytic ileus as a complication of magnesium sulfate tocolysis. *Am J Perinatol*. 1985 Jan;2(1):47-8

**Hirtz DG**, Nelson K. Magnesium sulfate and cerebral palsy in premature infants. *Curr Opin Pediatr*. 1998 Apr;10(2):131-7

**Hohlagschwandtner M**, Husslein P, Klebermass K, Weninger M, Nardi A, Langer M. Perinatal mortality and morbidity. Comparison between maternal transport, neonatal transport and inpatient antenatal treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2001 Aug; 265(3):113-8

**Holcroft CJ**, Blakemore KJ, Allen M, Graham EM. Association of prematurity and neonatal infection with neurologic morbidity in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol*. 2003 Jun;101(6):1249-53

**Hollander DI**, Nagey DA, Pupkin MJ. Magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride: a randomized comparison. *AJOG* 1987; 156: 631–7

**Holling EE**, Leviton A. Characteristics of cranial ultrasound white-matter echolucencies that predict disability: a review. *Dev Med Child Neurol*. 1999 Feb;41(2):136-9

**Horbar JD**, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, Phibbs R, Soll RF; Members of the Vermont Oxford Network. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics*. 2002 Jul;110(1 Pt 1):143-51

**Humphrey RG**, Bartfield MC, Carlan SJ, O'Brien WF, O'Leary TD, Triana T. Sulindac to prevent recurrent preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2001 Oct;98(4):555-62

**Hutchinson HT**, Nichols MM, Kuhn CR et al. Effects of magnesium sulfate on uterine contractility, intrauterine fetus, and infant. *AJOG* 1964; 88: 747

**Iams JD**, Newman RB, Thom EA, Goldenberg RL, Mueller-Heubach E, Moawad A, Sibai BM, Caritis SN, Miodovnik M, Paul RH, Dombrowski MP, Thurnau G, McNellis D, National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):250-5

**Ingemarsson I**, Lamont RF. An update on the controversies of tocolytic therapy for the prevention of preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Jan;82(1):1-9

**Ingemarsson I**. Effect of terbutaline on premature labor. A double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 1976 Jun 15;125(4):520-4

**Jacobsson B**, Hagberg G, Hagberg B, Ladfors L, Niklasson A, Hagberg H. Cerebral palsy in preterm infants: a population-based case-control study of antenatal and intrapartal risk factors. *Acta Paediatr.* 2002;91(8):946-51

**Jarvis S**, Glinianaia SV, Torrioli MG, Platt MJ, Miceli M, Jouk PS, Johnson A, Hutton J, Hemming K, Hagberg G, Dolk H, Chalmers J; Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) collaboration of European Cerebral Palsy Registers. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *Lancet.* 2003 Oct 4;362(9390):1106-11

**Jirapinyo M**, Thuvasethakul P, Leelaphiwat S. Prospective study on premature labor with magnesium sulfate. *Asia Oceania J Obstet Gynecol.* 1990 Jun; 16(2):91-6

**Kawasaki N**, Nishimura H, Yoshimura T, Okamura H. A diminished intrapartum amniotic fluid index is a predictive marker of possible adverse neonatal outcome when associated with prolonged labor. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;53(1):1-5

**Kaya S**, Weisner D, Schulz R, Semm K. Prenatal diagnosis of severe stenosis of the ductus arteriosus Botalli in a twin pregnancy *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1994 Aug;54(8):468-70.

**Keeley MM**, Wade RV, Laurent SL, Hamann VD. Alterations in maternal-fetal Doppler flow velocity waveforms in preterm labor patients undergoing magnesium sulfate tocolysis. *Obstet Gynecol.* 1993 Feb;81(2):191-4

**Keirse MJ**. The history of tocolysis. *BJOG.* 2003 Apr;110 Suppl 20:94-7.

**Kimberlin DF**, Hauth JC, Goldenberg RL, Bottoms SF, Iams JD, Mercer B, MacPherson C, Thurnau GR. The effect of maternal magnesium sulfate treatment on neonatal morbidity in < or = 1000-gram infants. *Am J Perinatol.* 1998;15(11):635-41

**King JF**, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003b Jun;43(3):192-8

**King JF**, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003a;(1):CD002255

**Koks CA**, Brolmann HA, de Kleine MJ, Manger PA. A randomized comparison of nifedipine and ritodrine for suppression of preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998 Apr;77(2):171-6

**Koksal N**, Baytan B, Bayram Y, Nacarkucuk E. Risk factors for intraventricular haemorrhage in very low birth weight infants. *Indian J Pediatr.* 2002 Jul;69(7):561-4

