



L-CARNITIN ZUR LUNGENREIFUNG BEI DROHENDER FRÜHGEBURT

Für den Inhalt verantwortlich: *Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger,
A-1031 Wien, Kundmanngasse 21, Tel. +43.171132-3616,
e-mail: ewg@hvb.sozvers.at*

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	2
2	Fragestellung.....	4
3	Kurzbericht	5
4	L-Carnitin	6
4.1	Nahrungsergänzungsmittel (NEM).....	6
4.2	L-Carnitin in der Schwangerschaft.....	6
5	Stimulierung der fetalen Lungenreife bei drohender Frühgeburt	8
6	Leitlinien bei drohender Frühgeburt	9
6.1	Leitlinien zum Management der drohenden Frühgeburt.....	9
6.1.1	Diagnose.....	9
6.1.2	Lungenreifung	9
6.2	Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation.....	9
6.2.1	Recommendations	9
6.3	European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome	10
6.3.1	Recommendations	10
6.4	Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation.....	10
6.4.1	Who are candidates for antenatal corticosteroid therapy?	10
6.4.2	When to treat?	10
6.4.3	Which are the optimal steroids; what is the ideal dose and route of administration?.....	10
6.5	ACOG Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation.....	11
6.5.1	Recommendations for Use of Antenatal Corticosteroids	11
6.6	Antenatale Kortikosteroide zur Lungenreifung	11
6.6.1	Indikation zur ACS	11
6.6.2	Dosierung	11

7	Systematische Übersichtsarbeiten	12
7.1	Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth	12
7.1.1	Main Results	12
8	Klinische Studie.....	13
9	Suchstrategie.....	14
9.1	Search History (PubMed)	14
10	Referenzen.....	15

2 Fragestellung

Stellenwert von L-Carnitin zur Lungenreifung bei drohender Frühgeburt

3 Kurzbericht

L-Carnitin spielt eine essentielle Rolle im Energiestoffwechsel menschlicher Zellen. Der menschliche Organismus kann L-Carnitin aus den Aminosäuren Methionin und Lysin synthetisieren, nimmt es jedoch hauptsächlich über Fleisch auf. L-Carnitin fällt unter den Begriff der Nahrungsergänzungsmittel, die im Lebensmittelsicherheits- und Verbraucherschutzgesetz geregelt sind und ist keine Arzneispezialität.

Das neonatale Respiratory Distress Syndrom (RDS) ist die häufigste Todesursache von Frühgeborenen. Ursächlich für die Ausbildung eines RDS ist der Mangel an pulmonalem Surfactant.¹ Zur pränatalen Stimulierung der Lungenreife und der Surfactantsynthese werden Glucocorticoide eingesetzt.² Die Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien für eine einmalige Corticoidgabe bei drohender Frühgeburt von 2 mal 12 mg Betamethason im Abstand von 24 Stunden basieren auf mehreren Metaanalysen,^{3,4} die eine Wirksamkeit der Glucocorticoide hinsichtlich Reduktion der Inzidenz und des Schweregrades des Atemnotsyndroms belegen.

In der österreichischen Leitlinie zum Management der drohenden Frühgeburt aus 2005 wird zur präventiven Therapie der Lungenunreife eine antenatale Corticosteroidtherapie empfohlen.

Zur L-Carnitin Substitution zur Lungenreifung bei drohender Frühgeburt findet sich nur eine kontrollierte Studie aus dem Jahr 1993,⁵ die eine Reduktion von RDS unter einer Kombinationstherapie von Betamethason und L-Carnitin gegenüber einer alleinigen Betamethasontherapie zeigt. Die Ergebnisse einer Multicenterstudie, die 1996 im Laufen war, wie von Lohninger et al.⁶ berichtet, liegen nicht vor.

In der Schwangerschaft sinkt der Plasmacarnitinspiegel bis zur Geburt auf die Hälfte der Konzentration von nicht schwangeren Frauen.^{7,8} Die Gründe dafür und die Bedeutung sind nicht bekannt.

