

Über einige Probleme der chronischen Corticosteroidbehandlung

Von

L. SCHÖNGUT, L. TURAI, E. CSERHÁTI und I. HÜTTNER

I. Kinderklinik und II. Institut für Pathologische Anatomie der Medizinischen Universität, Budapest
(Eingegangen am 10 Juni, 1964)

Zur Behandlung verschiedener Erkrankungen kommt die chronische Cortisontherapie in den letzten Jahren ständig häufiger zur Anwendung. Zu den bereits bekannten und auch unsererseits zusammengefaßten Komplikationen und Problemen [47] gesellen sich immer wieder neue, von denen wir hier nur einige — hauptsächlich speziell pädiatrische — behandeln wollen.

Die *Hemmung des Längenwachstums* ist eine charakteristisch pädiatrische Nebenwirkung der Corticosteroide. Die diesbezüglichen Angaben sind neueren Datums und nicht ganz eindeutig. Erschwert wird die Beurteilung der Frage dadurch, daß wir mit Corticosteroiden gerade diejenigen Erkrankungen behandeln, die einen langwierigen Krankenhausaufenthalt beanspruchen, d. h. Krankheiten, die infolge unspezifischer Faktoren an und für sich Wachstumshemmung verursachen können [59, 51]. Das Zurückbleiben im Wachstum zeigt im allgemeinen dennoch kein wesentliches Ausmaß, weil die Kinder in der Remissionsphase ihrer Erkrankung den Ausfall durch stärkeres Wachstum wieder einholen [14]. Sofern aber

diese Kranken auch in der Remission mit Cortison behandelt werden, bleibt dieser Prozeß aus [1, 14, 17, 39, 54].

FANCONI [15] teilte den Fall eines ekzematösen Säuglings mit, der ein halbes Jahr lang von seiner Mutter täglich zweimal von Kopf bis Fuß mit 1%iger Hydrocortisonsalbe bestrichen wurde. In dieser Zeit hat der Säugling weder an Gewicht noch an Länge zugenommen, nach Einstellung der Behandlung aber kamen Gewichtszunahme und Wachstum normalerweise in Gang.

Nach HILL [22] holen die Kinder den Ausfall in der steroidfreien Periode wieder ein, und er meint, ein wesentliches Ausbleiben im Längenwachstum könne nur durch mehrjährige Behandlung entstehen. Der von REINBERG [45] beschriebene Fall eines 13jährigen Mädchens bestätigt, daß die wachstumshemmende Wirkung der langwierigen Cortisonbehandlung nicht immer reversibel ist; bei diesem Kind gelang es nach vierjähriger Cortisonbehandlung weder durch Einstellung der Therapie noch mit anabolischen Steroiden das Längenwachstum in Gang zu bringen.

Heute wissen wir noch nicht sicher, welche Corticoidmenge Wachstumshemmung herbeiführt. Einige Autoren [14, 39, 54] beobachteten nennenswertes Zurückbleiben nach chronischer Behandlung mit 5–6 mg Prednisolon je m² Körperoberfläche und Tag, nach Wahrnehmung anderer [50] soll selbst nach dauerhafter Verabreichung von 7 mg je m² Körperoberfläche und Tag ein zufriedenstellendes Wachstum zustande kommen. Die verschiedenen Corticoide wirken übrigens in dieser Beziehung nicht gleichartig. Während beispielsweise Prednisolon in anderer Hinsicht 5mal stärker wirkt als Cortison, hemmt es das Wachstum 10mal stärker [13, 54]. Proportional zum Prednisoloneffekt verhält sich die Hemmungswirkung von β -Methazon, Triamcinolon und Flu-Prednisolon [13, 54]. Der Ausfall im Wachstum ist zweifellos ein Zeichen der Cortisonüberdosierung und lenkt die Aufmerksamkeit darauf, daß die Dosis gesenkt werden sollte [50].

Die wachstumshemmende Wirkung der Corticoide wird darauf zurückgeführt, daß sie mit den Stoffwechselprozessen des Organismus interferieren, den Eiweißanabolismus wahrscheinlich hemmen, die Chondrogenese und Ossifikation schädigen bzw. die Androgenproduktion drosseln [45].

Diese Wirkungen der Glykocorticoide vermögen wir zum Teil mit anabolischen Steroiden abzuwehren [18] und die negative Eiweißbilanz positiv zu gestalten. Diese Behandlung ist mit dem großen Nachteil verknüpft, daß der das Längenwachstum stimu-

lierende Effekt hinter der die Knochenreifung steigernden Wirkung zurückbleibt, so daß sich die Knochenwachstumszonen möglicherweise vorzeitig schließen [30]. Einige neuere Androgen derivative werden das Wachstum vielleicht schon besser stimulieren als die Knochenreifung [14, 44], doch werden diese Mittel noch erprobt, und die Beobachtungszeit ist noch zu kurz, um endgültig Stellung nehmen zu können.

