

Beitrag zum Problem der Hormonbehandlung von Kindern mit Blitz-Nick-Salaam-Krämpfen*

G. SCHMIDT

Kinderklinik der Medizinischen Akademie „Carl Gustav Carus“ Dresden
(Dir.: Prof. Dr. Dr. HARNAPP)

Eingegangen am 5. September 1966

Die Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe (BNS-Krämpfe) — auch Propulsiv petit mal [26], minor motor epilepsy [29], infantile spasmes [20] und syndrome de spasmes en flexion [4] genannt — galten vor Einführung der Hormontherapie durch KLEIN u. LIVINGSTONE [29] sowie SOREL u. DUSAUCY-BAULOYE [44] als außerordentlich therapieresistent.

Obwohl sich die anfänglich in die Behandlung mit ACTH und NNR-Steroiden gesetzten Hoffnungen nicht im vollen Umfange bestätigt haben, wird die Gesamtprognose dieser malignen frühkindlichen Anfallsform allgemein als gebessert angesehen [1, 5, 6, 8, 14—17, 19, 21, 22, 24, 28—30, 32, 33, 35, 39—42, 44, 45, 47—49].

In einigen Teilproblemen weichen die im Schrifttum dargelegten Meinungen jedoch erheblich voneinander ab. So sind die Angaben über die Wahl des Medikamentes, die Dauer der Behandlung, die Höhe der Hormondosis und die anamnestischen und klinischen Faktoren, welche die Prognose des Anfallsleidens mitbestimmen, recht unterschiedlich. Auch die Ergebnisse der Hormonbehandlung nach längeren Beobachtungszeiträumen weisen zum Teil beträchtliche Differenzen auf. Nach den Arbeiten von MATTHES u. MALLMANN-MÜHLBERGER [35] sowie PETERSEN, DOOSE u. HIMMELMANN [40] besteht vor allem keine Übereinstimmung in der Frage, inwieweit durch Hormonbehandlung eine Beeinflussung der psychomotorischen Weiterentwicklung möglich ist.

Da im Schrifttum wenig Mitteilungen über größere Kollektive hormonbehandelter Kinder und längere Nachbeobachtungszeiträume vorliegen, erschien es berechtigt, unsere früher gewonnenen Behandlungsergebnisse [42] zu überprüfen und zu einigen noch offenen Fragen Stellung zu nehmen.

Krankengut

In die Untersuchungsreihe haben wir 67 Kinder aufgenommen, deren Krankheitsverlauf wenigstens 6 Monate verfolgt werden konnte.

Patienten mit „akinetischen“ [9] bzw. „astatischen“ Petites maux [34] wurden nur dann in das Kollektiv einbezogen, wenn gleichzeitig BNS-Krämpfe auftraten.

* Auszugsweise vorgetragen auf dem Nationalenkongreß für Pädiatrie, Bukarest 1965 und der Tagung der Deutschen Gesellschaft für klinische Medizin, Sektion Pädiatrie, Leipzig 1966.

Nach dem Schrifttum [2, 7, 11, 23, 26, 42, 51] zeigen die BNS-Krämpfe eine *Knabenwendigkeit*. Auch in unserem Krankengut waren $42 = 63\%$ der Kinder männlichen und $25 = 37\%$ weiblichen Geschlechts.

Der *Nachbeobachtungszeitraum* erstreckte sich bei 11 Kindern über 6–12 Monate und bei 34 Patienten über 1–3 Jahre. In 22 Fällen konnte der Verlauf des Anfallsleidens über 3–6 Jahre verfolgt werden.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten erfolgte die Einleitung der Therapie in der Kinderklinik der Medizinischen Akademie. Ein Teil befand sich in der Kinderklinik Dresden-Neustadt (Direktor: Prof. Dr. med. habil. DIETZSCH¹) oder in anderen Kinderabteilungen in der Umgebung von Dresden. Die elektroencephalographischen Kontrollen wurden ausnahmslos in der EEG-Abteilung der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Dresden durchgeführt. Die Gesamtzahl der bei den 67 Patienten abgeleiteten EEG beträgt 649. Durch ausführliche Zwischenberichte und eigene Kontrolluntersuchungen anlässlich der EEG-Ableitungen waren wir auch über den Krankheitsverlauf der in anderen Kliniken behandelten Kinder genügend informiert. Die Therapie erfolgte in diesen Einrichtungen nach den von uns gegebenen Richtlinien. Von 56 Patienten konnten Pneumencephalogramme (PEG) angefertigt werden (Tab. 2). Die Eltern der restlichen 11 Patienten lehnten die Durchführung dieses Eingriffes ab. Serologische, stoffwechselchemische und hämatologische Untersuchungen zur Klärung der Genese der BNS-Krämpfe und zur Therapieüberwachung wurden routinemäßig in Anwendung gebracht.

Die klinischen und elektroenzephalographischen Verlaufsbeobachtungen nach Abschluß der stationären Behandlung erfolgten bei allen Patienten in der Anfallsambulanz unserer Klinik. In Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf lagen die Intervalle der Nachuntersuchungen zwischen 2–8 Wochen. Sowohl das Pflegepersonal als auch die Eltern der Kinder wurden eingehend mit der klinischen Symptomatik der BNS-Krämpfe und möglicherweise hinzukommender anderer Anfälle vertraut gemacht.

Anamnestische und klinische Befunde

Entsprechend den Beobachtungen anderer Autoren [2, 7, 11, 13, 20, 21, 23, 26, 36, 38, 41, 48] lag das *Erkrankungsmaximum* im ersten Lebenshalbjahr. 23 Kinder erkrankten im ersten, 25 im zweiten Trimenon. 14 Patienten hatten erstmalig Anfälle im zweiten Lebenshalbjahr und 5 im zweiten oder dritten Lebensjahr.

In Tab. 1 wurden die ätiologisch bedeutsamen *anamnestischen Angaben* zusammengefaßt. Dabei zeigt sich, daß die perinatalen Schäden an der Spitze der faßbaren exogenen Noxen liegen. Am zweithäufigsten waren postnatale Hirnerkrankungen, besonders Meningo-Encephalitiden und Encephalitiden, aufgetreten.

Drei Kinder litten unter BNS-Krämpfen bei *Phenylketonurie*. Zum Zeitpunkt der erstmaligen Erfassung dieser Patienten stand uns noch kein phenylalaninfreies Hydrolysat zur Verfügung; sie wurden zunächst mit einer behelfsweisen eiweißarmen Diät ernährt. Bei Beginn der Hormonbehandlung waren wir uns über deren ungünstigen Einfluß auf den Eiweißstoffwechsel im klaren. Trotzdem entschlossen wir uns zu diesem therapeutischen Vorgehen, um zumindest die ictogene Hirn-

¹ Herrn Prof. Dr. med. habil. DIETZSCH sowie den Chefärztinnen Dr. OLBRICH und Dr. SCHNEIDER möchte ich meinen verbindlichsten Dank für die Überlassung der Krankengeschichten aussprechen.

Tabelle 1. Ursache der Hirnschädigung nach anamnestischen Angaben

| Art der Hirnschädigung | Zahl der Patienten |
|--|--------------------|
| <i>Anamnestisch faßbare Hirnschädigungen</i> | $50 = 75\%$ |
| davon: <i>Pränatale Schäden</i> | 7 |
| Störungen im Schwangerschaftsverlauf | 6 |
| Toxoplasmose | 1 |
| <i>Perinatale Schäden</i> | 27 |
| Frühgeborene | 7* |
| geburtstraumatisch bedingte Hirnschädigung (in der Klinik behandelt) | 13 |
| Asphyxie | 10 |
| operative Entbindungen | 7 |
| Geburtsdauer abnorm | 2 |
| abnorme Kindeslagen | 5 |
| Nabelschnurkomplikationen | 3 |
| Neugeborenenkrämpfe | 12 |
| <i>Postnatale Schäden</i> | 16 |
| Meningoencephalitis purulenta | 2 |
| Meningoencephalitis serosa | 2 |
| Encephalitis oder Encephalopathie | 7 |
| Säuglingstoxikosen mit schwerem Verlauf | 2 |
| <i>Phenylketonurie</i> | 3 |
| <i>Anamnese ohne Hinweise für eine Hirnschädigung</i> | $11 = 16\%$ |
| davon: Kinder mit grobneurologischen und röntgenologischen Befunden | 2** |
| Kinder ohne neurologische Befunde oder mit geringem röntgenologischen Befund | 9 |
| <i>Familiäre Belastung mit Epilepsie</i> | $6 = 9\%$ |
| davon: Ohne anamnestische Hinweise für exogene Hirnschädigung mit perinatalen oder postnatalen Schäden | 3 |
| | 3** |

* Zahlen stimmen in dieser Gruppe durch Überschneidung nicht überein.

** Die Patienten dieser Gruppe sind bei den weiteren Erörterungen den symptomatischen Epilepsien zugeordnet.

schädigung zu verhindern. Den Ergebnissen sei vorweggenommen, daß zwei der Kinder nach einer verhältnismäßig kurzen Behandlungsdauer schlagartig ihre Anfälle verloren und keine Rezidive bekamen. Bei einer Patientin war nur eine geringe Besserung zu verzeichnen. Dieses Kind verstarb interkurrent an einer Pleuropneumonie. Die zuerst genannten Patienten sind in der Zwischenzeit auf eine Diät mit phenylalaninfreiem Eiweißhydrolysat (Berlin-Chemie) eingestellt. Beide zeigen eine Fortentwicklung der psychomotorischen Entwicklung.