Zur Beurteilung eines möglichen Nutzens einer Langzeit - L-Carnitin - Substitution in der Schwangerschaft fehlen verlässliche Daten.

Autorin: Dr. Irmgard Schiller-Frühwirth, MPH

4 L-Carnitin

L-Carnitin ist eine natürlich vorkommende, vitaminähnliche Substanz und spielt eine essentielle Rolle im Energiestoffwechsel menschlicher, tierischer und pflanzlicher Zellen. L-Carnitin fungiert als Rezeptormolekül für aktivierte Fettsäuren im Cytosol und in Zellorganellen wie den Mitochondrien. Es übt diese Funktion im Wechselspiel mit Coenzym A aus. Langkettige Fettsäuren können nur gebunden an L-Carnitin durch die Mitochondrienmembranen transportiert werden.⁹

L-Carnitin ist nicht den Vitaminen zuzuordnen, da es im Säugetierorganismus in Leber, Niere und Gehirn aus den beiden essentiellen Aminosäuren Lysin und Methionin synthetisiert werden kann. Andererseits wird es mit der Nahrung (v.a. Fleisch) aufgenommen. Der Carnitingehalt des Körpers beträgt ca. 20-25g, vor allen in Geweben mit aktivem Fettsäurestoffwechsel.

4.1 Nahrungsergänzungsmittel (NEM)

L-Carnitin fällt unter den Begriff der Nahrungsergänzungsmittel. NEM bestehen aus Einfach- oder Mehrfachkonzentraten von Nährstoffen oder sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung.

NEM werden in dosierter Form in Verkehr gebracht (wie Kapseln oder Tabletten) zur Aufnahme in angemessenen Mengen. (§3 Z 4 Lebensmittelsicherheits- und Verbraucherschutzgesetz LMSVG)

L-Carnitin wird als "fatburner" (postulierte Steigerung der Fettverbrennung) und zur Steigerung der Ausdauerleistungsfähigkeit beworben, beides dürfte nicht zutreffen. Eine Steigerung der Betaoxidation durch L-Carnitin ist nicht möglich, weil die Verfügbarkeit an Carnitin nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Fettabbaus ist, abgesehen davon wird das supplementierte Carnitin nicht in die Muskelzellen aufgenommen.¹⁰

4.2 L-Carnitin in der Schwangerschaft

Die durchschnittliche Plasmakonzentration von Gesamtcarnitin bei nicht schwangeren Frauen liegt bei 40 $\mu\text{mol/L}$.^{11,12} Während der Schwangerschaft sinkt der Plasmacarnitinspiegel sukzessive ab. Zum Zeitpunkt der Geburt liegt der Plasmaspiegel bei ca. der Hälfte von nicht schwangeren Frauen,^{13,14,15,16,17} obwohl die Carnitin Aufnahme durch die Nahrung mit Fortschreiten der Schwangerschaft steigt.¹⁸ Ähnlich niedrige Plasmaspiegel finden sich nur bei PatientInnen mit einem sekundären Carnitinmangel.¹⁹ Die Gründe dafür sind weitgehend unbekannt. Es ist unklar, ob diese niedrigen Konzentrationen nachteilige Effekte haben, möglicherweise sind sie sie auch vorteilhaft für die Mutter und den Fötus.²⁰

In einem Cochrane Review aus 2003²¹ zu Supplementierung in der Schwangerschaft bei fötaler Wachstumsverzögerung (impaired fetal growth) wurde eine Studie²² zu Carnitin Supplementierung in der Schwangerschaft bei Plazentainsuffizienz gefunden. Die Gabe von L-Carnitin (2 x 1 g Carnitin oral tgl. für eine Woche, 1 x 1 g tgl. für die zweite Woche) gegenüber keiner Supplementierung war mit einer Verkürzung der Schwangerschaftsdauer assoziiert, alle anderen Endpunkte waren statistisch nicht signifikant, allerdings hätte ein tatsächlicher Unterschied aufgrund der geringen Studienteilnehmerinnen nicht detektiert werden können.