In unserer Klinik geben wir den chronisch mit Cortison behandelten Kindern regelmäßig anabolische Steroide. In bezug auf die Menge halten wir uns an die PRADERSche Regel, d. h. wir verabreichen intramuskulär 1 mg/kg/Monat bzw. peroral das Anderthalbfache dieser Menge.

In der Praxis ist es nicht leicht, die gemeinsame Wirkung der vier Faktoren — der Grundkrankheit, Corticoidtherapie, anabolischen Therapie und Hospitalisation — auf das Wachstum voneinander zu trennen [12].

Im Alter von 14 1/2 Jahren nahmen wir ein 144 cm großes, seit dem 3. Jahr asthmatisches Mädchen mit 47 kg Gewicht auf, dessen Zustand sich seit 2 Jahren verschlechtert hatte und das seither Prednisolon bekam. Nach Angaben der Eltern hatte das Kind in den letzten 2 Jahren im Verlauf intermittierender Kuren eine Gesamtmenge von 4–4,5 g eingenommen. Bei jedem Anfall bekam das Mädchen auch eine Nortestosteronpropionat-Injektion zu 25 mg, aber außerdem hatte es noch eine nicht bestimmbar Menge Tabletten genommen. In diesen 2 Jahren traten etwa 60 Anfälle auf. Bei der ersten Aufnahme entsprachen die Ossifikationskerne denen von 18jährigen, und natürlich ist das Kind auch seither nicht gewachsen.

Vor 5 Jahren bedeutete es noch ein großes Problem, was in dem Falle zu tun sei, wenn bei dem unter Cortisonbehandlung stehenden Kind eine *Infektionskrankheit* auftritt. Soll die Behandlung unterbrochen, die Dosis gesenkt, unverändert gelassen oder erhöht werden? Heute wird einhellig die Meinung vertreten, daß die Cortisondosis unverändert bleiben oder — wenn sich der Zustand des Kindes verschlimmert — erhöht werden soll.

Umstritten ist noch immer die Frage, ob die Varizellen mitunter deshalb eine so schwere Form annehmen, weil das Kind unter langwieriger Cortisonbehandlung steht, oder ob jene Krankheit (z. B. die Leukämie) für den schweren Verlauf verantwortlich sei, deretwegen das Kind gerade mit Cortison behandelt wird [10, 21, 32, 55]. Unsere bisherigen eigenen Erfahrungen sind günstig. Bei 8 Kindern, die wegen Febris rheumatica einige Wochen lang Cortison bekamen, nahmen die Varizellen den üblichen Verlauf; unter 11 anderen Kindern, die 3 Monate bis zu mehreren Jahren mit Cortison behandelt wurden, sahen wir schwere, hämorrhagische Varizellen nur in einem Fall (Leukämie).

Bei den lange Zeit hindurch mit Steroiden behandelten Kindern ist sowohl die Senkung des Gammaglobulinspiegels als auch die Hemmung der Antikörperbildung anzunehmen, weshalb BARANDUM [2] empfiehlt, bei Infektionsgefahr 1 ml Gammaglobulin je kg Körpergewicht zu verabfolgen. An unserer Klinik gehen wir seit Jahren — wenn auch mit einer etwas

geringeren Gammaglobulinmenge — nach diesem Verfahren vor, ja den im schlechten Zustand befindlichen cortisonbehandelten Kindern geben wir in Intervallen von 1 ½—2 Monaten unbedingt Gammaglobulin.

*

Schutzimpfungen nehmen wir während und nach der Cortisonbehandlung solange nicht vor, als die latente Nebennierenrindeninsuffizienz besteht oder vorhanden sein kann. Droht die Gefahr einer Epidemie, müssen wir diese Kinder als solche ansehen, die an Antikörpermangel leiden [2]. Werden diese Kinder gegen Pocken geimpft oder womöglich revakziniert, so geben wir spätestens 24 Stunden nach der Impfung 1 ml/kg Hyperimmungammaglobulin oder in Ermangelung dessen normales Gammaglobulin. Mit diesem Eingriff wird die Bildung der neutralisierenden Antikörper nicht eingeschränkt, dagegen die Zahl und Schwere der etwaigen Komplikationen, vor allem aber die Entwicklung der bedrohlichen Vakzine-Gangrän, wesentlich verringert bzw. verhindert [2].

*

Hinsichtlich der *Operationskomplikationen* bei den lange mit Cortison behandelten Patienten gehen die Meinungen auseinander. Einige Autoren [28] beobachteten bei ihren an Colitis ulcerosa leidenden Kranken nach der Colektomie häufig Wundinfektion, Darmperforation und Geschwürsblutungen. Andere [7] sahen bei cortisonbehandelten Kindern diffuse Blutungen nach der Tonsillektomie. Im

Tierversuch wurde festgestellt [60], daß nach langdauernder Cortisonvorbereitung im Anschluß an Darmoperationen Komplikationen lediglich in denjenigen Fällen auftraten, in denen die Darmnähte unvollkommen waren.