Bei 11 Kindern lagen keine anamnestischen Hinweise für eine Hirnschädigung vor. In 6 Fällen waren Anfälle im engeren Verwandtenkreis aufgetreten (9%). Davon wurden aber bei 3 Kindern perinatale oder postnatale Schädigungen ermittelt. Wir haben diese Patienten deshalb in die

Gruppe der „symptomatischen Epilepsie“ eingeordnet, ebenso wie 2 Patienten mit leerer Anamnese, aber organisch nachweisbaren Hirnschäden. Insgesamt finden sich demnach unter unseren Patienten mit BNS-Krämpfen 82 % mit „symptomatischen“ Anfallsleiden, während 12 % als „idiopathisch“ angesehen werden mußten. Von anderer Seite wird der Anteil der Anfälle bekannter Ursache zwischen 44 und 93 % angegeben [2, 7, 8, 22, 40, 41].

Tabelle 2. Klinische, elektroenzephalographische und röntgenologische Ausgangsbefunde bei 67 Kindern mit BNS-Krämpfen

| | | symptomat. (55 Patienten) | idiopathisch (12 Patienten) | gesamt (67 Patienten) |
|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| <i>Neurologische Befunde</i> | normal | 17 = 31% | 12 = 100% | 29 = 44% |
| | spast. Paresen | 18 = 33% | Ø | 18 = 27% |
| | M. Förster | 2 = 4% | Ø | 2 = 3% |
| | extrapyramidal Störungen | 3 = 5% | Ø | 3 = 4% |
| | sonstige neurologische Befunde | 15 = 27% | Ø | 15 = 22% |
| <i>Psychomotorische Entwicklung</i> | normal | 12 = 22% | 3 = 25% | 15 = 22% |
| | debil | 9 = 16% | 5 = 42% | 14 = 21% |
| | imbezill und idiotisch | 34 = 62% | 4 = 33% | 38 = 57% |
| <i>EEG</i> | typische Hypsarrhythmie | 15 = 27% | 8 = 67% | 23 = 35% |
| | atypische Hypsarrhythmie | 13 = 24% | 1 = 8% | 14 = 21% |
| | seitenbetonte Hypsarrhythmie | 20 = 36% | 1 = 8% | 21 = 31% |
| | sonstige Befunde | 7 = 13% | 2 = 17% | 9 = 13% |
| <i>PEG*</i> | normales Ventrikelsystem | 8 = 18% | 2 = 17% | 10 = 17% |
| | gering erweitert | 8 = 18% | 10 = 83% | 18 = 32% |
| | stark erweitert | 20 = 46% | Ø | 20 = 37% |
| | Seitenasymmetrie | 8 = 18% | Ø | 8 = 14% |

* Prozentzahlen beziehen sich auf 56 Patienten, bei denen ein PEG angefertigt wurde.

Tab. 2 gibt die wichtigsten klinisch und instrumentell nachgewiesenen Veränderungen vor Beginn der Hormonbehandlung wieder. Erwartungsgemäß stellen sich die Ausgangsbefunde bei den Kindern mit „symptomatischer Epilepsie“ allgemein ungünstiger dar. In der Gruppe „sonstige neurologische Befunde“ sind Kinder mit Reflexanomalien, Hirnnervenausfällen und generellen sowie seitenbetonten Hypotonien zusammengefaßt.

9 Kinder unseres Krankengutes hatten bei klinisch manifesten BNS-Krämpfen keine Hypsarrhythmie im EEG. Bei 4 Patienten lagen Allgemeinveränderungen leichten bis mittelschweren Grades vor, einmal

kombiniert mit hohen, bilateral synchronen 3—5 s Wellen. Fünfmal wurden Herdstörungen registriert. In einem Falle handelte es sich dabei um einen Spizenzpotentialfocus.

In Ergänzung zu den in Tab. 2 aufgeführten Befunden sei erwähnt, daß bei 24 (36 %) Patienten eine Mikrocephalie vorlag.

Beziehung zu anderen Anfallstypen

Bei 43 (64 %) Kranken wurden im Verlauf der Beobachtungen andere Formen cerebraler Anfälle festgestellt (Tab. 3).

Tabelle 3. Häufigkeit und Art der mit BNS-Krämpfen kombinierten anderen Anfälle des epileptischen Formenkreises

| | |
|---|----|
| <i>Gesamtzahl der Patienten mit BNS-Krämpfen</i> | 67 |
| <i>,Reine“ BNS-Krämpfe</i> | 24 |
| <i>BNS-Krämpfe kombiniert mit anderen Anfällen</i> | 43 |
| davon: | |
| Grand mal | 16 |
| Grand mal und fokale Anfälle | 4 |
| Grand mal und Dämmerattacken | 3 |
| Grand mal und akinetische Anfälle, Dämmer- attacken sowie fokale Anfälle | 1 |
| Grand mal und akinetische Anfälle | 3 |
| Grand mal und akinetische Anfälle sowie Absencen | 1 |
| Fokale Anfälle | 3 |
| Neugeborenenkrämpfe und spätere Grands maux | 3 |
| Neugeborenenkrämpfe und spätere fokale Anfälle | 3 |
| Neugeborenenkrämpfe ohne weitere Anfälle | 6 |

Die zeitliche Beziehung der großen Anfälle zu den BNS-Krämpfen wird nach dem Schrifttum unterschiedlich angegeben [2, 7, 11, 12, 17, 24, 35]. In unserem Krankengut gingen sie den Propulsiv petits maux 14 mal voraus, neunmal traten sie während der BNS-Krämpfe auf, und achtmal zeigten sie sich nach deren Abklingen.

Die *fokalen Anfälle* sahen wir je zweimal vor und nach, dreimal gleichzeitig mit den BNS-Krämpfen. Bei einem Kind beobachteten wir nach erfolgreicher Hormontherapie der BNS-Krämpfe fokale Daueranfälle vom Typ Koshevnikoff.

Dämmerattacken traten einmal bei länger bestehenden BNS-Krämpfen auf, in 3 weiteren Fällen manifestierten sie sich nach erfolgreicher Hormontherapie der kleinen Anfälle. Von anderen Autoren [2, 9—11, 27] wurde mehrfach der Übergang von BNS-Krämpfen in das *akinetische Petit mal* beobachtet, das nach eigenen Beobachtungen an 23 Patienten eine typische Anfallsform des Kleinkindes- und Vorschulalters darstellt.

In der vorliegenden Untersuchungsreihe bekamen 5 Kinder nach BNS-Krämpfen atonisch-astatische Anfälle, eines zusätzlich Absencen. In jedem Falle erfolgte der Übergang in das akinetische Petit mal nicht abrupt. Beide Anfallstypen bestanden längere Zeit nebeneinander. Mit zunehmendem Alter dominierte die akinetische Anfallsform.

Bei allen Kindern manifestierten sich die akinetischen Anfälle erstmalig im Verlauf des 2. Lebensjahres. Es handelt sich um Patienten, die entweder bis zu diesem Zeitpunkt unbehandelt geblieben waren oder bei denen mittels Hormontherapie keine völlige Anfallsfreiheit erreicht werden konnte.

Durchführung der Therapie

Die Initialbehandlung erfolgte bei 35 Kindern mit Procortan D, einem Depot-ACTH des Arzneimittelwerkes Dresden, bei 32 Kindern mit Prednison des VEB Jenapharm.

Im Verlauf früher durchgeföhrter Untersuchungen [42] hatte sich gezeigt, daß der therapeutische Effekt nach ACTH-Verabfolgung schneller und bei niedrigerer Dosierung eintrat als unter Prednison-Behandlung. Diese Beobachtungen sind mit den unlängst veröffentlichten Untersuchungen von STOLLECKE [46] gut in Einklang zu bringen. Als unangenehme Nebenwirkung der häufigen ACTH-Injektionen sahen wir jedoch bei acht jungen Säuglingen Absceßbildungen an den Injektionsstellen und in fast allen Fällen entzündliche Infiltrationen. Um diese Komplikation zu vermeiden, gaben wir solchen Kindern meist Prednison. Aus begreiflichen Gründen wurde dieses Medikament auch dann angewandt, wenn wir die Therapie ambulant einleiten mußten.

Wir begannen die Behandlung mit 20 E Procortan D bzw. 3 mg/kg Körpergewicht Prednison. Diese Dosis wurde innerhalb der folgenden 8–10 Tage solange erhöht, bis die Anfälle sistierten und das elektroenzephalographische Äquivalent der BNS-Krämpfe, die Hypsarrhythmie, sich zurückgebildet hatte. Die als optimal ermittelte Tagesdosis lag zwischen 40 und 100 E Procortan D oder 5–10 mg/kg Körpergewicht Prednison. In einigen Fällen wurde die Dosis auf 150 E Procortan D oder 20 mg/kg Körpergewicht Prednison gesteigert. Diese Maximaldosis behielten wir über 14 Tage bei. Dann erfolgte unter laufender EEG-Kontrolle eine langsame Reduzierung der Medikamente innerhalb der nächsten 2–4 Wochen. Entgegen unserem früheren Vorgehen [42] haben wir in jedem Falle eine Dauerbehandlung mit $\frac{1}{2}$ –1 mg/kg Körpergewicht Prednison über 1 Jahr durchgeführt.

Bei Rezidiven wurde die Hormonbehandlung mit hohen Dosen in der bereits beschriebenen Weise wiederholt. Als erfolglos sahen wir die Steroidverabfolgung erst dann an, wenn auch die kombinierte Gabe beider Hormone oder der Wechsel des Medikaments nach längstens vierwöchiger Behandlungsdauer nicht zur Anfallsfreiheit oder zu einer Besserung führten. So konnten wir durch Anwendung von ACTH und NNR-Steroiden

noch bei 10 Patienten eine Wendung zum Guten erzielen (siehe auch Tab. 6). Einige Fälle, bei denen sich unter mehrfachen Rezidivbehandlungen schwere Cushing-Syndrome entwickelten, wurden in letzter Zeit mit Dexamethason behandelt.