5 Stimulierung der fetalen Lungenreife bei drohender Frühgeburt

Die klinischen Probleme von Frühgeborenen resultieren aus der Unreife einer oder mehrerer Organsysteme. Das neonatale Respiratory Distress Syndrom (RDS) ist die häufigste Todesursache von Frühgeborenen.

Ursächlich für die Ausbildung eines RDS ist der Mangel an pulmonalem Surfactant.²³ Der Surfactantkomplex besteht zu über 80% aus Phospholipiden, weiter aus Cholesterol und lungenspezifischen Apoproteinen und kleidet die alveolären Oberflächen aus.²⁴ Dipalmitoylphosphatidcholin (DPPC) ist mengenmäßig und funktionell der wichtigste Bestandteil.²⁵

Zur pränatalen Stimulierung der Lungenreife und der Surfactantsynthese werden am häufigsten Glucocorticoide eingesetzt.²⁶

Meist tierexperimentell wurde gezeigt, dass verschiedene Hormone und andere Agentien die endogene fetale Surfactantsynthese stimulieren. Der limitierende Faktor der meisten Substanzen ist die Notwendigkeit die Geburt um 48 bis 72 Stunden hinauszuschieben um einen maximalen therapeutischen Effekt zu erzielen.²⁷

Ebenfalls tierexperimentell wurde gezeigt, dass eine maternale Carnitinbehandlung zu einem signifikanten Anstieg des DPPC Gehalts der fetalen Lungen führt.^{28,29,30}

Basierend auf den tierexperimentellen Studien³¹ wurde 1993 eine klinische prospektiv randomisierte Studie durchgeführt.³²

In einer Übersichtsarbeit aus 1996 von Lohninger et al.³³ wird berichtet, dass eine Multicenterstudie mit einer entsprechend großen Fallzahl durchgeführt wird, die eine maternale Carnitin-Betamethason Behandlung als Standardtherapie bei drohender Frühgeburt etablieren soll. Weiter wird die Frage aufgeworfen, ob eine Langzeitcarnitinsubstitution von Schwangeren besonders bei Risikoschwangerschaften nicht effizienter und dadurch kostengünstiger wäre als die Kurzzeitbehandlung mit möglichst hohen Dosen bei Frauen mit drohender Frühgeburt.

6 Leitlinien bei drohender Frühgeburt

6.1 Leitlinien zum Management der drohenden Frühgeburt³⁴

6.1.1 Diagnose

Der klinisch relevante Zeitbereich für eine Diagnostik der drohenden Frühgeburt kann nach unten nicht exakt begrenzt werden. In Zusammenhang mit Therapie und Intervention ergibt sich jedoch die Notwendigkeit, Grenzziehungen vorzunehmen. Die Grenzen werden mit einem gesicherten Gestationsalter von 24+0 Wochen bis 33+6 Wochen festgelegt.

6.1.2 Lungenreifung

Bei drohender Frühgeburt (SSW 24+0 bis 33+6) hat die einmalige Verabreichung von 2 mal 12 mg Betamethason im Abstand von 24 Stunden einen protektiven Effekt auf das Kind³⁵.

Die Lungenreifung mit Betamethason soll, wenn möglich, nur als einmal applizierter Zyklus erfolgen. Bei prolongierter Gefahr einer Frühgeburt (siehe Diagnostik) kann in bestimmten Fällen ein zweiter Zyklus verabreicht werden.

6.2 Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation³⁶

6.2.1 Recommendations

The SOGC supports the recommendations of the NIH Consensus Development Panel

All pregnant women between 24 and 34 weeks' gestation who are at risk of preterm delivery within 7 days should be considered candidates for antenatal treatment with a single course of corticosteroids. (I-A)

Treatment should consist of two 12 mg doses of betamethasone given IM 24 hours apart, or four 6 mg doses of dexamethasone given IM 12 hours apart (I-A). There is no proof of efficacy for any other regimen.

Because of insufficient scientific data from randomized clinical trials regarding efficacy and safety, repeat courses of corticosteroids should not be used routinely (II-2E) but be reserved for women participating in randomized controlled trials.