An unserer Klinik haben wir in den letzten Jahren 7 chirurgische Eingriffe während langdauernder chronischer Cortisonbehandlung ausgeführt (3 Splenektomien, 1 Tonsillektomie, 1 Ileus + Appendicitis, 1 Laparotomie und 1 plastische Operation beim Adrenogenitalsyndrom).

Bei einem Fall hatten wir nicht genügend nachgeprüft, ob das Kind vor der Splenektomie die erhöhte Prednisolondosis bekam, ja am Morgen der Operation war ihm sogar die übliche orale Prednisolondosis nicht gegeben worden. Dieses 8jährige Mädchen gelangte postoperativ in schweren Schockzustand, der nur durch eine hohe intravenöse Prednisolondosis behoben werden konnte.

Ein anderes 7jähriges Mädchen war wegen Dermatomyositis seit 3 Jahren mit Prednisolon behandelt worden. Wir übernahmen es mit Appendicitisverdacht von einer anderen Anstalt. Bei der Operation fanden wir subakute Appendicitis und Strangulation am Dünndarm. Am 10. Tage nach der Operation traten sterkorale Peritonitis und profuse, unstillbare Blutungen auf. Die Obduktion ergab eine Perforationsöffnung am Ileum von der Größe eines farbigen Stecknadelkopfes und ein mächtiges Hämatom an der Bauchwand.

Wenn ein chirurgischer Eingriff am cortisonbehandelten Kind unvermeidlich ist, so muß die übliche Dosis erhöht werden; diese erhöhte Dosis soll das Kind in den Tagen vor dem Eingriff sowie prä-, inter- und post-

operativ bekommen. Während der Operation soll ein i. v. einspritzbares Steroidpräparat bereitstehen.

Es ergibt sich die Frage, wie lange die Möglichkeit besteht, daß nach der Cortisonbehandlung die vorhandene latente *Nebennierenrindeninsuffizienz* von einem operativen Eingriff, Trauma oder einer akuten Infektion zu einer akuten, schweren oder lebensbedrohenden Insuffizienz gestaltet wird. In Ermanglung von geeigneten, rasch durchführbaren und vor allem zuverlässigen Untersuchungsverfahren zur Feststellung der Nebennierenrindenfunktion und Hypophysenreserve vermag man diese Frage — so glauben wir — einstweilen noch nicht definitiv zu beantworten.

Die Mayo-Klinik steht auf dem Standpunkt, jeder Patient, dem vor der Operation innerhalb eines Jahres täglich ein 25 mg Cortison entsprechendes Cortisonpräparat verabreicht wurde, müsse mindestens eine Woche hindurch in der Zeit der Operation Cortison oder ein Cortisonderivat bekommen. Diese Dosis gilt für erwachsene Kranke. Die Cortisonmenge, das Dosierungsverfahren usw. hängen von der Schwere der Operation ab [38]. Wir schätzen die Zeitspanne, in der nach Cortisonbehandlung latente *Nebennierenrindeninsuffizienz* vorliegen kann, auf etwa 9 Monate, doch berücksichtigen wir natürlich in jedem Fall gesondert einerseits die in der Vergangenheit angewendete Cortisondosis sowie die Behandlungsdauer und andererseits die Schwere des chirurgischen Eingriffs, des Traumas oder der Infektion.

Hier sei bemerkt, daß wir angesichts der damit verknüpften Gefahren Nebennierenrindenfunktionsuntersuchungen mit ACTH nicht mehr ausführen. Ebenso wenig versuchen wir, die iatrogene Erschöpfung der Nebennierenrinde mit ACTH abzuwehren; praktisch benutzen wir ACTH nur noch bei der einleitenden Behandlung des Nephrose-Syndroms und der sog. idiopathischen Hypoglykämie im Säuglingsalter.

Die *iatrogene Erschöpfung der Nebennierenrinde* und die damit zusammenhängenden Entwöhnungskomplikationen versuchen wir durch außerordentlich langsame und allmähliche Senkung der Dosis des Cortisonderivates zu vermeiden. In der Entwöhnungsphase erhöhen wir die Dosis der anabolischen Steroide, nötigenfalls geben wir Tranquillantien — besonders bewährt hat sich zu diesem Zweck Methyl-pentanol —, außerdem bemühen wir uns, das Kind bei den sich aus der Beendigung der Cortisonabhängigkeit ergebenden Schwierigkeiten auch psychisch zu unterstützen.

Im Entwöhnungsstadium von den Corticosteroiden treten dieselben Schwierigkeiten wie bei den Erwachsenen auf. Es gibt aber auch zwei spezielle pädiatrische Komplikationen: den *Pseudo-Tumor cerebri* und die interstitielle plasmazellige Pneumonie.