**Koontz SL**, Friedman SA, Schwartz ML. Symptomatic hypocalcemia after tocolytic therapy with magnesium sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jun;190(6):1773-6

**Kramer MS**, Goulet L, Lydon J, Seguin L, McNamara H, Dassa C, Platt RW, Chen MF, Gauthier H, Genest J, Kahn S, Libman M, Rozen R, Masse A, Miner L, Asselin G, Benjamin A, Klein J, Koren G. Socio-economic disparities in preterm birth: causal pathways and mechanisms. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001 Jul;15 Suppl 2:104-23

**Kuban K**, Sanocka U, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Dammann O, Share J, Rosenfeld D, Abiri M, DiSalvo D, Doubilet P, Kairam R, Kazam E, Kirpekar M, Schonfeld S. White matter disorders of prematurity: association with intraventricular hemorrhage and ventriculomegaly. The Developmental Epidemiology Network. *J Pediatr.* 1999 May;134(5):539-46

**Kuban KC**, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strassfeld R, Wolff M. Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. *J Child Neurol.* 1992 Jan;7(1):70-6

**Kuno N**, Ishikawa K. Serum creatine phosphokinase elevation in patients treated with intravenous magnesium sulfate. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Mar;76(3):257-66

**Larroque B**, Marret S, Ancel PY, Arnaud C, Marpeau L, Supernant K, Pierrat V, Roze JC, Matis J, Cambonie G, Burguet A, Andre M, Kaminski M, Breart G; EPIPAGE Study Group. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *J Pediatr.* 2003 Oct;143(4):477-83

**Lee SK**, McMillan DD, Ohlsson A, Boulton J, Lee DS, Ting S, Liston R. The benefit of preterm birth at tertiary care centers is related to gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Mar;188(3):617-22

**Lee SK**, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, Chien LY, Sale J. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. *Pediatrics.* 2000 Nov;106(5):1070-9.

**Lees C**, Campbell S, Jauniaux E, Brown R, Ramsay B, Gibb D, Moncada S, Martin JF. Arrest of preterm labour and prolongation of gestation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor. *Lancet.* 1994 May 28;343(8909):1325-6

**Lees CC**, Lojaco A, Thompson C, Danti L, Black RS, Tanzi P, White IR, Campbell S. Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter

randomized study. GTN Preterm Labour Investigation Group. *Obstet Gynecol.* 1999 Sep;94(3):403-8

**Leitich H**, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jul;189(1):139-47

**Leviton A**, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Dammann O, Kuban K, Van Marter LJ, Pagano M, Hegyi T, Hiatt M, Sanocka U, Shahrivar F, Abiri M, Disalvo D, Doubilet P, Kairam R, Kazam E, Kirpekar M, Rosenfeld D, Schonfeld S, Share J, Collins M, Genest D, Shen-Schwarz S, et al. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. Developmental Epidemiology Network Investigators. *Pediatr Res.* 1999 Nov;46(5):566-75

**Leviton A**, Paneth N, Susser M, Reuss ML, Allred EN, Kuban K, Sanocka U, Hegyi T, Hiatt M, Shahrivar F, Van Marter LJ. Maternal receipt of magnesium sulfate does not seem to reduce the risk of neonatal white matter damage. *Pediatrics.* 1997 Apr;99(4):E2

**Linder N**, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, Turner P, Karmazyn B, Sirota L. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics.* 2003 May;111(5 Pt 1):e590-5

**Lipsitz PJ.** The clinical and biochemical effects of excess magnesium in the newborn. *Pediatr* 1971; 47: 501

**Maayan-Metzger A**, Naor N, Sirota L. Comparative outcome study between triplet and singleton preterm newborns. *Acta Paediatr.* 2002;91(11):1208-11

**Magpie Trial Collaboration Group.** Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002 Jun 1;359(9321):1877-90

**Major CA**, Lewis DF, Harding JA, Porto MA, Garite TJ. Tocolysis with indomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Jan;170(1 Pt 1):102-6

**Marcus JC**, Valencia GB, Altura BT, Cracco RQ, Jean-Baptiste D, Sinha K, Altura BM. Serum ionized magnesium in premature and term infants. *Pediatr Neurol.* 1998 Apr;18(4):311-4

**Mari G**, Kirshon B, Moise KJ Jr, Lee W, Cotton DB. Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Dec;161(6 Pt 1):1514-8

**Marret S**, Gressens P, Gadisseux JF, Evrard P. Prevention by magnesium of excitotoxic neuronal death in the developing brain: an animal model for clinical intervention studies. *Dev Med Child Neurol.* 1995 Jun;37(6):473-84

**Mason BA**, Standley CA, Whitty JE, Cotton DB. Fetal ionized magnesium levels parallel maternal levels during magnesium sulfate therapy for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Jul;175(1):213-7