6.3 European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome³⁷

6.3.1 Recommendations

Clinicians should offer a single course of prenatal betamethasone to all women at risk of preterm delivery (before 35 weeks' gestation) including threatened preterm labor, antepartum hemorrhage, preterm rupture of membranes or any condition requiring elective preterm delivery because this treatment is associated with significant reductions in the rates of RDS, neonatal death, intraventricular hemorrhage and necrotizing enterocolitis (A).

6.4 Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation³⁸

6.4.1 Who are candidates for antenatal corticosteroid therapy?

Antenatal administration of corticosteroid therapy would be indicated to all women at high risk of preterm delivery between 24 and 34 weeks of gestation.

Antenatal steroids could also be indicated over 34 weeks of gestation when there is evidence of pulmonary immaturity.

6.4.2 When to treat?

All women at high risk of preterm delivery should start a course of ACS unless delivery is imminent (less than one hour) even if only one dose is anticipated.

Tocolytic drugs should be considered by the obstetricians in order to gain time to administer the preferred complete course of ACS.

Accurate and standardized diagnosis of high-risk preterm labor is essential to avoid over-diagnosing and treating patients with unnecessary doses of corticosteroids and tocolytics.

6.4.3 Which are the optimal steroids; what is the ideal dose and route of administration?

We recommend betamethasone as the steroid of choice, when available, to be given in a course of two doses of 12 mg administered intramuscularly 24 h apart.

6.5 ACOG Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation³⁹

6.5.1 Recommendations for Use of Antenatal Corticosteroids

All fetuses between 24 and 34 weeks' gestation at risk of preterm delivery should be considered candidates for antenatal treatment with corticosteroids.

Treatment consists of two doses of 12 mg of betamethasone given intramuscularly 24 hours apart or four doses of 6 mg of dexamethasone given intramuscularly 12 hours apart. Optimal benefit begins 24 hours after initiation of therapy and lasts 7 days.

Because of insufficient scientific evidence, the consensus panel also recommended that repeat corticosteroid courses, including so-called "rescue therapy," should not be routinely used but should be reserved for women enrolled in clinical trials. Betamethasone and dexamethasone have been most widely studied and have generally been the preferred corticosteroids for antenatal treatment to accelerate fetal organ maturation.

6.6 Antenatale Kortikosteroide zur Lungenreifung⁴⁰

6.6.1 Indikation zur ACS

Schwangeren Frauen zwischen (23+5) 24+0 [ab Erreichen der Lebensfähigkeit] und 33+6 SSW mit drohender oder medizinisch indizierter Frühgeburt (Einlinge und Mehrlinge)^{41, 42} (Ia, A). Eine Frühgeburt droht bei spontaner vorzeitiger Wehentätigkeit (schmerzhafte, palpable, länger als 30 Sekunden dauernde Kontraktionen, die häufiger als dreimal pro 30 Minuten auftreten) und Verkürzung der funktionellen Zervixlänge (transvaginale Messung) und/oder Muttermunderweiterung. Es gibt einen generellen Konsens über die Effektivität zur Senkung des Risikos des Todes, des respiratorischen Distress-Syndroms und der intraventrikulären Blutung bei beiden Geschlechtern und in allen ethnischen Gruppen durch die antenatale Gabe von Kortikosteroiden. Diese Indikation gilt auch bei vorzeitigem Blasensprung⁴³ und intrauteriner Wachstumsrestriktion⁴⁴. Die Behandlung ist nach Langzeituntersuchungen wirksam und sicher.

6.6.2 Dosierung

12 mg Betamethason intramuskulär, nach 24 Stunden einmalige Wiederholung mit 12 mg; mit einem Wirkungseintritt wird nach 18 Stunden gerechnet.