Seit einigen Jahren erscheinen mehr und mehr Mitteilungen, laut welchen im Anschluß an langdauernde Steroidbehandlung nach Senkung oder Weglassen der Arzneydosis in Begleitung von Kopfschmerzen, Erbrechen, Meningismus, Somnolenz eine kurze Zeit

anhaltender, von Konvulsionen unterbrochener semikomatöser Zustand in Erscheinung tritt. Im Augenhintergrund sieht man Stauungspapillen, gegebenenfalls Blutungen, der Liquor entleert sich mit stärkerem Druck, hat aber eine normale Zusammensetzung, und die Pneumoencephalographie zeigt keine krankhaften Veränderungen. Das in der Anamnese enthaltene Steroid ist meistens Triamcinolon, doch kommen auch alle anderen Glykocorticoide vor. Die behandelten Grundkrankheiten waren unterschiedlicher Natur, bei sämtlichen Kranken handelte es sich jedoch um Kinder. Wurden sie bei Verdacht auf Tumor cerebri nicht operiert und kehrte man zur höheren Steroiddosis zurück, so genasen die Patienten [4, 5, 6, 9, 28, 46, 52, 36]. Die genaue pathologische Deutung fehlt noch: als eine Möglichkeit dachte man in den nephrotischen Fällen an ein durch Hyperaldosteronismus bedingtes Gehirnödem [3], aber auch eine nach Senkung der Cortison dosis auftretende relative Glykocorticoidinsuffizienz [46], ja selbst die Möglichkeit einer reaktiven Vitamin A-Hypervitaminose [11] wurde in Betracht gezogen.

Wir versuchten, der Lösung des Problems experimentell näherzukommen [48], indem wir Ratten 10 Tage hindurch täglich 5 mg Hydrocortison sc. injizierten. Als Kontrollgruppen dienten einerseits unbehandelte und andererseits adrenaletomierte Tiere. Am 12. Tage wurden sämtliche drei Tiergruppen bei nüchternem Magen mit Wasser belastet, was die adrenaletomierten Tiere am schlechtesten

vertrugen. Sie wurden kachektisch, apathisch und gingen, nachdem zeitweise Konvulsionsperioden aufgetreten waren, rasch zugrunde. Von den unbehandelten Kontrolltieren wurde die Belastung gut toleriert, während das Verhalten der mit Hydrocortison vorbehandelten Tiere im großen und ganzen zwischen dem der beiden anderen Gruppen lag. Die histologische Untersuchung des Gehirns der in der Konvulsions-Apathiephase eingegangenen Tiere ergab Anzeichen einer Vermehrung der intra- und extrazellulären Flüssigkeit. Das Resultat der Versuche stützt die Auffassung von der kausalen Rolle der Nebennierenrindenerschöpfung.

Fraglich ist, ob die Glykocorticoid- oder die Mineralocorticoidinsuffizienz im Vordergrund steht. In der Nebennierenrinde der hydrocortisonbehandelten Tiere war neben hochgradiger Atrophie der Zona fasciculata auch die der Zona glomerulosa nachweisbar. Wie die Kernvariationsuntersuchung zeigte, war bei den Kontrolltieren auch das durchschnittliche Kernvolumen in der Zona glomerulosa kleiner. In vorangegangenen Versuchen hatten unsere Mitarbeiter eine enge Parallelität zwischen dem durchschnittlichen Kernvolumen der Zona glomerulosa und der Aldosteronproduktion *in vitro* von Nebennierenscheibchen festgestellt [41].

PURJESZ und Mitarbeiter vermochten in früheren Untersuchungen nachzuweisen, daß die Aldosteronerzeugung unter Wirkung der sich unter physiologischen Bedingungen hinziehenden Wasserbelastung bei

Mensch und Tier zunimmt [42, 43]. Nach ihrer Ansicht hat die Erscheinung regulatorischen Charakter: dadurch wird die Hyperhydratation der Zellen abgewehrt. Bei der mit Hydrocortison ausgelösten Nebennierenrindeninsuffizienz hat es den Anschein als ob die Hyperhydratation der Gehirnzellen gerade durch die Verringerung oder den Ausfall dieser Aldosteronwirkung verursacht würde, d. h. die beschriebene Apathie-Konvulsionsphase bei den Tieren und das Pseudotumor cerebri-Syndrom bei den Kindern möglicherweise dadurch zustande gebracht werden.

*

Eine spezielle juvenile Komplikation der chronischen Cortisontherapie ist auch die nach dem Alter von 3 Monaten auftretende *interstitielle plasmazellige Pneumonie*. Bei KOSSELS 13 Fällen [31] variierte das Alter der Kinder zwischen 9 Monaten und 12 Jahren. Dem Auftreten der Pneumonie war eine 2—3 Monate währende Cortisonbehandlung vorangegangen, und sie trat nach Senkung der Cortison dosis oder nach Absetzen der Behandlung in Erscheinung. Derartige Veränderungen hat man zwar ausnahmsweise bei älteren Kindern und Erwachsenen auch ohne vorherige Cortisonbehandlung beobachtet, doch handelte es sich stets um kachektische Kranke, die in schwerem Zustand waren und an Gammaglobulinmangel litten [20, 56]. Die zuvor erwähnten Kinder befanden sich jedoch in gutem Zustand, und ihre Cortisonbehandlung war gerade wegen Bes-

serung der Grundkrankheit eingeschränkt bzw. beendet worden. Interessanterweise ist es tierexperimentell zuerst bei den mittels Cortisonbehandlung vorbereiteten frisch geworfenen Ratten gelungen, Pneumozystose hervorzurufen [37, 57, 58].