Wegen der häufigen Kombination der BNS-Krämpfe mit Grands maux, fokalen Anfällen und Dämmerattacken bekamen alle Patienten Antikonvulsiva der Barbiturat-, Pyrimidin- oder Hydantoin-Reihe. Nach unbefriedigender Hormonbehandlung erfolgte außerdem eine Kombination mit „Suxinutin“, „Petinutin“ oder „Nephramid“, das dem „Diamox“ entspricht. Medikamente der Succinimidgruppe gaben wir besonders dann, wenn sich ein Übergang in eine andere Petit mal-Form zeigte oder im EEG bei ungenügendem Hormoneffekt Gruppen bilateral-synchroner Spitze-Welle-Komplexe auftraten. Auf diese Weise erreichten wir bei 2 Kindern noch eine Anfallsfreiheit und bei 8 eine Besserung. Von der Nephramidanwendung sahen wir keine günstige Wirkung auf den Anfallsverlauf. Wir halten die Anwendung dieses Medikaments dennoch zur Kompensierung der Wasserretention unter Hormontherapie für angezeigt.

Tabelle 4

Komplikationen im Verlauf der Hormontherapie bei Kindern mit BNS-Krämpfen

| Art der Komplikationen | Zahl |
|--|----------|
| Cushing-Syndrom | 11 = 16% |
| Einzelne Symptome des Cushing-Syndroms | 20 = 30% |
| Objektivierbare Störungen im Mineralstoffwechsel | 2 = 3% |
| Pleuropneumonie und Bronchopneumonie | 12 = 18% |
| Infekte der oberen Luftwege und Otitis media | 18 = 27% |
| Pyodermien und Abscesse nach ACTH-Injektion | 11 = 16% |
| Enteritiden | 3 = 4% |
| Komplikationen seitens der Nieren und ableitenden Harnwege | 3 = 4% |
| Gesamtzahl der Kinder mit Komplikationen | 44 = 66% |

* Die Summe der Komplikationen entspricht nicht der Gesamtzahl der Nebenwirkungen, da mehrfach Überschneidungen vorkamen.

Nebenwirkungen

Bei insgesamt 44 = 66% traten zu irgend einem Zeitpunkt der Therapie Komplikationen auf. Über die Art der Nebenwirkung gibt Tab. 4 Aufschluß. Am häufigsten zeigten sich die direkten Nebenwirkungen der Hormontherapie (31 = 46%), wobei sich in 11 Fällen (= 16%) das Vollbild des Cushing-Syndroms entwickelte. Diese Veränderungen traten entsprechend den Beobachtungen anderer Autoren [40, 41] verhältnismäßig spät auf. Das wird besonders augenscheinlich, wenn man Vergleiche zu Patienten zieht, die aus anderen Gründen einer Hormontherapie unterzogen wurden (z. B. Leukosen, Nephrosen und Kollagenosen).

Alle Kinder mit voll ausgeprägtem Cushing-Syndrom mußten wegen wiederholter Rezidive mehrfach hochdosiert mit Hormon behandelt werden. Das gleiche gilt für den größten Teil der Patienten mit Teilsymptomen des Steroid-Cushing. Selten traten derartige Veränderungen bei einmaliger Durchführung einer Hormonkur auf. Das Cushing-Syndrom scheint neben individueller Veranlagung eine Beziehung zum Alter der Patienten zu haben. Wir sahen es in der überwiegenden Mehrzahl bei Kindern jenseits des 1. Lebenshalbjahres. Nach Absetzen der Therapie bildeten sich die Symptome verhältnismäßig rasch zurück.

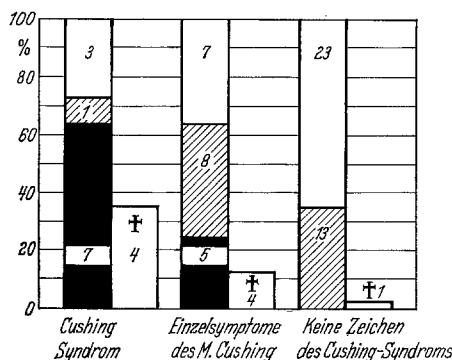


Abb. 1. Infekte und Letalität der mit Steroiden behandelten Kinder und Beziehungen der Komplikationen zu den direkten Nebenwirkungen der Hormone

■ bedrohliche Infekte ┌─┐ Exitus letalis
▨ leichte Infekte □ keine interkurrenten Infekte

Im Schrifttum [3, 31, 35, 40, 43] wurde wiederholt auf die Resistenzminderung nach Hormonverabfolgung hingewiesen, die möglicherweise mit einer Senkung des Gammaglobulinspiegels und einer Verminderung der Antikörperbildung in Verbindung zu bringen ist. Abb. 1 bestätigt für unser Krankengut, daß Kinder mit Cushing-Syndromen in erhöhtem Maße durch bedrohliche Infekte gefährdet sind. Dabei muß die ohnehin erhöhte Infektneigung schwer vorgeschiedener Kinder in Rechnung gestellt werden. Gerade solche Kinder zeigten häufig Cushing-Syndrome. Auch die hohe Letalitätsrate in der Cushing-„Gruppe“ dürfte auf diese ungünstige Ausgangssituation zurückzuführen sein. 9 Kinder (13 % des Gesamtkrankengutes) verstarben, davon waren 8 bereits vor Beginn der Behandlung imbezill oder idiotisch, eines mußte als debil angesehen werden. Häufigste Todesursache waren Pleuropneumonien mit hyperpyretischen Encephalopathien. Ein idiotisches Kind verstarb 2 Tage nach Durchführung der Pneumencephalographie unter den Symptomen eines Herz- und Kreislaufversagens.

An Komplikationen der ableitenden Harnwege traten einmal eine Nephrolithiasis auf. 2 Kinder hatten Zeichen einer diffusen Glomerulo-

nephritis mit Hämaturie und Albuminurie. Diese Symptome könnten sowohl durch eine entzündlich-toxische Nierenparenchymenschädigung als auch durch eine Vasopathie hervorgerufen worden sein, wie sie nach langdauernder Hormonbehandlung in den letzten Jahren beschrieben wurde [18, 25, 43]. Retentionen der harnpflichtigen Substanzen traten dabei nicht auf. Die Erscheinungen klangen innerhalb weniger Tage ab. Im weiteren Verlauf fanden sich keine Einschränkungen der Nierenfunktion.

Nicht in die Tabelle aufgenommen sind Stoffwechselkrisen mit Brechreiz, Kreislaufstörungen und Azetonämie, die sich mehrfach bei Reduktion einer langdauernden Hormonbehandlung zeigten. Auch die trotz laufender Kontrolle der Blutmineralien relativ seltenen objektivierbaren Störungen im Mineralhaushalt manifestierten sich ausschließlich in dieser Behandlungsperiode. Durch gezielte Infusionstherapie waren sie verhältnismäßig gut ausgleichbar.

Die von uns beobachteten Nebenwirkungen zeigen erneut, daß die Hormonbehandlung mit einem beträchtlichen Risiko verbunden ist. Sie sollte deshalb grundsätzlich stationär durchgeführt werden. Nach diesen Feststellungen drängt sich die Frage auf, ob man Kinder mit schweren organischen Hirnschäden und hochgradigen Retardierungen der psychomotorischen Funktionen nicht besser von der Hormonbehandlung ausschließen sollte. Dieses Vorgehen wäre auch durch die schlechten therapeutischen Resultate in solchen Fällen gerechtfertigt.

Zur Verhütung der beschriebenen schweren entzündlichen Komplikationen hielten wir bei sämtlichen Kindern mit länger als 4 Wochen dauernder Hormontherapie eine antibiotische Behandlung für notwendig.

Zur Kompensierung der direkten Nebenwirkungen wurden in letzter Zeit anabole Steroide verabfolgt, deren Dosis $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ der Gesamt-Prednison- oder ACTH-Dosierung betrug.

Behandlungsergebnisse

Ohne Berücksichtigung der Einzelverläufe sind die Behandlungsergebnisse des Gesamtkrankengutes in Abb. 2 dargestellt. Da die Endresultate der Therapie ohne Kenntnis und Vergleichsmöglichkeit mit den Ausgangsbefunden keine reelle Aussage über die Behandlungserfolge erlauben, sind die klinischen und elektrencephalographischen Befunde vor Beginn der Therapie mit in der Abbildung wiedergegeben.

In unserem Krankengut liegt die Zahl der *nach Erstbehandlung anfallsfrei* gewordenen Kinder höher als allgemein im Schrifttum angegeben wird [z. B. 17, 22, 24, 35].