**Matsuda Y**, Kouno S, Hiroyama Y, Kuraya K, Kamitomo M, Ibara S, Hatae M. Intrauterine infection, magnesium sulfate exposure and cerebral palsy in infants born between 26 and 30 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Aug;91(2):159-64

**Matsuda Y**, Nagayoshi Y, Kirihara N. Evaluation of creatine kinase level during long-term tokolysis. *J Perinat Med.* 2002b;30(6):476-9

**Matsuda Y**, Nagayoshi Y, Kirihara N. Rhabdomyolysis during prolonged intravenous tocolytic therapy. *J Perinat Med.* 2002a;30(6):514-6

**McElrath TF**. Association between use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jan;188(1):294; author reply 294-5.

**McGuinness GA**, Weinstein MM, Cruikshank DP, Pitkin RM. Effects of magnesium sulfate treatment on perinatal calcium metabolism. II. Neonatal responses. *Obstet Gynecol.* 1980 Nov;56(5):595-600

**Meis PJ**, Ernest JM, Moore ML. Causes of low birth weight births in public and private patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 May;156(5):1165-8

**Meis PJ**, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med.* 2003 Jun 12;348(24):2379-85

**Ment LR**, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Duncan CC, Makuch RW. Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Mar;172(3):795-800

**Ment LR**, Oh W, Philip AG, Ehrenkranz RA, Duncan CC, Allan W, Taylor KJ, Schneider K, Katz KH, Makuch RW. Risk factors for early intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *J Pediatr.* 1992 Nov;121(5 Pt 1):776-83

**Merkatz IR**, Peter JB, Barden TP. Ritodrine hydrochloride: a betamimetic agent for use in preterm labor. II. Evidence of efficacy. *Obstet Gynecol.* 1980 Jul;56(1):7-12

**Miller JM**, Keane MWD, Horger EO. A comparison of magnesium sulfate and terbutalene for the arrest of premature labor. A preliminary report. *J Reprod Med* 1982; 27: 348

**Mittendorf R**, Covert R, Boman J, Khoshnood B, Lee KS, Siegler M. Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality? *Lancet.* 1997 Nov 22;350(9090):1517-8

**Mittendorf R**, Covert R, Elin R, Pryde PG, Khoshnood B, Lee K. Umbilical cord serum ionized magnesium level and total pediatric mortality. *Obstet Gynecol.* 2001b Jul;98(1):75-8

**Mittendorf R**, Covert R, Kohn J, Roizen N, Khoshnood B, Lee KS. The association of coagulase-negative staphylococci isolated from the chorioamnion at delivery and subsequent development of cerebral palsy. *J Perinatol.* 2001a Jan-Feb;21(1):3-8

**Mittendorf R**, Dambrosia J, Dammann O, Pryde PG, Lee KS, Ben-Ami TE, Yousefzadeh D. Association between maternal serum ionized magnesium levels at delivery and neonatal intraventricular hemorrhage. *J Pediatr.* 2002a May;140(5):540-6

**Mittendorf R**, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, Tomich PG. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2002c Jun;186(6):1111-8

**Mittendorf R**, Kuban K, Pryde PG, Gianopoulos JG, Yousefzadeh D. Antenatal Risk Factors Associated with the Development of Lenticulostriate Vasculopathy (LSV) in Neonates. *J Perinatol.* 2004c Oct 07

**Mittendorf R**, Lee KS, Roizen NJ, Pryde PG. Magnesium sulfate for preterm neuroprotection. *JAMA.* 2004a Feb 25;291(8):940-1; author reply 941

**Mittendorf R**, Pryde P, Khoshnood B, Lee KS. If tocolytic magnesium sulfate is associated with excess total pediatric mortality, what is its impact? *Obstet Gynecol.* 1998a Aug;92(2):308-11

**Mittendorf R**, Pryde P. Tocolytic magnesium sulfate: are the epidemiologic data reassuring? *Am J Obstet Gynecol.* 1998b Jul;179(1):280

**Mittendorf R**, Pryde PG, Elin RJ, Gianopoulos JG, Lee KS. Relationship between hypermagnesaemia in preterm labour and adverse health outcomes in babies. *Magnes Res.* 2002b Dec;15(3-4):253-61

**Mittendorf R**, Pryde PG, Lee KS. Association between use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Aug;189(2):613

**Mittendorf R**, Pryde PG, Roizen N. Second overview of relationships between antenatal pharmacologic magnesium sulfate and neurologic outcomes in children. *J Perinat Med.* 2004b;32(3):201-10

**Mittendorf R**, Pryde PG. An overview of the possible relationship between antenatal pharmacologic magnesium and cerebral palsy. *J Perinat Med.* 2000 28:286-93