Die Prognose der nach Cortisonentwöhnung auftretenden plasmazelligen interstitiellen Pneumonie ist sehr ungünstig. Sie wird mit hohen Dosen von Cortison behandelt.

Im eigenen Krankenmaterial kam diese Pneumonieform nicht vor, dagegen sind von den 1957—1963 im üblichen Alter an interstitieller plasmazelliger Pneumonie verstorbenen 7 Säuglingen 3 in den ersten 10 Tagen wegen Rh-Inkompatibilität mit Prednisolon behandelt worden [48].

In der Münchner Kinderklinik [19], wo man ebenfalls weder klinisch noch anlässlich pathologisch-anatomischer Untersuchungen eine derartige interstitielle Pneumonie beobachtet hat, wurden Komplementbindungsuntersuchungen bei lange mit Cortison behandelten Kindern vorgenommen, und bei 5 Kindern fiel die Reaktion zwischen dem 30. und 90. Tage positiv aus. Es scheint somit, daß die langdauernde Cortisonbehandlung bei manchen Kindern das Anhaften und die Aktivierung von *Pneumocystis carinii* nur begünstigt, ohne klinische Symptome auszulösen. Sofern diese Ergebnisse von zahlreichen Nachuntersuchungen bestätigt werden, müssen nicht nur die an typischer interstitieller plasmazelliger Pneumonie leidenden Säuglinge von den mit Cortison behandelten ferngehalten

werden, was sich übrigens von selbst versteht und keine schwierige Aufgabe darstellt, sondern man muß auch sämtliche gesunden Säuglinge von den cortisonbehandelten großen Kindern isolieren.

*

In den letzten Jahren beobachtete man, daß gewisse Veränderungen, die bei einzelnen Erkrankungen schon zuvor wahrgenommen wurden, häufiger vorkommen, seitdem diese Patienten längere Zeit hindurch mit Cortison behandelt werden. Als eine derartige Komplikation ist die *aseptische Osteonekrose* zu betrachten, die neuerdings insbesondere von französischen Autoren [8, 35, 49, 53] im Verlauf der Cortisonbehandlung hauptsächlich an Erwachsenen konstatiert wurde. Im allgemeinen tritt die Nekrose am Femurkopf auf und führt die Thrombose der den Knochen versorgenden Arterie herbei. Man beobachtet sie auch bei Erkrankungen (Pemphigus, Asthma, Ekzem), zu denen sich sonst keine Komplikationen des Knochenapparates gesellen. Wahrscheinlich müssen auch andere prädisponierende Faktoren anwesend sein (lokale Mikrotraumen und hauptsächlich Entwicklungsanomalien der Gelenke und Knochen), damit diese Veränderung zustande komme. Auch diese darf man demnach bei der Einleitung einer chronischen Cortisonbehandlung nicht außer acht lassen.

*

Größere praktische Bedeutung kommt jenen *vaskulären Veränderungen* zu, die bei chronisch cortisonbe-

handelten rheumatoiden Arthritiden beobachtet wurden.

FINCK [16] stellte bereits 1955 im Verlauf der Cortisonbehandlung einer rheumatoiden Arthritis das Auftreten einer frischen nekrotisierenden Arteriitis fest. Im Jahre 1956 wurden unter 128 cortisonbehandelten Rheumakranken, die Anzeichen von Hypercorticismus aufwiesen, in 18 Fällen Lupus erythematodes und in 5 Fällen Symptome frischer Periarteriitis nodosa beobachtet, während unter 105 nicht cortisonbehandelten Patienten keine derartigen Veränderungen anzutreffen waren [25]. KEMPER und Mitarb. [29] haben 1957 das Obduktionsmaterial von 52 rheumatoiden Arthritiden aufgearbeitet. Von diesen waren 14 mit Cortison behandelt worden, bei 4 dieser 14 Fälle fanden sie Periarteriitis nodosa, die bei den nicht cortisonbehandelten 38 Patienten nicht festzustellen war. Seither bestätigten mehrere Autoren [26, 27] diese Beobachtungen.

Unlängst haben amerikanische Autoren [40] die Krankengeschichten von 56 Periarteriitis nodosa Fällen aufgearbeitet. Sie vermögen das Paradoxon nicht zu erklären, daß im Verlauf der langdauernden Steroidbehandlung der rheumatoiden Arthritis und des systemischen Lupus erythematodes solche nekrotisierenden Gefäßentzündungen zustande kommen, wie man sie bei Periarteriitis nodosa mit Cortison zu heilen imstande ist.