Möglicherweise liegt diese Tatsache in der unterschiedlichen Auslegung und Beurteilung des Initialeffektes begründet. Wir bewerteten den Anfallserfolg erst nach Ausschöpfung aller therapeutischen Möglichkeiten, d.h. nach Anwendung von

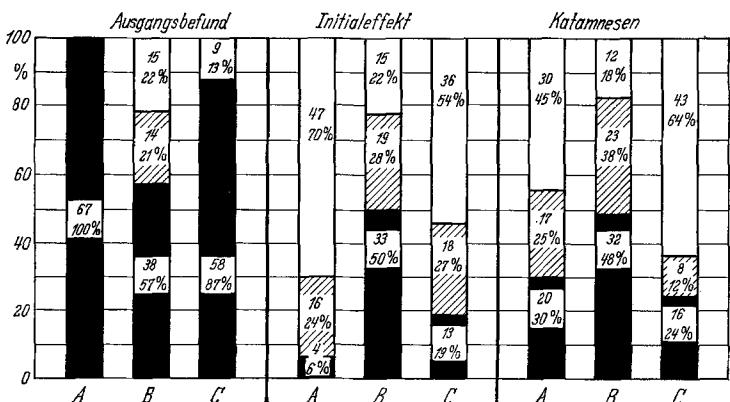


Abb. 2. Gesamtergebnisse der Steroidbehandlung bei 67 Kindern mit BNS-Krämpfen
Säule A: Anfälle Säule B: psychomotorische Entwicklung Säule C: EEG-Befunde

- — Keine Anfälle — normal — normaler und unspezifischer Befund
- ▨ — Bei Initialeffekt: Anfälle gebessert — Debilität — Spitzentypische herdförmig und generalisiert, jedoch keine Hypsarrhythmie
- — Bei Initialeffekt: Anfälle unbeeinflußt — Imbezillität und Idiotie — Hypsarrhythmie und atypische Hypsarrhythmie
- — Bei Katamnesen: Anfallsrezidive mit Erfolg behandelt — Bei Katamnesen: Anfälle unbeeinflußt oder weiter Anfälle —

Höchstdosierungen eines Medikamentes über mindestens 4 Wochen oder nach anschließender Kombination von ACTH oder Prednison bzw. Wechsel des Hormonpräparates. So erstreckte sich die Dauer einer Initialtherapie zum Teil über 10 bis 12 Wochen.

Die *Anfallskatamnesen* unserer Patienten weisen dagegen etwas schlechtere Resultate als diejenigen einiger anderer Autoren [z. B. 7, 35, 40] auf. Der Prozentsatz ungünstiger Verläufe des Anfallsleidens liegt bei 30% (20 Patienten).

Entsprechend den Angaben im Schrifttum [8, 16, 17, 22, 24, 32, 35, 40, 41] war die Rezidivneigung auch in unserem Krankengut verhältnismäßig groß ($34 = 51\%$). Bei 17 (= 25%) dieser Patienten konnte durch ein- oder mehrmalige Wiederholung der hochdosierten Hormonbehandlung eine Stabilisierung der Anfallsfreiheit erreicht werden. In 7 Fällen blieb der Erfolg der Rezidivbehandlung aus oder die Anfälle konnten nur wenig beeinflußt werden. 9 Kinder haben wir nach erneutem Auftreten von Anfällen nicht mehr mit Hormon behandelt. Wir hielten uns deshalb zu diesem Vorgehen berechtigt, weil es sich um Patienten handelte, die bereits vor Beginn der Erstbehandlung idiotisch waren und schwere organische Schäden aufwiesen. Dieser Zustand hatte sich in der anfallsfreien Phase in keiner Weise geändert.

Erwartungsgemäß zeigten sich die Anfallsrezidive um so häufiger, je länger der Nachbeobachtungszeitraum war. So rezidierten die Anfälle bei einer Katamnesendauer von 6–12 Monaten (11 Kinder) zweimal (18%), im Verlauf einer Nachbeobachtungsdauer von 1–3 Jahren (34 Patienten) fünfmal (15%) und nach drei- bis sechsjähriger Überwachung (22 Kinder) zehnmal (45%).

Die *Rückbildung der Hypsarhythmie* ging im allgemeinen dem Anfallsverlauf parallel. Eine Normalisierung des EEG-Befundes trat nach Initialbehandlung nur elfmal ein. In 20 Fällen resultierten unspezifische diffuse Störungen, fünfmal herdförmige Veränderungen. Bei 18 Patienten bildete sich zwar die Hypsarhythmie zurück, es blieben aber spezifische Befunde, die sich 15 mal herdförmig und dreimal generalisiert zeigten. Die *Auswertung der Katamnesen* ergab in 17 Fällen normale Hirnstrombilder. Bei den unspezifischen Restbefunden hatte sich die Zahl der Herdstörungen auf 11 erhöht. 15 Kinder zeigten Allgemeinveränderungen. Von 8 Patienten mit Spitzenpotentialen wurden diese sechsmal herdförmig und zweimal generalisiert nachgewiesen.

Während die therapeutischen Ergebnisse in bezug auf die Anfallsreduktion und Besserung der EEG-Befunde günstig sind, erwies sich die *psychomotorische Entwicklung*, auf das Gesamtkrankengut bezogen, als weniger erfreulich. 15 normal entwickelten Kindern bei Beginn der Behandlung standen 12 zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung gegenüber. Allerdings war die Zahl der imbezillen und idiotischen Kinder von 38 auf 32 zurückgegangen.

Nach Untersuchungen von MATTHES u. MALLMANN-MÜHLBERGER [35], die Kollektive mit und ohne Hormonbehandlung gegenüberstellten, scheint die Hormontherapie keinen wesentlichen Einfluß auf die Fortentwicklung der statischen und geistigen Leistungen zu haben. HİMMELMANN, PETERSEN u. DOOSE [40] sahen dagegen unter ähnlichen Untersuchungsbedingungen bessere Ergebnisse nach Hormonanwendung.

Wir führen erst seit 1959 eine systematische Betreuung von anfallskranken Kindern durch. Deshalb fehlen uns solche Vergleichsmöglichkeiten. Bis auf 4 Patienten, deren Anfallsleiden zur Imbezillität oder Idiotie führte, wurden alle Kinder mit Hormonen behandelt.

Der Einfluß der Hormontherapie auf die weitere statische und geistige Entwicklung läßt sich jedoch auch durch einen Vergleich von früh und spät behandelten Kindern beurteilen (Abb. 3).

Die psychomotorischen Ausgangsbefunde stellen sich eindeutig schlechter in der Gruppe der Patienten mit länger als dreimonatiger Anfallsdauer dar. Auch die Behandlungserfolge waren bei diesen Patienten ungünstiger.

Der Zeitraum von der Manifestation des Anfallsleidens bis zum Beginn der Behandlung betrug 18 mal 4–12 Monate und 17 mal länger als 1 Jahr. Bei fünf

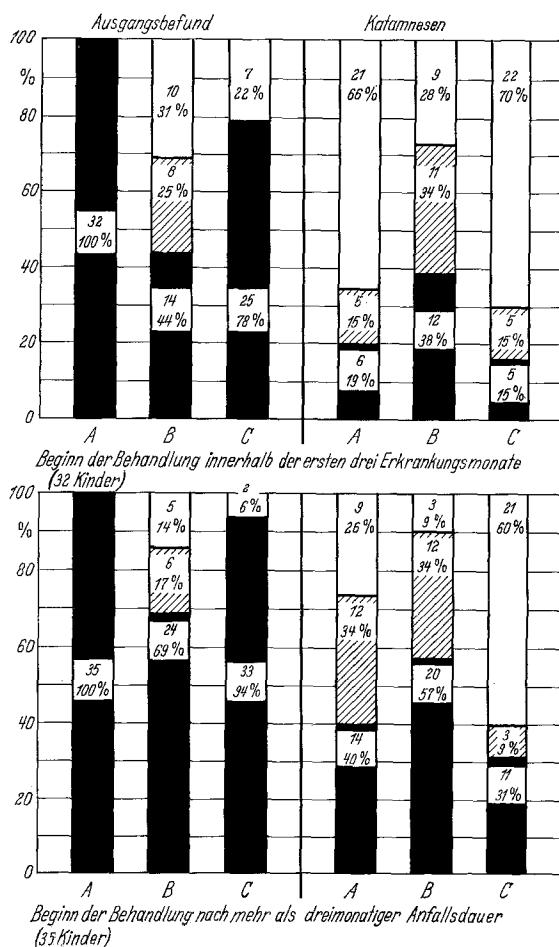


Abb. 3. Behandlungsergebnisse und Dauer der Anfälle bis zum Beginn der Behandlung (Zeichenerklärung wie Abb. 2)

Patienten wurden die BNS-Krämpfe erst nach 2 Jahren als solche erkannt und einer Behandlung zugeführt. Die BNS-Krämpfe haben demnach schwere ictogene Hirnschäden zur Folge, die um so eindrucksvoller sind, je länger die Anfälle andauern.

Durch eine früh einsetzende Hormonbehandlung bestehen andererseits größere Chancen, eine stabile Anfallsfreiheit zu erreichen (siehe auch Tab. 5). Damit können die Sekundärschäden weitgehend vermieden und die psychomotorische Entwicklung günstig beeinflußt werden. PETERSEN u. Mitarb. [40], SCHEFFNER u. DOOSE [41] sowie HELLSTRÖM u. OBERGER [22] kommen zu ähnlicher Schlußfolgerung. Andere Autoren [15–17, 19, 48] halten die Frühbehandlung für weniger bedeutsam.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß die Anfallsfrequenz mitbestimmend für den Verlauf der Erkrankung ist. Kinder mit mehr als 20 beobachteten Anfällen pro Tag hatten schlechtere Katamnesen als Patienten mit geringerer Anfallszahl.

Über die *Bedeutung des Alters bei Beginn der BNS-Krämpfe* und deren Prognose unter Hormonbehandlung sind die Meinungen in der Literatur recht unterschiedlich. Während beispielsweise FICHSSEL [17] keine Abhängigkeit des Therapieerfolges vom Alter der Patienten fand, vertreten HORSTMANN u. BITTNER [24] die Ansicht, daß eine vollständige Heilung u. a. nur dann eintritt, wenn der Krampfbeginn in einem Alter von 5 Monaten oder später liegt. HELLSTRÖM u. OBERGER [22] lassen diese Frage letztlich offen und regen zu einer Klärung dieser Zusammenhänge an.