**Mittendorf R**, Roizen NJ, Pryde PG. The risks of extending the controversial use of tocolytic magnesium sulfate for the purpose of neuroprotection in preterm labor. *J Perinatol.* 2004d Jul;24(7):465-6

**Moutquin JM**, Sherman D, Cohen H, Mohide PT, Hochner-Celnikier D, Fejgin M, Liston RM, Dansereau J, Mazor M, Shalev E, Boucher M, Glezerman M, Zimmer EZ, Rabinovici J. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 May;182(5):1191-9

**Moutquin JM.** A retrospective assessment of Canadian preterm birth prevention efforts: 1979-1999. *Matern Child Health J.* 1999 Jun;3(2):93-7

**Murphy DJ**, Hope PL, Johnson A. Neonatal risk factors for cerebral palsy in very preterm babies: case-control study. *BMJ.* 1997 Feb 8;314(7078):404-8

**Murphy DJ**, Sellers S, MacKenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet.* 1995 Dec 2;346(8988):1449-54

**Nanda K**, Cook LA, Gallo MF, Grimes DA. Terbutaline pump maintenance therapy after threatened preterm labor for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003933

**Narchi H.** The pediatric forum: neonatal hypermagnesemia: more causes and more symptoms. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001 Sept; 155 (9):1074

**Nelson KB**, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics*. 1995 Feb;95(2):263-9

**Nelson KB**, Grether JK. More on prenatal magnesium sulfate and risk of cerebral palsy. *JAMA*. 1997 Nov 12;278(18):1493

**Nelson KB**. Magnesium sulfate and risk of cerebral palsy in very low-birth-weight infants. *JAMA*. 1996 Dec 11;276(22):1843-4

**Niebyl JR**, Blake DA, White RD, Kumor KM, Dubin NH, Robinson JC, Egner PG. The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynecol*. 1980 Apr 15;136(8):1014-9

**Norton ME**, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med*. 1993 Nov 25;329(22):1602-7

**Norwitz ER**, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. *N Engl J Med*. 1999 Aug 26;341(9):660-6

**Oei SG**, Mol BW, de Kleine MJ, Brolmann HA. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 783–8

**Ogburn PL Jr**, Julian TM, Williams PP, Thompson TR. The use of magnesium sulfate for tocolysis in preterm labor complicated by twin gestation and betamimetic-induced pulmonary edema. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65(7):793-4

**Ogunyemi D**, Murillo M, Jackson U, Hunter N, Alperson B. The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003 Feb;13(2):102-9

**Ojala R**, Ikonen S, Tammela O. Perinatal indomethacin treatment and neonatal complications in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2000 Mar;159(3):153-5

**O'Shea TM**, Klinepeter KL, Meis PJ, Dillard RG. Intrauterine infection and the risk of cerebral palsy in very low-birthweight infants. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1998 Jan;12(1):72-83

**Paneth N**, Jetton J, Pinto-Martin J, Susser M. Magnesium sulfate in labor and risk of neonatal brain lesions and cerebral palsy in low birth weight infants. The Neonatal Brain Hemorrhage Study Analysis Group. *Pediatrics*. 1997 May;99(5):E1

**Paneth N**, Pinto-Martin J, Gardiner J, Wallenstein S, Katsikiotis V, Hegyi T, Hiatt IM, Susser M. Incidence and timing of germinal matrix/intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. *Am J Epidemiol.* 1993 Jun 1;137(11):1167-76

**Papatsonis DN**, Kok JH, van Geijn HP, Bleker OP, Ader HJ, Dekker GA. Neonatal effects of nifedipine and ritodrine for preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2000 Apr; 95(4):477-81

**Papatsonis DN**, van Geijn HP, Bleker OP, Ader HJ, Dekker GA. Hemodynamic and metabolic effects after nifedipine and ritodrine tocolysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 Jul;82(1):5-10

**Paranka MS**, Yoder BA, Brehm W. Improved outcome of extremely premature infants in the 1990s. *Mil Med.* 1999 Aug;164(8):568-71

**Paul DA**, Pearlman SA, Finkelstein MS, Stefano JL. Cranial sonography in very-low-birth-weight infants: do all infants need to be screened? *Clin Pediatr (Phila).* 1999 Sep;38(9):503-9

**Paul DA**, Sciscione A, Leef KH, Stefano JL. Caesarean delivery and outcome in very low birthweight infants. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2002 Feb;42(1):41-5

**Perlman JM**, Risser RC, Gee JB. Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neurol.* 1997 Jul;17(1):29-33

**Perlman JM**, Rollins N, Burns D, Risser R. Relationship between periventricular intraparenchymal echodensities and germinal matrix-intraventricular hemorrhage in the very low birth weight neonate. *Pediatrics.* 1993 Feb;91(2):474-80