Die Zusammenhänge zwischen den Steroiden und der diffusen Arteriitis sind noch ungeklärt. Gegen die ein-

deutige auslösende Rolle des Cortisons spricht die Tatsache, daß das histopathologische Bild nicht immer ganz übereinstimmt und daß man nach der chronischen Cortisonbehandlung von Asthmatikern derartige Veränderungen nicht wahrgenommen hat. Anscheinend fällt den Steroiden bei denjenigen Kranken eine auslösende, präzipitierende Rolle zu, bei denen generalisierte Mesenchymveränderungen vorhanden sind [40].

*

Die mit der Spaltlampe untersuchten Veränderungen an den Kapillaren und kleinen Gefäßen der bulbären Conjunctiva [33] traten bei den cortisonbehandelten chronischen Rheumatikern ebenfalls viel ausgeprägter zutage als bei den Kontrollpersonen. LABRAM [34] untersuchte die Kapillaren und kleinen Gefäße von nephrotischen Kindern im Alter von 4—10 Jahren. Von diesen waren 7 mit Prednisolon, und zwar mindestens mit der Gesamtmenge von 500 mg behandelt worden, während man den anderen 4 Kindern lediglich Diuretika gegeben hatte. Die Untersuchung ergab keinen bewertbaren Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Man stellte Unregelmäßigkeiten an den Kapillaren fest, die außerordentlich gewunden waren, und die Gewundenheit erstreckte sich auch auf ihren Venenabschnitt. Bei den cortisonbehandelten Kindern war auch der Durchmesser der kleinen Arterien und Kapillaren verändert. Nach JANSEN [25] war die chronische Corticosteroidbehandlung für den Tod eines 7 Mona-

te alten Säuglings verantwortlich, der seit dem Alter von 6 Wochen wegen Verdacht auf Fibroelastosis endocardica mit Prednisolon behandelt worden war und bei der Sektion Arterio-pathia calcificans infantum aufwies. Er nimmt an, diese Therapie sei am Zustandekommen der degenerativen Arterienwandveränderungen, denen später Kalkablagerungen nachfolgten, beteiligt gewesen.

*

Wir untersuchten die Obduktionsbefunde der zwischen 1957 und 1963 verstorbenen, wegen verschiedener Erkrankungen chronisch mit Cortison behandelten Kinder. Hervorgehoben sei, daß wir in 6 von 18 Fällen das folgende histologische Bild in den Lungen sahen: Nekrotisierende Lungenabschnitte, Blutungen, zahlreiche Bakterienwolken, seröse Flüssigkeit, desquamierende Epithelzellen, mononukleäre Elemente und wenige Leukozyten in den Alveolen.

Allerdings kann der anergische Charakter der Pneumonien in den untersuchten Fällen auch auf der schweren Grundkrankheit beruhen, aber die verhältnismäßig große Zahl der Veränderungen und die Tatsache, daß sie auch gemeinsam mit andersartigen Grundkrankheiten vorkommen, läßt den Zusammenhang mit der chronischen Cortisonbehandlung nicht ausgeschlossen erscheinen [48].

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden unter den Folgeerscheinungen der chronischen Corticoidbehandlung die speziell im Kindesalter auftretenden Komplikationen erör-

tert. Weiterhin wird die Aufmerksamkeit auf Komplikationen — z. B. Gefäßveränderungen, anergische Pneumonie — gelenkt, deren kausaler Zusammenhang mit der Steroidbehandlung noch nicht völlig bewiesen ist, jedoch schon angesichts dieser Möglichkeit ernsthafte Probleme aufwirft.

LITERATUR

1. ANDERSON, J. P.: Prolonged Steroid Therapy in Childhood Asthma. *Amer. J. Dis. Child.* **100**, 341 (1960)
2. BARANDUM, S.: Die Gammaglobulin-Therapie. Karger, Basel 1962. S. 111
3. BECKMANN, R., HASTREITER, A. R.: Zur Problematik klinischer und elektrolytchemischer Besonderheiten im Verlauf der Corticosteroid-behandelten Nephrose. *Mschr. Kinderheilk.* **108**, 265 (1960)
4. BENSON, P. F., PHAROAH, P. O. D.: Raised Intracranial Pressure Associated with Trimacinolone. *Lancet* **1**, 1250 (1960)
5. BENSON, P. F., MACKETH, R. C.: Pseudotumor cerebri. *Lancet* **2**, 55 (1961)
6. BRAUN-VALLON, S., ARON, J. J.: Accidents d'hypertension intracranienne au décours et à l'arrêt des corticothérapies prolongées chez l'enfant. *Bull. Soc. franc. Ophtal.* 943 (1961)
7. CONSTANTINESCU, C., PETRESCU-COMAN, V., SAMELEVICI-MAINOV, S., FLORESCU, M., RADULESCU, N.: Incidente si accidente in terapia en hormoni corticosteroidi. *Pediatria (Buc.)* **11**, 79 (1962)
8. COSTE, F., MASSIAS, P.: Qu'est l'ostéonécrose primitive de la tête fémorale (ONP) et comment la traiter? *Presse méd.* **27**, 1589 (1964)
9. DEED, S. C., MCKAY, H. W.: Occurrence of pseudotumor cerebri. *Pediatrics* **23**, 1143 (1959)
10. DUX, E., PINTÉR, G., BOKÁCSI, G., PINTÉR, A.: Beobachtungen über das Auftreten von Viruserkrankungen bei mit Corticosteroiden behandelten Kranken. *Kinderärztl. Prax.* **30**, 495 (1962)
11. ENGEL. zit. HOOFT.
12. FALKNER, F.: The Problem of Estimating the Effect of Severe Illness on Physical Growth in Children. *Amer. J. Dis. Child.* **100**, 587 (1960)