Wir haben die Ausgangsbefunde und die Katamnesen von 48 Kindern, deren Anfälle vor Beginn des 6. Lebensmonats auftraten, zusammengefaßt und den Ergebnissen von 19 Patienten mit späterem Anfallsbeginn gegenübergestellt (Tab. 5). Die Anfallskatamnesen und EEG-Befunde unterschieden sich nicht wesentlich. Differenzen in den beiden Vergleichsgruppen zeigten sich jedoch in der psychomotorischen Entwicklung. Die Zahl der geistig normal entwickelten jüngeren Kinder ist trotz Hormonbehandlung rückläufig, sie bleibt in der älteren Gruppe gleich. Die Zahl der imbezillen und idiotischen Patienten nimmt bei den älteren Kindern in einem höheren Prozentsatz ab als im Kollektiv der jüngeren.

Es scheint also, daß die psychomotorische Entwicklung bei den älteren Kindern weniger ungünstig durch das Anfallsleiden beeinflußt wird, als in der Gruppe der 1–6 Monate alten Säuglinge. Demzufolge dürfte auch die Dauer des Anfallsleidens bis zum Beginn der Behandlung im Kollektiv der älteren Kinder weniger prognostische Bedeutung haben.

Da die *Beziehungen von Anfallsdauer und Alter* im bisherigen Schrifttum noch wenig Berücksichtigung fanden, erschien es angezeigt, dieser Frage nachzugehen. In Tab. 5 wurden Manifestationsalter der Anfälle und Intervall vom Beginn der Anfälle bis zum Einsetzen der Therapie in Relation zueinander gebracht. Um die Ergebnisse übersichtlicher zu gestalten, sind die Prozentzahlen — trotz des verhältnismäßig kleinen Zahlenmaterials — mit angegeben.

Der Vergleich der anfallsfrei gewordenen Kinder und die Besserungstendenz der EEG-Befunde fällt in allen Kollektiven eindeutig zugunsten der Frühbehandlung aus. Die Ergebnisse hinsichtlich der psychomotorischen Entwicklung weichen jedoch voneinander ab. Bei den frühbehandelten Kindern mit Anfallsbeginn unter 6 Monaten bleibt die Zahl der normal entwickelten Patienten etwa konstant. In der spätbehandelten Gruppe mit gleichem Manifestationsalter der Anfälle ergab sich eine Zunahme der psychomotorisch Retardierten. Im Kollektiv der Patienten mit späterem Anfallsbeginn zeigte sich dagegen keine Abhängigkeit der

Tabelle 5. Ausgangsbefunde und Behandlungsergebnisse, ihre Beziehung zum Alter bei Beginn der Anfälle sowie zur Dauer der Anfälle bis zum Beginn der Behandlung

| | Zahl | Ausgangsbefunde | | Anfälle | | Katastrophen | | EEG-Befunde | Hypothymie oder Idiotisch imbezial dabei | Befunde normal und unspezifische Befunde spez. Befunde herdt. u. generell. | Hypothymie herdt. u. generell. | | | |
|--|------|--|--|--|--|--|---|---|---|---|--|--|---|---|
| | | psychot. Entwicklung | EEG-Befunde | Hypothymie unspez. Befunde | keine | psychonot. Entwicklung | normal | | | | | | | |
| Beginn der Anfälle im 1. Lebenshalbjahr | 48 | 12 9 36% | 11 25%/ 23%/ 36% | 25 52%/ 10 40%/ 24%/ Monate | 41 85%/ 19 76%/ 24%/ Monate | 7 15%/ 6 24%/ 64%/ Monate | 22 46%/ 16 64%/ 12%/ Monate | 11 23%/ 3 12%/ 24%/ Monate | 15 31%/ 6 24%/ 24%/ Monate | 9 19%/ 8 32%/ 36%/ Monate | 17 46%/ 9 35%/ 8 32%/ Monate | 22 35%/ 8 35%/ 14%/ Monate | 31 65%/ 8 64%/ 16%/ Monate | 5 12%/ 4 25%/ 5 20%/ Monate |
| davon: Anfallsdauer 1-3 Monate | 25 | | | | | | | | | | | | | |
| Anfallsdauer länger als 3 Monate | 23 | 3 13%/ Monate | 5 22%/ 65%/ Monate | 15 96%/ 4%/ Monate | 22 35%/ 1 26%/ Monate | 1 6%/ 8 35%/ Monate | 6 35%/ 8 35%/ Monate | 8 35%/ 9 39%/ Monate | 9 31%/ 1 35%/ Monate | 1 8 14%/ Monate | 8 61%/ 14%/ Monate | 15 65%/ 15%/ 4%/ Monate | 1 7 7 31%/ Monate | |
| Beginn der Anfälle jenseits des 1. Lebens- halbjahrs | 19 | 3 16%/ 1 14%/ 29%/ Monate | 3 16%/ 2 14%/ 57%/ Monate | 13 68%/ 4 86%/ 14%/ Monate | 17 89%/ 6 71%/ 14%/ Monate | 2 11%/ 1 5 71%/ Monate | 8 42%/ 5 29%/ 71%/ Monate | 6 26%/ 2 29%/ 14%/ Monate | 5 16%/ 1 14%/ 14%/ Monate | 3 16%/ 1 14%/ 29%/ Monate | 6 10 6 17%/ Monate | 12 63%/ 4 86%/ 6 50%/ Monate | | |
| davon: Anfallsdauer 1-3 Monate | 7 | | | | | | | | | | | | | |
| Anfallsdauer länger als 3 Monate | 12 | 2 17%/ 8%/ Monate | 1 75%/ 9%/ Monate | 9 91%/ 9%/ Monate | 11 75%/ 1 25%/ 25%/ Monate | 1 9%/ 3 9%/ 33%/ Monate | 4 42%/ 5 42%/ 5 42%/ Monate | 5 17%/ 2 17%/ 2 17%/ Monate | 2 4 4 33%/ Monate | 4 33%/ 6 50%/ 6 50%/ Monate | 6 17%/ 2 50%/ 2 50%/ Monate | 6 12%/ 1 16%/ 1 14%/ 1 14%/ Monate | | |

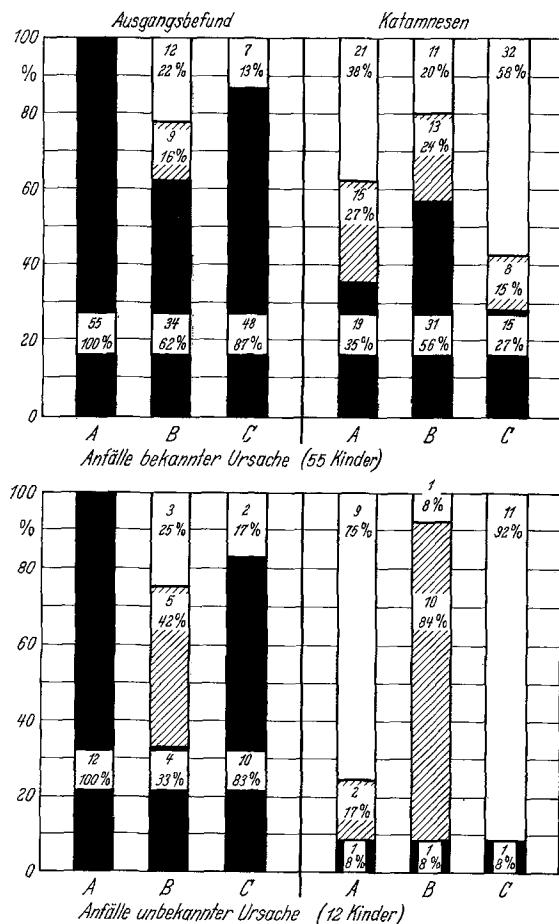


Abb. 4. Behandlungsergebnisse und Ätiologie der BNS-Krämpfe (Zeichenerklärung wie Abb. 2)

geistigen Entwicklung von der Dauer der Anfälle. Die Zahl der im bezillen und idiotischen Kinder mit langer Anfallsdauer hatte sogar abgenommen. Am unreifen Gehirn des jungen Säuglings scheint sich die ictogene Hirnschädigung demnach besonders schwer auszuwirken. Deshalb sollte die Frühbehandlung in dieser Altersgruppe unbedingt angestrebt werden.

Wir stellten uns im weiteren die Frage, welche *anamnestischen und klinischen Ausgangsbefunde* Einfluß auf die Prognose der BNS-Krämpfe haben.