**Perlman JM**. Antenatal glucocorticoid, magnesium exposure, and the prevention of brain injury of prematurity. *Semin Pediatr Neurol.* 1998 Sep;5(3):202-10

**Perlman JM**. White matter injury in the preterm infant: an important determination of abnormal neurodevelopment outcome. *Early Hum Dev.* 1998 Dec;53(2):99-120

**Perveen S**, Altaf W, Vohra N, Bautista ML, Harper RG, Wapnir RA. Effect of gestational age on cord blood plasma copper, zinc, magnesium and albumin. *Early Hum Dev.* 2002 Oct;69(1-2):15-23

**Petaja J**, Hiltunen L, Fellman V. Increased risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants with thrombophilia. *Pediatr Res.* 2001 May;49(5):643-6

**Petrova A**, Mehta R, Anwar M, Hiatt M, Hegyi T. Impact of race and ethnicity on the outcome of preterm infants below 32 weeks gestation *J Perinatol.* 2003 Jul-Aug;23(5):404-8

**Piecuch RE**, Leonard CH, Cooper BA, Kilpatrick SJ, Schlueter MA, Sola A. Outcome of infants born at 24-26 weeks' gestation: II. Neurodevelopmental outcome. *Obstet Gynecol.* 1997 Nov;90(5):809-14

**Pinto-Martin JA**, Riolo S, Cnaan A, Holzman C, Susser MW, Paneth N. Cranial ultrasound prediction of disabling and nondisabling cerebral palsy at age two in a low birth weight population. *Pediatrics.* 1995 Feb;95(2):249-54

**Pinto-Martin JA**, Whitaker AH, Feldman JF, Van Rossem R, Paneth N. Relation of cranial ultrasound abnormalities in low-birthweight infants to motor or cognitive performance at ages 2, 6, and 9 years. *Dev Med Child Neurol.* 1999 Dec;41(12):826-33

**Powell SL**, Holt VL, Hickok DE, Easterling T, Connell FA. Recent changes in delivery site of low-birth-weight infants in Washington: impact on birth weight-specific mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1585–92

**Pryde PG**, Besinger RE, Gianopoulos JG, Mittendorf R. Adverse and beneficial effects of tocolytic therapy. *Semin Perinatol.* 2001 Oct;25(5):316-40

**Pryde PG**, Janeczek S, Mittendorf R. Risk-benefit effects of tocolytic therapy. *Expert Opin Drug Saf.* 2004 Nov;3(6):639-54

**Pryde PG**, Mittendorf R. The control of labor. *N Engl J Med.* 1999 Dec 30;341(27):2098-9

**Ramsey PS**, Andrews WW. Biochemical predictors of preterm labor: fetal fibronectin and salivary estriol. *Clin Perinatol.* 2003 Dec;30(4):701-33

**Rantonen T**, Kaapa P, Gronlund J, Ekblad U, Helenius H, Kero P, Valimaki I. Maternal magnesium sulfate treatment is associated with reduced brain-blood flow perfusion in preterm infants. *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7):1460-5

**Rantonen T**, Kaapa P, Jalonen J, Ekblad U, Peltola O, Valimaki I, Kero P. Antenatal magnesium sulphate exposure is associated with prolonged parathyroid hormone suppression in preterm neonates. *Acta Paediatr.* 2001 Mar;90(3):278-81

**Rasch DK**, Huber PA, Richardson CJ, L'Hommedieu CS, Nelson TE, Reddi R. Neurobehavioral effects of neonatal hypermagnesemia. *J Pediatr.* 1982 Feb;100(2):272-6

**Read MD**, Wellby DE. The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986 Sep;93(9):933-7

**Reynolds JD**, Chestnut DH, Dexter F, McGrath J, Penning DH. Magnesium sulfate adversely affects fetal lamb survival and blocks fetal cerebral blood flow response during maternal hemorrhage. *Anesth Analg*. 1996 Sep;83(3):493-9

**Rhee E**, James A, Walker C, Ortel T. Maternal and fetal platelet function after maternal exposure to magnesium sulfate [abstract]. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 185:S151 (260)

**Riaz M**, Porat R, Brodsky NL, Hurt H. The effects of maternal magnesium sulfate treatment on newborns: a prospective controlled study. *J Perinatol*. 1998 Nov-Dec;18(6 Pt 1):449-5

**Richter R**. Evaluation of success in treatment of threatening premature labor by betamimetic drugs. *Am J Obstet Gynecol*. 1977 Mar 1;127(5):482-6.