7 Systematische Übersichtsarbeiten

7.1 Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth⁴⁵

7.1.1 Main Results

Twenty-one studies (3885 women and 4269 infants) are included. Treatment with antenatal corticosteroids does not increase risk to the mother of death, chorioamnionitis or puerperal sepsis. Treatment with antenatal corticosteroids is associated with an overall reduction in neonatal death (relative risk (RR) 0.69, 95% confidence interval (CI) 0.58 to 0.81, 18 studies, 3956 infants), RDS (RR 0.66, 95% CI 0.59 to 0.73, 21 studies, 4038 infants), cerebroventricular haemorrhage (RR 0.54, 95% CI 0.43 to 0.69, 13 studies, 2872 infants), necrotising enterocolitis (RR 0.46, 95% CI 0.29 to 0.74, eight studies, 1675 infants), respiratory support, intensive care admissions (RR 0.80, 95% CI 0.65 to 0.99, two studies, 277 infants) and systemic infections in the first 48 hours of life (RR 0.56, 95% CI 0.38 to 0.85, five studies, 1319 infants). Antenatal corticosteroid use is effective in women with premature rupture of membranes and pregnancy related hypertension syndromes.

8 Klinische Studie

L-carnitine-betamethasone combination therapy versus betamethasone therapy alone in prevention of respiratory distress syndrome⁴⁶

100 Frauen mit drohender Frühgeburt wurden von 1987 bis 1989 in die Studie eingeschlossen, die Methode der Randomisierung ist nicht beschrieben. 51 Frauen erhielten eine Corticoidgabe von 2x 8mg Betamethason, 49 Frauen eine Kombinationstherapie von 1x2mg Betamethason und 4g L-Carnitin durch 5 Tage hindurch. 109 Neugeborene wurden zwischen der 28. und 40. Gestationswoche auf die Welt gebracht. Alle Kinder wurden bezüglich eines Atemnotsyndroms untersucht, die medikamentöse Therapie war den betreuenden Kinderärzten nicht bekannt. In der Kombinationsgruppe entwickelten 4 von 54 Neugeborenen (7,4%), in der Betamethasongruppe 8 von 55 Neugeborenen (14,5%) ein RDS. Die Gesamtmortalität lag in der Kombinationsgruppe bei 1 von 54 Neugeborenen (1,8%), in der Betamethasongruppe bei 4 von 55 Neugeborenen (7,2%).

9 Suchstrategie

Suchworte: "Carnitine"[Mesh] "Fetal Organ Maturity"[Mesh] "Respiratory Distress Syndrome, Newborn"[Mesh]

Suche in PubMed, The Cochrane Database of Systematic Reviews, Trip database

9.1 Search History (PubMed)

Search	Most Recent Queries	Time	Result
#19	Search (#6) AND #18	10:21:47	10
#15	Search (#6) AND #14	10:21:04	15
#6	Search "Carnitine"[Mesh]	10:20:36	6898
#18	Search "Fetal Organ Maturity"[Mesh]	06:16:52	1928
#14	Search "Respiratory Distress Syndrome, Newborn"[Mesh]	06:10:15	12282
#12	Search (#6) AND #8	06:09:01	92
#11	Search (#6) AND #10	06:08:01	225
#10	Search "Pregnancy"[Mesh]	06:07:35	635220
#8	Search ("Fetus"[Mesh] OR "Maternal-Fetal Relations"[Mesh])	06:06:50	124861