Abb. 4 zeigt, daß die *Ätiologie* der Anfallsleiden eine bedeutende Rolle für deren Voraussage spielt. Die Gesamtprognose der Patienten in der Gruppe von Kindern mit Anfällen bekannter Ursache ist ungünstiger als

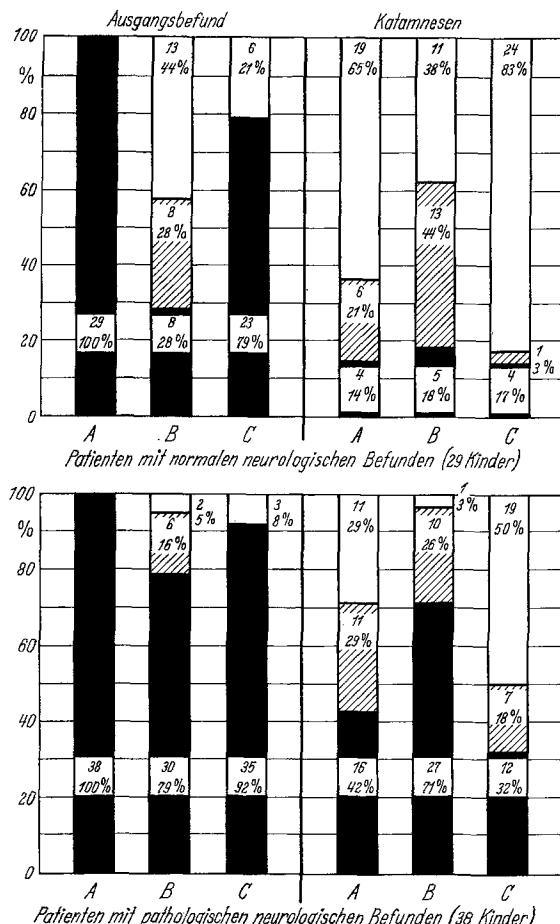


Abb. 5. Neurologische Befunde und deren Einfluß auf das Behandlungsergebnis (Zeichenerklärung wie Abb. 2)

im Vergleichskollektiv. Die Unterschiede sind statistisch signifikant. Erwartungsgemäß hatten auch Kinder mit hirnorganischen Schäden, die sich durch *neurologische* und erhebliche *röntgenologische* Befunde ausdrückten, schlechtere therapeutische Ergebnisse (Abb. 5 u. 6). MATTHES u. MALLMANN-MÜHLBERGER [35] messen den neurologischen Ausgangsbefunden dagegen keine Bedeutung frei. Im Krankengut von KÜLZ [32] ergab sich keine Korrelation der Behandlungsergebnisse zur Schwere der Röntgenbefunde, während die Feststellungen von WEINMANN [50] mit unseren Untersuchungen übereinstimmen.

Auf die Frage, wie sich die *Kombination der BNS-Krämpfe mit anderen Anfallstypen* prognostisch auswirkt, wurde im Schrifttum bisher kaum

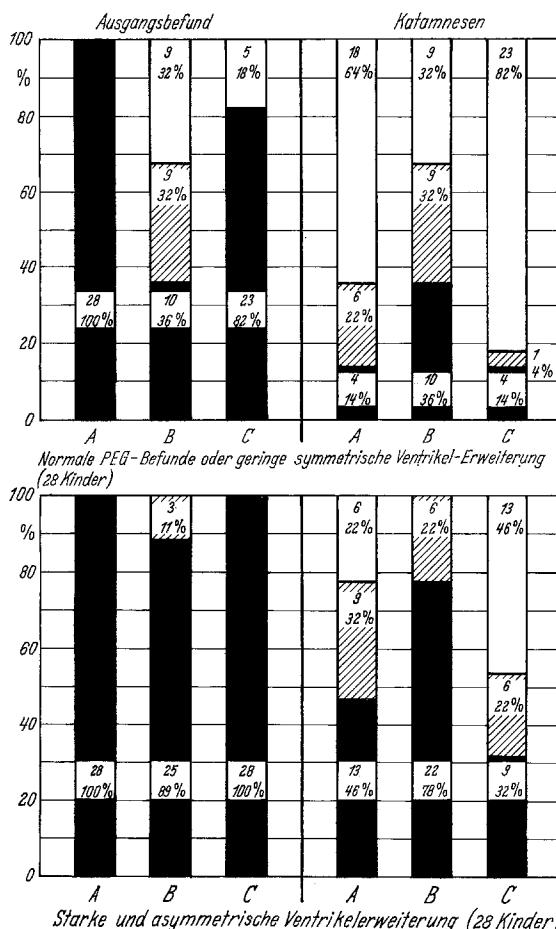


Abb. 6. Pneumencephalographische Befunde und deren Einfluß auf das Behandlungsergebnis (Zeichenerklärung wie Abb. 2)

eingegangen. Wir haben unser Krankengut deshalb unter diesem Gesichtspunkt durchgesehen und die Ergebnisse in Abb. 7 zusammengefaßt. Dabei zeigte sich, daß Kinder mit „reinen“ BNS-Krämpfen eine bessere Prognose hatten als Patienten mit weiteren Anfällen.

In der Abbildung blieb unberücksichtigt, wie die beigeordneten Anfallstypen (siehe auch Tab. 3) durch Antikonvulsiva aus der Barbiturat-, Pyrimidin-, Hydantoin- und Succinimidreihe beeinflußt werden konnten.

Bei 23 von 37 Kindern verloren sich diese Anfälle. Achtmal konnte eine Besse rung erreicht werden. Sechs Patienten hatten noch zusätzliche Anfälle in unveränderter Häufigkeit.

Nach DUMERMUTH [15, 16], sowie STOLLECKE u. PACHE [47] bilden sich die Anfälle mit „typischer Hypsarrhythmie“ besser zurück als bei

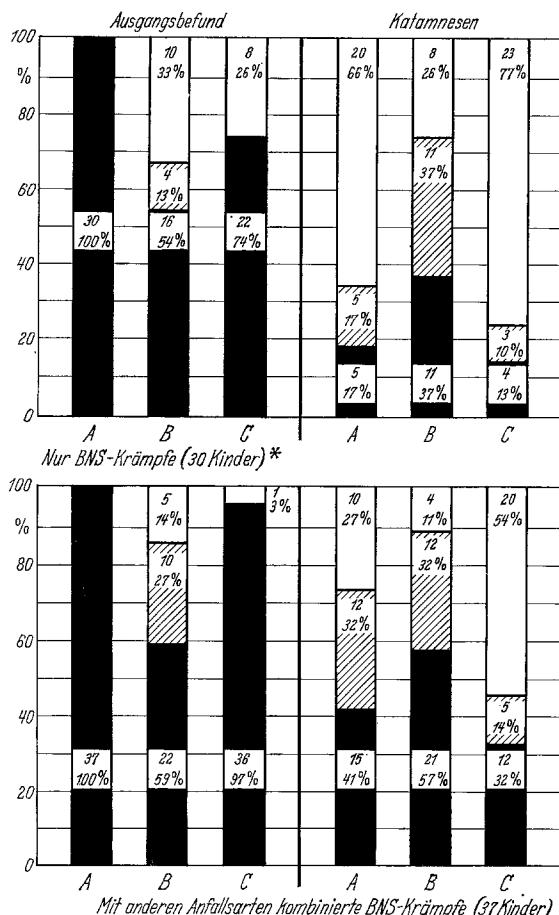


Abb. 7. Behandlungsergebnisse bei Kindern mit „reinen“ BNS-Krämpfen und Patienten, deren Pro-pulsiv petit mal mit anderen Anfallsarten kombiniert auftrat (Zeichenerklärung wie Abb. 2). * In dieser Gruppe befinden sich sechs Kinder, die Neugeborenenkrämpfe, später aber keine anderen Anfallsarten hatten

Vorliegen von anderen Formen der diffusen gemischten Krampfpotentiale. MATTHIES u. MALLMANN-MÜHLBERGER [35] konnten dagegen keine Unterschiede feststellen. Die eigenen Untersuchungen zeigten folgende Beziehungen zwischen *initialem EEG-Befund* und *Verlauf der BNS-Krämpfe*:

Anfallskatamnesen und spätere EEG-Befunde ließen keine Abhängigkeit von der Form der Hypsarrhythmie bei Therapiebeginn erkennen. Geringe Differenzen ergaben sich hinsichtlich der psychomotorischen Entwicklung. Während in der Gruppe von Patienten mit „typischer Hypsarrhythmie“ 44 % imbezill und idiotisch waren, betrug der Prozentsatz der

Kinder mit hochgradiger psychomotorischer Retardierung nach initialer „atypischer“ Hypsarrhythmie 64% und bei seitensbetonter 52%. Fast ausnahmslos gute Resultate konnten bei 9 Säuglingen erreicht werden, deren Initial-EEG keine Hypsarrhythmie aufwies. Allerdings waren alle diese Patienten einer Frühbehandlung unterzogen worden. Nur ein Kind dieser Gruppe, bei dem sich unter Steroidbehandlung eine Hypsarrhythmie entwickelte, war geistig und statisch hochgradig retardiert.

Tabelle 6. *Initialeffekte der Hormontherapie nach ACTH, Prednison bzw. kombinierter Anwendung der Hormone*

| Therapie | Zahl der Patienten | Anfälle | | | EEG-Befund | | |
|--|--------------------|-----------|-----------|--------------|-------------------------------------|---|---------------------|
| | | keine | gebessert | unbeeinflußt | normaler oder unspezifischer Befund | spezifische Befunde herdförmig oder generalisiert | noch Hypsarrhythmie |
| <i>Behandlungsergebnis</i> | | | | | | | |
| a) nach initialer ACTH-Verabfolgung | 35 | 26 74% | 3 9% | 6 17% | 19 54% | 7 20% | 9 26% |
| b) nach anschließender oder kombinierter Prednisontherapie | 9 | 27 77% | 8 23% | | 21 52% | 11 31% | 3 9% |
| a) nach initialer Prednisonverabfolgung | 32 | 16 50% | 8 25% | 8 25% | 15 47% | 6 19% | 11 34% |
| b) nach anschließender oder kombinierter ACTH-Therapie | 10 | 20 63% | 8 25% | 4 12% | 15 47% | 7 22% | 10 31% |

Obwohl wir die Hormone nicht in alternierender Reihe anwandten, schien es von Interesse, den *Initialeffekt der Therapie mit Depot-ACTH und Prednison* zu überprüfen (Tab. 6). Die Übersicht zeigt insgesamt eine Überlegenheit der ACTH-Behandlung. Sie läßt aber auch erkennen, daß die zusätzliche Prednisonanwendung nach ACTH-Versagern manchmal noch eine Wendung zum Guten bringt. Wir haben nach diesen Feststellungen unser einleitend beschriebenes therapeutisches Vorgehen dahingehend abgeändert, daß nur junge Säuglinge mir geringer Injektionsfläche NNR-Steroide oral bekommen. Zeichnet sich nach den ersten 8 bis 10 Tagen kein Erfolg ab, so wird die Behandlung auf ACTH umgestellt. Bei allen anderen Kindern erfolgt die einleitende Therapie mit Depot-ACTH. In der letzten Zeit wurde uns vom Arzneimittelwerk Dresden ein Depot-ACTH versuchsweise zur Verfügung gestellt, das 40 E in 2 ml Lösung enthält. Die Lokalreaktionen waren nach Anwendung dieses Präparates wesentlich geringer. Absceßbildungen sind nicht mehr aufgetreten.