**Rodis JF**, Vintzileos AM, Campbell WA, Deaton JL, Nochimson DJ. Maternal hypothermia: an unusual complication of magnesium sulfate therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Feb;156(2):435-6

**Romero R**, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, Perry KG, Varner M, Goodwin TM, Lane R, Smith J, Shangold G, Creasy GW. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 May;182(5):1173-83

**Rosen LJ**, Zucker D, Oppenheimer-Gazit V, Yagel S. The great tocolytic debate: some pitfalls in the study of safety. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Jan;184(2):1-7

**Rouse DJ**, Hirtz DG, Thom E. Association between use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jan;188(1):295.

**Salihu HM**, Li Q, Rouse DJ, Alexander GR. Placenta previa: neonatal death after live births in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 May;188(5):1305-9

**Sameshima H**, Ota A, Ikenoue T. Pretreatment with magnesium sulfate protects against hypoxic-ischemic brain injury but postasphyxial treatment worsens brain damage in seven-day-old rats. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Mar;180(3 Pt 1):725-30

**Schendel DE**, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA*. 1996 Dec 11;276(22):1805-10

**Schleussner E**, Moller A, Gross W, Kahler C, Moller U, Richter S, Seewald HJ. Maternal and fetal side effects of tocolysis using transdermal nitroglycerin or intravenous fenoterol combined with magnesium sulfate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Jan 10;106(1):14-9

**Scudiero R**, Khoshnood B, Pryde PG, Lee KS, Wall S, Mittendorf R. Perinatal death and tocolytic magnesium sulfate. *Obstet Gynecol.* 2000 Aug;96(2):178-82

**Sen S**, Reghu A, Ferguson SD. Efficacy of a single dose of antenatal steroid in surfactant-treated babies under 31 weeks' gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002 Nov;12(5):298-303

**Shankaran S**, Bauer CR, Bain R, Wright LL, Zachary J. Prenatal and perinatal risk and protective factors for neonatal intracranial hemorrhage. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996 May;150(5):491-7

**Sheiner E**, Shoham-Vardi I, Hadar A, Hallak M, Hackmon R, Mazor M. Incidence, obstetric risk factors and pregnancy outcome of preterm placental abruption: a retrospective analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002 Jan;11(1):34-9

**Shelton SD**, Fouse BL, Holleman CM, Sedor FA, Herbert WN. Cardiac troponin T levels in umbilical cord blood. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Nov;181(5 Pt 1):1259-62

**Simchen MJ**, Dulitzky M, Mashiach S, Friedman SA, Schiff E. Adjustment of magnesium sulfate infusion rate in patients with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Oct;179(4):994-8

**Smith GN.** What are the realistic expectations of tocolytics? *BJOG.* 2003 Apr;110 Suppl 20:103-6

**Souney PF**, Kaul AF, Osathanondh R. Pharmacotherapy of preterm labor. *Clin Pharm.* 1983 Jan-Feb;2(1):29-44.

**Stallworth JC**, Yeh SY, Petrie AH. The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate variability and uterine activity. *AJOG* 1981; 140: 702

**Steer CM**, Petrie RH. A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:1-4.

**Stewart JE**, Allred EN, Collins M, Abbott J, Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Hegyi T, Hiatt M, Sanocka U, Shahrivar F, Van Marter LJ, Banogan P, Genest D, Heller D, Shen-Schwarz S, Dammann O, Kuban KC, Pagano M. Risk of cranial ultrasound abnormalities in very-low-birth-weight infants conceived with assisted reproductive techniques. *J Perinatol.* 2002 Jan;22(1):37-45

**Stigson L**, Kjellmer I. Serum levels of magnesium at birth related to complications of immaturity. *Acta Paediatr.* 1997 Sep;86(9):991-4

**Stika CS**, Gross GA, Leguizamon G, Gerber S, Levy R, Mathur A, Bernhard LM, Nelson DM, Sadovsky Y. A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Sep;187(3):653-60

**Stone SR**, Pritchard JA. Effect of maternally administered magnesium sulfate on the neonate. *Obstet Gynecol* 1970; 35: 574

**Taber EB**, Tan L, Chao CR, Beall MH, Ross MG. Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5):1017-21

**Tchilinguirian NG**, Najem R, Sullivan GB et al. The use of ritodrine and magnesium sulfate in the arrest of premature labor. *Int J Gynaecol Obstet* 1984; 22: 117

**The Canadian Preterm Labor Investigators Group.** Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med.* 1992 Jul 30;327(5):308-12

**Thornton S**, Vatish M, Slater D. Oxytocin antagonists: clinical and scientific considerations. *Exp Physiol.* 2001 Mar;86(2):297-302

**Thorp JA**, Jones PG, Clark RH, Knox E, Peabody JL. Perinatal factors associated with severe intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Oct;185(4):859-62