13. FALLIERS, C. J., TAN, L. S., SZENTIVÁNYI, J., JORGENSEN, J. R. BUKANTZ, S. C.: Childhood Asthma and Steroid Therapy as Influences on Growth. *Amer. J. Dis. Child.* **105**, 127 (1963)
14. FALLIERS, C. J., JORGENSEN, J. R., TAN, L. S. BUKANTZ, S. C.: Anabolic Effects of Stanozolol. *Amer. J. Dis. Child.* **106**, 388 (1963)
15. FANCONI, G.: Hemmung des Wachstums bei einem Säugling durch die zu intensive Anwendung einer 1%igen Hydrocortisonsalbe auf der Haut bei generalisiertem Ekzem. *Helv. paediat Acta* **17**, 267 (1962)
16. FINCK, P. A.: Cortisone Overdosage in Rheumatoid Arthritis. *Arch. Path.* **60**, 374 (1955)
17. FLEISCHER, D. S., McCRORY, W. W., RAPOPORT, M.: The Effects of Intermittent Doses of Adrenocortical Steroids on the Statural Growth of Nephrotic Children. *J. Pediat.* **57**, 192 (1960)
18. FRUEHAN, E. A., FRAWLEY, TH. F.: Current Status of Anabolic Steroids. *J. Amer. med. Ass.* **184**, 527 (1963)
19. GOETZ, O., OHRT, B.: Cortison-Langzeitbehandlung und interstitielle Pneumonie. *M Schr. Kinderheilk.* **112**, 163 (1964)
20. HAMPERL, H.: Die pathologische Anatomie der interstitiellen Pneumonie. *M Schr. Kinderheilk.* **108**, 132 (1960)
21. HENNEMANN, G.: Varicelle et cortisone. *Arch. franc. Pediat.* **17**, 38 (1960)
22. HILL, L. W.: Some Advances in Pediatric Allergy in the Last Ten Years. *Pediat. Clin. N. Amer.* **11**, 17 (1963)
23. HOOFT, C., van ACKER, K.: Hypertension intracranienne (syndrome pseudotumoral) lors du traitement de la nephrose lipidique par des corticoïdes. *Acta pediat. belg.* **16**, 217 (1962)
24. HOWARD, F., POLLEY, K.: Present Therapeutic Status of Cortisone and its Derivatives. *Brit. med. J.* **2** 2004 (1956)
25. JANSSEN, W.: Arteriopathia calcificans infantum (Calcinose) und Corticosteroid Therapie. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **104**, 182 (1963)
26. JANSSEN, W., MICHOT, F.: Über die Pathomorphose der Periarteritis nodosa nach Behandlung mit Corticosteroiden. *Path. et Microbiol. (Basel)* **23**, 511 (1960)
27. JOHNSON, R. L., SMYTH, C. J., HOLT, G. W., CUBCHENKO, A., VALENTINE, E.: Steroid Therapy and Vascular Lesions in Rheumatoid Arthritis. *Arthr. and Rheum.* **2**, 224 (1959)
28. KELLNER, H., HERSCH, R. A., BARKER, W.: Effect of Adrenocortical Steroids on the Postoperative Course of Patients with Ulcerative Colitis, with Discussion of Spontaneous Rupture of the Small Bowel. *Gastroenterology* **45**, 27 (1963)
29. KEMPER, J. W., BAGGENSTOSS, A. H., SCLOCUMB, C. H.: The Relationship of Therapy with Cortisone to the Incidence of Vascular Lesions in Rheumatoid Arthritis. *Ann. intern. Med.* **46**, 831 (1957)
30. KIRSCHVINK, J. F., WAXMAN, S. H., FERRIER, P. E., KELLEY, V. C.: Studies of Anabolic Steroids. *Amer. J. Dis. Child.* **106**, 368 (1963)
31. KOSSEL, A.: Interstitielle plasmazelluläre Pneumonie beim älteren Kind als Folge langdauernder Cortisonbehandlung. *Dtsch. med. Wschr.* **87**, 1133 (1962)
32. KRAJEWSKA, B.: Corticotherapy in the Course of Varicella. *Helv. paediat. Acta* **17**, 150 (1962)
33. LABRAM, C., RYCKEWART, A., DEBEYRE, N., KAHN, M. F.: La biomicroscopie des vaisseaux conjonctivaux dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev. franç. Étud. clin. biol.* **7**, 715 (1962)
34. LABRAM, C.: Action des dérivés cortisoniques sur les petits vaisseaux. *Presse méd.* **71**, 859 (1963)
35. LABRAM, C.: Accidents de la corticothérapie. *Concours méd.* **85**, 6189 (1963)
36. IBARETTA, J., de AVELLANAL, C.: zit. Hoofft
37. LINHARTOVA, A.: zit. HAMPERL (20)
38. McCARTY, D. J.: The Patient on Long Term Adrenocortical Steroid Therapy. *Amer. J. Cardiol.* **12**, 342 (1963)
39. MORRISON SMITH, J.: Prolonged Treatment with Prednisolone in Children with Asthma. *Tubercle*, **44** 281 (1963)
40. MOSKOWITZ, R. W., BAGGENSTOSS, A. H., SLOCUMB, C. H.: Histopathologic Classification of Periarteritis nodosa: A Study of 56 Cases Confirmed at Necropsy. *Proc. Mayo Clin.* **38**, 345 (1963)
41. PURJESZ, I., HÜTTNER, I.: Krónikus vízterhelés hatása a mellékvesekéregre patkányban. *Magyar Élettani Társaság 28. Vándorgyűlése*, Budapest 1963.
42. PURJESZ, I., URBÁN, G.: Water Load and Aldosterone Secretion. *Acta med. Acad. Sci. hung.* **18**, 213 (1962)
43. PURJESZ, I., URBÁN, G.: The Problem of the Control of Aldosterone Secretion. *International Congress on Hormonal Steroids*. Milano 1962
44. RAY, G. C., KIRSCHVINK, J. F., WAXMAN, S. H., KELLEY, V. C.: Studies of Anabolic Steroids. *Amer. J. Dis. Child.* **106**, 375 (1963)
45. REINBERG, A.: Les arrêts de croissance déterminés par la corticothérapie in-