Schlußfolgerungen

Nach dem Schrifttum der letzten Jahre [1, 5, 6, 8, 14—17, 19, 21, 22, 24, 28—30, 32, 35, 39—42, 44, 45, 47—49] sowie den eigenen Ergebnissen besteht weitgehende Übereinstimmung über die günstige Wirkung von Depot-ACTH und NNR-Steroiden auf die BNS-Krämpfe und deren elektroenzephalographisches Äquivalent. Die mögliche Wirkungsweise der Hormone wurde in einer früheren Veröffentlichung besprochen [42]. Neue Gesichtspunkte haben wir nach den klinischen Beobachtungen nicht hinzuzufügen.

In diesem Zusammenhang sei auf die unlängst erschienene Arbeit von STOLLECKE [46] verwiesen, die u. a. diesem Problem gewidmet ist.

Die vorgelegten Untersuchungen wurden vor allem unter der Fragestellung geführt, welche anamnestischen und klinischen Befunde für die Gesamtprognose der BNS-Krämpfe von Bedeutung sind und welchen Einfluß die Hormontherapie auf die psychomotorische Entwicklung der anfallskranken Kinder nehmen kann. Die Erörterung des zuletzt genannten Problems erschien nach den erheblich voneinander abweichenden Ansichten von PETERSEN, DOOSE u. HIMMELMANN [40] sowie MATTHES u. MALLMANN-MÜHLBERGER [35] von besonderem Interesse.

Unsere Ergebnisse bezüglich der *Bedeutung anamnestischer und klinischer Ausgangsbefunde für die Gesamtprognose* können wie folgt zusammengefaßt werden:

1. Anfälle bekannter Ursache haben einen allgemein ungünstigeren Verlauf als BNS-Krämpfe unbekannter oder familiärer Genese.

2. Von großer Bedeutung für die Gesamtprognose ist das Intervall vom Beginn der Anfälle bis zum Einsetzen der Therapie. Bei *Frühbehandlung*, d. h. bei Beginn der Therapie innerhalb der ersten 3 Erkrankungsmonate, wurden bessere Ergebnisse gefunden als nach länger andauernden Anfallsleiden.

3. Das Alter bei Beginn der Anfälle spielt nach unseren Untersuchungen nur insofern eine Rolle, als Kinder im 1. Lebenshalbjahr schlechtere Katamnesen hatten, wenn die Therapie später als nach dem 3. Erkrankungsmonat eingeleitet worden war. Die bekannte schwerwiegende ictogene Hirnschädigung der BNS-Krämpfe macht sich demnach besonders bei jungen Säuglingen bemerkbar. Diese Beobachtung unterstreicht den Wert der Frühbehandlung.

4. Die Behandlungsergebnisse gestalteten sich um so schlechter, je höher die Anfallsfrequenz vor Beginn der Behandlung war.

5. „Reine“ BNS-Krämpfe sprachen besser auf die Hormontherapie an, als solche, die mit anderen Anfallsarten kombiniert auftraten.

6. Schwere neurologische Ausgangsbefunde und hochgradige pneumoencephalographisch nachweisbare Substanzdefekte des Gehirns ver-

schlechtern die Prognose deutlich. Ebenso war der Verlauf bei Kindern mit seitenasymmetrischen Luftencephalogrammen ungünstiger.

7. Für den Anfallsverlauf scheint die Form der initial nachgewiesenen Hypsarrhythmie wenig Bedeutung zu haben. Etwas schlechter stellt sich die psychomotorische Entwicklung bei Kindern mit atypischer und seitensbetonter Hypsarrhythmie dar. Eindeutig besser war die Gesamtprognose bei den Patienten, deren EEG keine Hypsarrhythmie zeigte.

Die *Hormonbehandlung wirkt sich nach unseren Untersuchungen günstig auf die psychomotorische Entwicklung von Kindern mit BNS-Krämpfen aus*, wenn sie nach kurzer Anfallsdauer angewandt wird und zur Anfallsfreiheit führt.

Die Förderung der geistigen und psychischen Funktionen ist also davon abhängig, inwieweit die ictogene Hirnschädigung unter ACTH oder Steroidanwendung verhindert werden kann. Unsere Verlaufsbeobachtungen zeigen, daß sich Patienten mit normalen psychomotorischen Ausgangsbefunden auch später unauffällig entwickeln, falls die Therapie erfolgreich bleibt (siehe auch 40). Andererseits ist die Rückbildung einer psychomotorischen Retardierung nicht zu erwarten, die bereits vor Manifestation der Anfälle bestanden hat. Leider liegen derartige ungünstige Ausgangssituationen auf der Basis frühkindlicher Hirnschäden verhältnismäßig oft vor und verschlechtern somit die Gesamtprognose.

Wegen der beschriebenen Nebenwirkungen erhebt sich die Frage, ob solche schwer vorgeschiedene Kinder von der Hormonbehandlung ausgeschlossen werden sollen. Das therapeutische Risiko erscheint uns in diesen Fällen größer als der zu erwartende Erfolg. Die ohnehin herabgesetzte Infektresistenz und die Neigung zu Stoffwechselentgleisungen werden durch die lange und hochdosierte Hormonanwendung beträchtlich verstärkt.

Die Zahl der letalen Ausgänge liegt bei idiotischen Kindern mit groben neurologischen Defekten verhältnismäßig hoch. Zumindest erscheint es berechtigt, die Hormontherapie bei schwer vorgeschiedenen Kindern dann abzubrechen, wenn sich innerhalb von 14 Tagen keine Besserung zeigt. Nach unseren Erfahrungen bringt die Fortsetzung der Behandlung keine Änderung im Krankheitsverlauf. Es bleibt zu wünschen, daß sich die guten Erfahrungen von WEINMANN [51] mit der Mogadan-Anwendung bei BNS-Krämpfen bestätigen. Die Verabfolgung dieses Präparates ist kaum mit Nebenwirkungen belastet und würde unsere Erörterungen gegenstandslos machen.

Zusammenfassung

Bericht über *Verlaufsbeobachtungen bei 67 Kindern mit Blitz-Nick-Salaam-(BNS-)Krämpfen unter Hormontherapie* (Depot-ACTH und NNR-Steroide).

Bei 55 Patienten (82 %) handelte es sich um eine Epilepsie bekannter Ursache, wobei am häufigsten perinatale Hirnschäden vorlagen. Ein

großer Teil der Patienten ($38 = 56\%$) hatte neurologische Ausfallserscheinungen. Bei 27% lagen spastische Paresen vor. 15 Kinder (22%) zeigten bei Beginn der Behandlung eine normale statische und geistige Entwicklung, 14 (21%) waren debil, 38 (57%) imbezill und idiotisch. 43 Patienten (64%) hatten neben BNS-Krämpfen noch Anfälle anderer Art, vorwiegend große und fokale Anfallstypen. Das elektroenzephalographische Äquivalent der BNS-Krämpfe, die Hypsarrhythmie, wurde vor Einleitung der Therapie in 58 Fällen (87%) gesehen. 9 (13%) Kinder hatten unspezifische Befunde im EEG.

Nach Abschluß der Erstbehandlung waren 47 Kinder (70%) anfallsfrei, 16 (24%) gebessert, 4 (6%) blieben unbeeinflußt. Die Zahl der imbezillen und idiotischen Kinder reduzierte sich auf 33 (50%); 19 (28%) zeigten eine Debilität. Psychomotorisch unauffällige Patienten entwickelten sich fast ausnahmslos weiter normal. Im Hirnstrombild konnten in 36 Fällen (54%) normale oder unspezifische Befunde erhoben werden. Bei 18 Patienten (27%) waren noch Spitzenpotentiale — meist herdförmig — nachweisbar. In 13 Fällen (19%) bestand die Hypsarrhythmie unverändert.

In der Nachbeobachtungsperiode blieben nur 30 (43%) der Kranken anfallsfrei. Bei 17 (25%) konnten Rezidive mit Erfolg behandelt werden. Bei den restlichen 20 (30%) blieb die Rezidivtherapie ohne Erfolg oder es bestanden weiter Anfälle. 12 Patienten (18%) waren psychomotorisch normal entwickelt, 23 (34%) debil, 32 (48%) imbezill und idiotisch. Im EEG zeigten 43 Kinder (64%) normale und unspezifische Befunde, 8 (12%) herdförmige oder generalisierte Spitzenpotentiale. In 16 Fällen (24%) bestand noch eine Hypsarrhythmie. Kinder mit Anfallsleiden bekannter Ursache und grobneurologischen sowie abnormen röntgenologischen Abweichungen sprachen schlechter auf die Behandlung an als solche mit idiopathischen Anfällen oder normalen sowie geringen neurologischen Befunden. Die Kombination mit anderen Anfallsarten führte ebenfalls zu einer Verschlechterung der Gesamtprognose. Die Behandlungsergebnisse gestalteten sich um so besser, je früher die Therapie eingeleitet wurde. Besonders bedeutungsvoll erwies sich die Frühbehandlung für die weitere psychomotorische Entwicklung der Patienten.