10 Referenzen

- ¹ Batenburg JJ. Surfactant phospholipids: synthesis and storage. *Am J Physiol.* 1992 Apr;262(4 Pt 1):L367-85
- ² Robert D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for woman at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006 July 19
- ³ Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005; Volume 2.
- ⁴ Robert D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for woman at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006 July 19
- ⁵ Kurz C, Arbeiter K, Obermair A, Salzer H, Salzer HR, Lohninger A. [L-carnitine-betamethasone combination therapy versus betamethasone therapy alone in prevention of respiratory distress syndrome]. *Z Geburtshilfe Perinatol.* 1993 Sep-Oct;197(5):215-9.
- ⁶ Lohninger A, Laschan C, Auer B, Linhart L, Salzer H. [Animal experiment and clinical studies of the significance of carnitine for energy metabolism in pregnant patients and the fetus during the pre- and perinatal period]. *Wien Klin Wochenschr.* 1996;108(2):33-9.
- ⁷ Barga-Lockner C, Hahn P, Wittmann B: Plasma carnitine in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981, 140:412-414.
- ⁸ Genger H, Sevelde P, Vytiska-Binstorfer E, Salzer H, Legenstein E, Lohninger A: Carnitine levels in pregnancy. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1988, 192:134-136.
- ⁹ <http://de.wikipedia.org/wiki/Carnitin>
- ¹⁰ Moosburger K A. Nahrungsergänzungsmittel im Sport "fallacies" facts and fallacies Eine kritische Betrachtung Fortbildungsreihe "Spezielle Ernährung" "Zwischen Ökokost und Designerfood Ernährungstrends im 21. Jahrhundert" St. Pölten, 10.-12. Juli 2006 <http://www.dr-moosburger.at/pub/pub006.pdf>
- ¹¹ Cederblad G, Fahraeus L, Lindgren K: Plasma carnitine and renal carnitine clearance during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1986, 44:379-383.
- ¹² Cederblad G, Niklasson A, Rydgren B, Albertsson-Wikland A, Olegard R: Carnitine in maternal and neonatal plasma. *Acta Paediatr Scand* 1985, 74:500-504.
- ¹³ Barga-Lockner C, Hahn P, Wittmann B: Plasma carnitine in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981, 140:412-414.
- ¹⁴ Genger H, Sevelde P, Vytiska-Binstorfer E, Salzer H, Legenstein E, Lohninger A: Carnitine levels in pregnancy. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1988, 192:134-136.
- ¹⁵ Marzo A, Cardace G, Corbellella C, Pace S, D'Iddio S, Verrotti C, Cavatorta E, Grignaffini A: Plasma concentration, urinary excretion and renal clearance of L-carnitine during pregnancy: a reversible secondary L-carnitine deficiency. *Gynecol Endocrinol* 1994, 8:115-120.
- ¹⁶ Schoderbeck M, Auer B, Legenstein E, Genger H, Sevelde P, Salzer H, Marz R, Lohninger A: Pregnancy-related changes of carnitine and acylcarnitine concentrations of plasma and erythrocytes. *J Perinat Med* 1995, 23:477-485.
- ¹⁷ Keller U, Wal C van der, Seliger G, Scheler C, Ropke F, Eder K: Carnitine status of pregnant women: effect of carnitine supplementation and correlation between iron status and plasma carnitine concentration. *Eur J Clin Nutr* 2009, 63:1098-1105.
- ¹⁸ Cho SW, Park YO, Cha YS: Plasma and urinary concentration in pregnant Korean women. *FASEB* 2003, 17:A733-734.
- ¹⁹ Duran M, Loof NE, Ketting D, Dorland L: Secondary carnitine deficiency. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990, 28:359-363.
- ²⁰ Ringseis R, Hanisch N, Seliger G, Eder K. Low availability of carnitine precursors as a possible reason for the diminished plasma carnitine concentrations in pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010 Apr 25;10:17
- ²¹ Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD000148.