**Thorp JA**, Neimark M, Poskin M. Maternal oxygen desaturation with intravenous magnesium therapy. *Obstet Gynecol.* 1997 Jun;89(6):963-6

**Thorp JM Jr**, Katz VL, Campbell D, Cefalo RC. Hypersensitivity to magnesium sulfate. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Oct;161(4):889-90

**Tsatsaris V**, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2001 May;97(5 Pt 2):840-7

**Tucker JM**, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol.* 1991 Mar;77(3):343-7

**Tyson JE**, Gilstrap LC. Hope for perinatal prevention of cerebral palsy. *JAMA.* 2003 Nov 26;290(20):2730-2

**Ulmsten U**, Andersson KE, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol.* 1980 Jan;229(1):1-5

**Vaast P**, Dubreucq-Fossaert S, Houfflin-Debarge V, Provost-Helou N, Ducloy-Bouthors AS, Puech F, Subtil D. Acute pulmonary oedema during nicardipine therapy

for premature labour; Report of five cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Mar 15;113(1):98-9

**Valenzuela GJ**, Sanchez-Ramos L, Romero R, Silver HM, Koltun WD, Millar L, Hobbins J, Rayburn W, Shangold G, Wang J, Smith J, Creasy GW. Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 May;182(5):1184-90

**Vermillion ST**, Landen CN. Prostaglandin inhibitors as tocolytic agents. *Semin Perinatol.* 2001 Aug;25(4):256-62

**Vermillion ST**, Newman RB. Recent indomethacin tocolysis is not associated with neonatal complications in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Nov;181(5 Pt 1):1083-6

**Vohr B**, Allan WC, Scott DT, Katz KH, Schneider KC, Makuch RW, Ment LR. Early-onset intraventricular hemorrhage in preterm neonates: incidence of neurodevelopmental handicap. *Semin Perinatol.* 1999 Jun;23(3):212-7

**Wadhawan R**, Vohr BR, Fanaroff AA, Perritt RL, Duara S, Stoll BJ, Goldberg R, Laptook A, Poole K, Wright LL, Oh W. Does labor influence neonatal and neurodevelopmental outcomes of extremely-low-birth-weight infants who are born by cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Aug;189(2):501-6

**Wallin LA**, Rosenfeld CR, Laptook AR, Maravilla AM, Strand C, Campbell N, Dowling S, Lasky RE. Neonatal intracranial hemorrhage: II. Risk factor analysis in an inborn population. *Early Hum Dev.* 1990 Aug;23(2):129-37

**Watts DH**, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1992 Mar;79(3):351-7

**Weintraub Z**, Solovechick M, Reichman B, Rotschild A, Waisman D, Davkin O, Lusky A, Bental Y; Israel Neonatal Network. Effect of maternal tocolysis on the incidence of severe periventricular/intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001 Jul;85(1):F13-7

**Whitaker AH**, Feldman JF, Van Rossem R, Schonfeld IS, Pinto-Martin JA, Torre C, Blumenthal SR, Paneth NS. Neonatal cranial ultrasound abnormalities in low birth weight infants: relation to cognitive outcomes at six years of age. *Pediatrics.* 1996 Oct;98(4 Pt 1):719-29

**Whitaker AH**, Van Rossem R, Feldman JF, Schonfeld IS, Pinto-Martin JA, Tore C, Shaffer D, Paneth N. Psychiatric outcomes in low-birth-weight children at age 6

years: relation to neonatal cranial ultrasound abnormalities. Arch Gen Psychiatry. 1997 Sep;54(9):847-56

**Wilson-Costello D**, Borawski E, Friedman H, Redline R, Fanaroff AA, Hack M. Perinatal correlates of cerebral palsy and other neurologic impairment among very low birth weight children. Pediatrics. 1998 Aug;102(2 Pt 1):315-22

**Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group**. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. BJOG. 2001 Feb;108(2):133-42

**Wright JW**, Wright BD, Ridgeway LE, Covington DI, Bobitt JR Effects of magnesium sulphate on fetal heart rate monitoring in the preterm fetus. 12<sup>th</sup> Annual SPO Meeting No.138. AJOG 1992; 166: 317

**Wu WX**, Ma XH, Coksaygan T, Chakrabarty K, Collins V, Rose J, Nathanielsz PW. Prostaglandin mediates premature delivery in pregnant sheep induced by estradiol at 121 days of gestational age. Endocrinology. 2004 Mar;145(3):1444-52. Epub 2003 Nov 26

**Young BK**, Weinstein HM. Effects of magnesium sulfate on toxemic patients in labor. Obstet Gynecol 1977; 49: 681

**Zaw W**, Gagnon R, da Silva O. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. Pediatrics. 2003 Jun;111(6 Pt 1):1273-7

**Zuckerman H**, Reiss U, Rubinstein I. Inhibition of human premature labor by indomethacin. Obstet Gynecol. 1974 Dec;44(6):787-92

**Zygmunt M**, Heilmann L, Berg C, Wallwiener D, Grischke E, Munstedt K, Spindler A, Lang U. Local and systemic tolerability of magnesium sulphate for tocolysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003 Apr 25;107(2):168-75

## **8. Danksagung**

Viele Menschen haben mich in der Zeit, während der diese Arbeit entstanden ist mit Hilfe und Ansporn unterstützt.