Literatur

- [1] ALLEN, R. J.: An evaluation of steroid-treatment in hypsarrhythmia. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 147 (1961).
- [2] BAMBERGER, PH., u. A. MATTHES: Anfälle im Kindesalter. Basel u. New York: S. Karger 1959.
- [3] BARANDUM, S.: Die Gammaglobulintherapie. Basel: Karger 1962.
- [4] BERNARD, R., J. MANASSERO, H. GASTAUT et A. ROGER: La dysrhythmie majeure ou syndrome des spasmes en flexion. *Ann. Pédiat.* **34**, 323 (1958).
- [5] BOWER, B. D., and P. M. JEAVONS: The effect of corticotropin and prednisolone on infantile spasms with mental retardation. *Arch. Dis. Childh.* **36**, 23 (1961).

- [6] CHRISTIAENS, L. G. FONTAINE, J. RATEL et P. DEHAENE: Traitement des spasmes en flexion (hypsarhythmia) de nourrisson. *Pédiatrie* **15**, 87 (1960).
- [7] DEGEN, R.: Klinische und elektroenzephalographische Befunde bei Blitz-Nick-Salaam-Krämpfen. *Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.)* **14**, 326 (1962).
- [8] — Über Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe und ihre ACTH-Behandlung. *Z. Kinderheilk.* **87**, 547 (1963).
- [9] DOOSE, H.: Das akinetische Petit mal. I. Mitteilung. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **205**, 625 (1964).
- [10] — Das akinetische Petit mal. II. Mitteilung. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **205**, 637 (1964).
- [11] — Zur Nosologie der Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **206**, 28 (1964).
- [12] — Die Altersgebundenheit pathologischer EEG-Potentiale am Beispiel des kindlichen Petit mal. *Nervenarzt* **35**, 72 (1964).
- [13] DREYER, R.: Die Differentialdiagnose des kleinen epileptischen Anfalls. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **30**, 289 (1962).
- [14] DUFRESNE, J. J., et F. MARTIN: Le traitement par l'ACTH de la maladie des spasmes en flexion de première enfance. *Rev. méd. Suisse rom.* **79**, 538 (1959).
- [15] DUMERMUTH, G.: Über Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe und ihre Behandlung mit ACTH und Hydrocortison. *Helv. paediat. Acta* **14**, 250 (1959).
- [16] — Über das Syndrom der Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe und seine Behandlung mit ACTH und Hydrocortison. *Helv. paediat. Acta* **16**, 244 (1961).
- [17] FRCHSEL, H.: Möglichkeiten und Grenzen in der Behandlung der BNS-Krämpfe. *Mschhr. Kinderheilk.* **113**, 583 (1965).
- [18] FINCK, P. A.: Cortisone overdosage in rheumatoid arthritis. *Arch. Path.* **60**, 374 (1955).
- [19] FUKUYAMA, Y., M. NEGHATE, M. ARIMA, and Y. OKADA: ACTH-therapy in flexor spasms in infancy. *Paediat. Univ. Tokyo* **4**, 471 (1961).
- [20] GIBBS, E. L., M. M. FLEMING, and F. A. GIBBS: Diagnosis and prognosis of hypsarhythmia and infantile spasms. *Pediatrics* **13**, 66 (1954).
- [21] HANECKE, K.: Über die Behandlung der Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe mit ACTH. *Kinderärztl. Prax.* **29**, 471 (1961).
- [22] HELLSTRÖM, B., and E. OBERGER: ACTH and corticosteroid treatment of infantile spasms with hypsarhythmia. *Acta paediat. scand.* **54**, 180 (1965).
- [23] HESS, R., u. TH. NEUHAUS: Das Elektroenzephalogramm bei Blitz-Nick-Salaam-Krämpfen und bei anderen Anfallsformen im Kindesalter. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **37**, 189 (1952).
- [24] HORSTMANN, W., u. D. BITTNER: Die Behandlung der Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe mit ACTH und Glucocorticoiden. *Helv. paediat. Acta* **19**, 610 (1964).
- [25] JANSSEN, W.: Arteriopathia calcificans infantum und Corticosteroidtherapie. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **104**, 182 (1963).
- [26] JANZ, D., u. A. MATTHES: Die Propulsiv-Petit-Mal-Epilepsie, Klinik u. Verlauf der sog. Blitz-Nick- u. Salaamkrämpfe. Basel u. New York: S. Karger 1955.
- [27] KELLAWAY, P.: Myoclonic phenomena in infants. *Elektroenceph. clin. Neurophysiol.* **4**, 243 (1952).
- [28] KROERBOE, E., u. K. DAMGAARD: Infantile Spasmer med hypsarhythmia behandlet med Prednison. *Ugeskr. Laeg.* **122**, 319 (1960).
- [29] KLEIN, R., and S. LIVINGSTONE: The effect of adrenocorticotropin hormone in epilepsy. *J. Pediat.* **37**, 733 (1950).
- [30] KOCH, F., u. A. GRÜTZNER: Zur ACTH-Behandlung der Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe des Säuglings. *Münch. med. Wschr.* **102**, 36 (1960).
- [31] KOSSEL, A.: Interstitielle plasmazelluläre Pneumonie beim älteren Kind als Folge langdauernder Corticosteroidbehandlung. *Dtsch. med. Wschr.* **87**, 1133 (1962).

- [32] KÜLZ, J.: Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe und Hormontherapie. Vortrag auf dem Nationalkongreß rumän. Kinderärzte in Bukarest 1965.
- [33] — Klinische und hirnelektrische Beobachtungen unter Therapie mit ACTH in hohen Dosen bei Blitz-Nick-Salaam-Krämpfen. Nervenarzt **35**, 65 (1964).
- [34] LENNOX, W. G., and J. P. DAVIS: Clinical correlates of the fast and slow spike-wave elektroenzephalogramm. Pediatrics **5**, 626 (1950).
- [35] MATTHES, A., u. E. MALLMANN-MÜHLBERGER: Die Propulsiv-Petit-Mal-Epilepsie und ihre Behandlung mit Hormonen. Dtsch. med. Wschr. **88**, 426 (1963).
- [36] METRAKOS, K., and J. D. METRAKOS: Is the centrencephalic EEG inherited as a dominant? Elektroenceph. clin. Neurophysiol. **13**, 289 (1961).
- [37] PACHE, H. D.: Die Klinik der Epilepsie im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **110**, 84 (1962).
- [38] — Die Klinik der kindlichen Anfallsleiden. Mschr. Kinderheilk. **102**, 42 (1954).
- [39] PAULL, L., R. O'NEIL, M. YBANEZ, and S. LIVINGSTONE: Minor motor epilepsy. Treatment with corticotropin (ACTH) and steroid-therapy. J. Amer. med. Ass. **174**, 1408 (1960).
- [40] PETERSEN, C. E., H. DOOSE u. G. HIMMELMANN: Die psychomotorische Entwicklung von Kindern mit Blitz-Nick-Salaam-Krämpfen mit und ohne Hormonbehandlung. Med. Welt **37**, 1947 (1964).
- [41] SCHEFFNER, A., u. H. DOOSE: Zur Hormonbehandlung bösartiger Petit-mal-Formen. Med. Welt **37**, 1872 (1961).
- [42] SCHMIDT, G.: Die Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe und ihre Prognose nach Hormonbehandlung. Mschr. Kinderheilk. **112**, 6 (1964).
- [43] SCHÖNGUT, L., L. TURAI, E. CSERHÁTI u. J. HUTTNER: Über einige Probleme der chronischen Corticosteroidbehandlung. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **5**, 423 (1963).
- [44] SOREL, L., et A. DUSAUCY-BAULOYE: A propos de 21 cas d'hypsarhythmia de Gibbs. Son traitement spectaculaire par le ACTH. Acta neurol. belg. **58**, 130 (1958).
- [45] STAMPS, F. W., E. L. GIBBS, J. A. ROSENTHAL, and F. A. GIBBS: Treatment of hypsarhythmia with ACTH. J. Amer. med. Ass. **171**, 408 (1959).
- [46] STOLLECKE, H.: Der Einfluß einer protrahierten ACTH-Gabe auf die Steroid-ausscheidung des Säuglings, untersucht am Modell der Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe. Z. Kinderheilk. **92**, 113 (1965).
- [47] —, u. H. D. PACHE: Die Behandlung von BNS-Krämpfen mit ACTH. Mschr. Kinderheilk. **110**, 105 (1962).
- [48] TROJABORG, W., and P. PLUM: Treatment of hypsarhythmia with ACTH. Acta paediat. (Uppsala) **49**, 572 (1960).
- [49] VALLAT, J. V., et J. M. LEPESTIT: Encephalopathies de la première enfance avec hypsarhythmia ou avec „dysrhythmie rapide d'allure paroxystique“. Etude électroclinique et thérapeutique (A.C.T.H.-retard.). Rev. neurol. **101**, 708 (1959).
- [50] WEINMANN, H.: Pneumencephalographische Befunde bei malignen Kleinkinderkrämpfen. Mschr. Kinderheilk. **110**, 119 (1962).
- [51] — Behandlung von Blitz-Nick-Salaam-Krämpfen mit Mogadan „Roche“. Münch. med. Wschr. **108**, 727 (1966).
- [52] ZELLWEGER, H.: Krämpfe im Kindesalter. I. Teil. Helv. paediat. Acta, Suppl. **5** (1948).