- ²² Genger H, Enzelsberger H, Salzer H. Carnitine treatment for placental insufficiency - initial experience [Carnitin als Therapie der Plazentainsuffizienz – Erste Erfahrungen]. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Perinatologie* 1988;**92**:155–7.
- ²³ Batenburg JJ. Surfactant phospholipids: synthesis and storage. *Am J Physiol.* 1992 Apr;**262**(4 Pt 1):L367-85
- ²⁴ Rooney SA, Young SL, Mendelson CR. Molecular and cellular processing of lung surfactant. *FASEB J.* 1994 Sep;**8**(12):957-67.
- ²⁵ Wright JR, Clements JA. Metabolism and turnover of lung surfactant. *Am Rev Respir Dis.* 1987 Aug;**136**(2):426-44.
- ²⁶ Robert D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for woman at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006 July 19
- ²⁷ Roberts WE, Morrison JC. Pharmacologic induction of fetal lung maturity. *Clin Obstet Gynecol.* 1991 Jun;**34**(2):319-27.
- ²⁸ Lohninger A, Krieglsteiner P, Nikiforov A, Erhardt W, Specker M, Martin G, Kaiser E. Comparison of the effects of betamethasone and L-carnitine on dipalmitoylphosphatidylcholine content and phosphatidylcholine species composition in fetal rat lungs. *Pediatr Res.* 1984 Dec;**18**(12):1246-52
- ²⁹ Lohninger A, Krieglsteiner HP, Salzer H, Erhardt W, Eppl W, Kaiser E. Studies on the effects of L-thyroxine, L-carnitine and an L-thyroxine-L-carnitine combination on dipalmitoyl phosphatidylcholine content and on phosphatidylcholine species composition in fetal rat lungs. *Pediatr Res.* 1986 Dec;**20**(12):1280-3.
- ³⁰ Lohninger A, Krieglsteiner HP, Salzer H, Vytiska-Binstorfer E, Riedl W, Erhardt W. Studies on the effects of betamethasone, L-carnitine, and betamethasone-L-carnitine combinations on the dipalmitoyl phosphatidylcholine content and phosphatidylcholine species composition in foetal rat lungs. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1986 Jun;**24**(6):361-8
- ³¹ Lohninger A, Auer B, Lechner S, Salzer H. Prenatal effects of betamethasone-L-carnitine combinations on fetal rat lung. *J Perinat Med.* 1996;**24**(6):591-9. PubMed PMID: 9120742.
- ³² Kurz C, Arbeiter K, Obermair A, Salzer H, Salzer HR, Lohninger A. [L-carnitine-betamethasone combination therapy versus betamethasone therapy alone in prevention of respiratory distress syndrome]. *Z Geburtshilfe Perinatol.* 1993 Sep-Oct;**197**(5):215-9.
- ³³ Lohninger A, Laschan C, Auer B, Linhart L, Salzer H. [Animal experiment and clinical studies of the significance of carnitine for energy metabolism in pregnant patients and the fetus during the pre- and perinatal period]. *Wien Klin Wochenschr.* 1996;**108**(2):33-9.
- ³⁴ Helmer H. Leitlinien zum Management der drohenden Frühgeburt bei Einlings- und Zwillingschwangerschaft. Consensusmeeting 8.-9.November 2002, Pöllauberg, Stmk. 1. Update Meeting, 28. April 2005, Wien *Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe* 2006; **24** (1) 18-24 <http://www.kup.at/kup/pdf/5610.pdf>
- ³⁵ Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005; Volume 2.
- ³⁶ Crane J, Armson A, Brunner M, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Schneider C, Van Aerde J; Executive Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003 Jan;**25**(1):45-52.
- ³⁷ Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Valls-I-Soler A, Halliday H, Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine, European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med.* 2007;**35**(3):175-86.
- ³⁸ Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E; Coordinators Of World Association of Perinatal Medicine Prematurity Working Group. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med.* 2008;**36**(3):191-6
- ³⁹ Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol.* 2002;**99**(5 Pt 1):871-873.
- ⁴⁰ Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Board für Pränatal- und Geburtsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM). Antenatale Kortikosteroide zur Lungenreifung (ACS). Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)

(Hrsg.). Berlin. 2008

⁴¹ Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. The Cochrane Library, Issue 3. Oxford 2002.

⁴² Robert D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for woman at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst. Rev. 2006 July 19

⁴³ Harding J.E. et al: Do antenatal corticosteroids help the setting of preterm rupture of membranes? Am J Obstet Gynecol 184 (2001) 131-9

⁴⁴ Robert D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for woman at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst. Rev. 2006 July 19

⁴⁵ Robert D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for woman at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst. Rev. 2006 July 19

⁴⁶ Kurz C, Arbeiter K, Obermair A, Salzer H, Salzer HR, Lohninger A. [L-carnitine-betamethasone combination therapy versus betamethasone therapy alone in prevention of respiratory distress syndrome]. Z Geburtshilfe Perinatol. 1993 Sep-Oct;197(5):215-9.