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Wolfgang Göpel danken. Zu jeder Zeit stand er mir mit Rat und Tat zur Seite, er hat mich in die Geheimnisse der Statistik eingeweiht und die Arbeit stets durch seinen Verstand für das Wesentliche vorangetrieben. Es gab keine Situation, in der er nicht mit schier unendlich viel Zeit und großer Geduld sich meiner Fragen angenommen hätte.

Gleichzeitig war er auch mein klinischer Lehrer, durch ihn habe ich ein äußerst hohes Maß an wissenschaftlich fundiertem klinischen Arbeiten kennengelernt, er hat mich stets durch seinen unermüdlichen Einsatz für die Kinder der Abteilung beeindruckt und war stets offen für Ideen und Vorschläge seiner Kollegen. Vielen Dank!

Danken möchte ich auch Frau PD Dr. med. Thyen, die mich während Ihrer Zeit als kommissarische Direktorin in der Klinik für Kinder und Jugendmedizin eingestellt hat und mir damit die Möglichkeit eröffnet hat mich wissenschaftlich mit der Neonatologie zu beschäftigen. Sie hat mich stets durch Ihre Klarheit und Struktur, sowie den Umgang mit schwierigen klinischen Entscheidungen beeindruckt.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Egbert Herting für die großartige Gelegenheit unter seiner Leitung weiter in Lübeck arbeiten zu können und die vielen täglichen Anregungen im Umgang mit den Kleinsten unserer Patienten.

Herrn Prof. Dr. med. Klaus Diedrich und seinen Mitarbeitern verdanke ich nicht nur die Bereitstellung der Daten seiner Patientinnen, sondern vielmehr eine lange Zeit kollegialer und vertrauensvoller Zusammenarbeit in den Räumlichkeiten des Perinatalzentrums.

Für die Durchsicht der Arbeit, viele aufmunternde Worte, seine unvergleichliche Kollegialität und die Freude am gemeinsamen Arbeiten gebührt auch meinem Freund Dr. med. Christoph Härtel ein großes Dankeschön.

Während der Zeit meiner klinischen Ausbildung waren mir stets zwei Personen Vorbilder und Leitstruktur im Umgang mit den Patienten und den wichtigen Dingen des Lebens. Beide sind und werden immer meine Freunde sein, Michael Krakau und Dr. med. Egbert Lang. Beiden verdanke ich meine stets ungetrübte Freude am Beruf. Ein großes Dankeschön geht auch an meine Eltern und Geschwister, deren Liebe mich durch Schule, Studium und Beruf immer begleitet hat.

Der meiste Dank steht aber sicher meiner Frau Sandra und meinen Kindern Hannah, Christoph, Akoshua und Marie zu. Sie erfüllen jeden Tag meines Lebens mit Glück und haben unendlich viel zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

## 9. Lebenslauf

**Name:** Rainer Odendahl  
**Geburtsdatum:** 27.07.1967  
**Geburtsort:** Düren  
**Familienstand:** verheiratet, vier Kinder  
**Staatsangehörigkeit:** deutsch  
**Konfession:** römisch katholisch  
**Schul Ausbildung:** 1977 – 1986 Stiftisches Gymnasium Düren  
**Schulabschluß:** Allgemeine Hochschulreife  
**Wehrdienstzeit:** 1986 – 1987  
**Studium:** 1988 – 1995 Universität zu Köln

**Arzt im Praktikum:** 08/95-11/96 Kinderheilkunde Martin-Luther-Krankenhaus,  
Schleswig  
12/96-02/97 Kinderheilkunde St. Vincenz Hospital,  
Coesfeld

**Assistenzarzt:** 03/97-07/00 Kinderheilkunde St. Vincenz Hospital,  
Coesfeld  
08/00-12/02 Katholisches Kinderkrankenhaus  
Wilhelmstift, Hamburg  
seit 01/03 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,  
Campus Lübeck  
seit 09/00 Facharzt für Kinderheilkunde  
seit 04/01 Diabetologe DDG  
seit 10/04 Schwerpunktbezeichnung Neonatologie