- tense et prolongée. Presse méd. **71**, 896 (1963)
46. ROYER, P., VERMEIL, G., DAGONNET, Y. GAUTIER, M.: Hypertension intracrânienne curable au cours et au décours des corticothérapies très prolongées chez l'enfant. Ann. pediat. (Basel) **37**, 162 (1961)
47. SCHÖNGUT, L., CSERHÁTI, E., TURAI, L.: Steroidkezelés szövődményei csecsemő- és gyermekkorban. Gyermekgyógyászat, **10**, 225 (1959)
48. SCHÖNGUT, L., PURJESZ, I., HÜTTNER, I.: Steroid Therapy and Intracranial Hypertension: Possible Role of the Adrenal Zona Glomerulosa? Lancet (Im Druck)
49. SERRE, H., SIMON, L.: Nouvelle complication de la corticothérapie: Osteonécrose aseptique. Presse méd. **69**, 1995 (1961)
50. SOBEL, E. H.: Allergy and Dermatology in Year book of Pediatrics, Year Book Publishers, Chicago, 1959—1960. S. 133
51. STUART, H. C., STEVENSON, S. S.: in Textbook of Pediatrics. ed. NELSON, W. E. VII. Aufl. Saunders, Philadelphia 1959, S. 41
52. TERRAGNA, A., GRILLO, V.: Ipertensione endocranica da corticosteroidi. Minerva pediat. (Torino) **14**, 325 (1962)
53. TURIAF, J., BASSET, G., GEORGES, R., JEANJEAN, Y., BATESTI, J. P.: Complications et repercussions hormono-secretoires de la corticothérapie au long cours appliquée au traitement de l'asthme à dyspnée continue. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **114**, 10 (1963)
54. VAN METRE, T. E., NIERMANN, W. A., ROSEN, L. J.: A Comparison of the Growth Suppressive Effect of Cortisone, Prednisone and Other Cortical Hormones. J. Allergy **31**, 531 (1960)
55. VINH, L. T.: Varicelle et cortisone. Journées Pédiatriques, Paris 1958, S. 211
56. VINH, L. T.: La pneumonie à pneumocystis. Arch. franç. Pédiat. **11**, 1035 (1954)
57. WELLER, R.: Zur Erzeugung von Pneumocystosen im Tierversuch. Z. Kinderheilk. **76**, 366 (1955)
58. WELLER, R.: Weitere Untersuchungen über experimentelle Rattenpneumocystosen im Hinblick auf die interstielle Pneumonie der Frühgeborenen. Z. Kinderheilk. **78**, 166 (1956)
59. WILKINS, L.: Abnormalities in Physical Growth and Development, in Pediatrics, eds. HOLT, L. E., McINTOSH, R., BARNETT, H. L. XIII. Aufl., Appleton Century-Crofts, New York 1962, S. 27
60. ZAAJJEV, J. zit. Kellner. Arch. chir. neerl. **13**, 207 (1961)

DR. L. SCHÖNGUT

Bókay J. u. 53

Budapest VIII., Ungarn