Univ.-Prof. Dr. F. Gerstenbrand

215

Nicht im Handel

Sonderdruck aus

Wiener klinische Wochenschrift

89 (8), 269—272 (1977)

Schriftleiter: O. Kraupp und E. Deutsch

Springer-Verlag Wien · New York

Der Verlag behält sich das ausschließliche Copyright für alle in der „Wiener klinischen Wochenschrift" veröffentlichten Beiträge vor

Aus dem St.-Anna-Kinderspital Wien
(Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. P. Krepler),
der Neurologischen Universitätsklinik Wien
(Vorstand: Prof. Dr. H. Reisner),
der Neurologischen Universitätsklinik Innsbruck
(Vorstand: Prof. Dr. F. Gerstenbrand)
und dem Gottfried-von-Preyerschen Kinderspital Wien
(Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. W. Swoboda)

Erfahrungen mit Guanidin-Hydrochlorid bei der Behandlung der Werdnig-Hoffmannschen-Erkrankung*

Von H. Steinböck, H. Binder, F. Gerstenbrand, E. Pilz und E. Maida

Mit 1 Abbildung

The Efficacy of Guanidine Hydrochloride in the Treatment of Werdnig-Hoffmann Disease

Summary. The use of guanidine hydrochloride is reported in the treatment of 4 cases of Werdnig-Hoffmann disease. Improvement was achieved in two cases. Amelioration was initially observed in the third patient, but a relapse occurred during temporary discontinuation of therapy and the disease progressed, albeit at a slower rate, after resumption of therapy. The final case was a terminal one in which, however, slight temporary improvement occurred in response to therapy.

A maximum dosage of 0.4 g (based on the assumption of an average body weight of 10 kg in these children) was reached by gradual increments. Side effects like short-lasting vomiting were observed only in case 1.

° Auszugsweise vorgetragen am 8. Donau-Symposium für Neurologische Wissenschaften, Wien, 22. bis 25. Oktober 1975.

The pharmacological action of guanidine hydrochloride is discussed. According to Otsuka and Endon the mechanism of action may be based on an increase in the end-plate potential amplitude. However, an augmented supply of spinal transmitters may also play a role in the mediation of the pharmacological action.

Key words: Werdnig-Hoffmann disease, guanidine hydrochloride.

Zusammenfassung. Es wird über die therapeutische Anwendung des Guanidin-Hydrochlorids bei 4 Patienten mit Werdnig-Hoffmannscher Erkrankung berichtet. 2 dieser Patienten zeigten eine Besserung. Bei einem 3. Patienten konnte anfangs eine Besserung der Symptome beobachtet werden, jedoch trat nach Therapieabbruch neuerlich eine Progredienz ein, die jedoch nach Fortsetzung der Behandlung langsamer verlief. Bei der letzten Patientin, welche sich in einem Endstadium befand, wurde nur eine vorübergehende leichte Besserung erreicht. Die Dosis wurde bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 10 kg allmählich bis 0,4 g gesteigert. Als Nebenwirkung beobachteten wir nur bei Fall 1 kurzdauerndes Erbrechen.

Die pharmakologische Wirkung von Guanidin wird diskutiert. Nach Otsuka und Endon scheint der Wirkungsmechanismus auf einer Erhöhung der Amplitude des Endplattenpotentials zu beruhen. Die pharmakologische Wirkung könnte jedoch auch durch eine vermehrte Freisetzung spinaler Transmitter hervorgerufen werden.

Schlüsselwörter: Werdnig-Hoffmannsche Erkrankung, Guanidin-Hydrochlorid.

I. Einleitung

Die therapeutische Anwendung von Guanidin erfolgte erstmals 1939 bei Patienten mit einer Myasthenia gravis durch Minot und Mitarbeiter [19]. Von den Autoren wurde über gute Behandlungsergebnisse berichtet. In einer späteren Arbeit hat Desmedt [8] die positiven Ergebnisse bestätigt. 1960 berichteten Brown und Mitarbeiter [3] über einige Fälle des gleichen Krankheitsbildes, die auf Guanidin jedoch eine Verschlechterung der Muskelkraft zeigten. Seither ist die Substanz bei Myasthenia gravis kaum mehr verwendet worden. Durchwegs gut Therapieerfolge wurden dagegen beim Lambert-Eaton-Syndrom von verschiedenen Autoren erzielt [9, 16, 17, 20, 26]. Unterschiedliche Resultate zeigten sich bei der Behandlung des Botulismus [4—6, 11, 28, 29].

In Fällen mit amyotropher Lateralsklerose haben erst in den letzten Jahren Engel und Mitarbeiter [10] sowie

Norris und Mitarbeiter [13, 22, 23] durch Anwendung von Guanidin-Hydrochlorid sehr ermutigende Erfolge beobachten können. Bei 30% der Patienten konnte eine Stabilisierung der Symptomatik über Monate festgestellt werden, bei 2 Patienten kam es während der Behandlung zu einer reversiblen Verschlechterung [24]. Eigene Erfahrungen mit Guanidin-Hydrochlorid haben bei der amyotrophen Lateralsklerose, aber auch bei degenerativen Erkrankungen des peripheren Neurons zum Teil günstige, bzw. ermutigende Resultate erbracht. Ein Bericht darüber ist in Publikation (Gerstenbrand und Mitarbeiter [14, 15]). Zur besseren Übersicht sind die bisher bekannten Therapieresultate mit Guanidin bei neurologischen Erkrankungen verschiedener Art tabellarisch zusammengestellt (Tab. 1).

Tabelle 1. *Zusammenstellung der Literaturberichte über die Anwendung von Guanidin-Hydrochlorid bei neurologischen Erkrankungen*

Therapeutische Anwendung		Beurteilung des Erfolges
1. Myasthenia gravis	Minot und Mitarbeiter, 1939; Desmeth, 1956	günstig
	Brown und Mitarbeiter, 1960	schlecht
2. Lambert-Eaton-Syndrom	McQuillen und Mitarbeiter, 1967	günstig
3. Botulismus	Cherington und Mitarbeiter, 1968 bis 1973	günstig
	Faich und Mitarbeiter, 1971; Paust, 1971	schlecht
4. Amyotrophe Lateralsklerose	Engel und Mitarbeiter, 1969	günstig
	Norris und Mitarbeiter, 1971 bis 1974	günstig
	Gerstenbrand und Mitarbeiter	günstig

Guanidin ist eine starke organische Base der abgebildeten Strukturformel (Abb. 1), mit einem pK von 12,5. Die Substanz ist daher im physiologischen Milieu fast zur Gänze ionisiert. Als Synonyme werden Imminoharnstoff und Carbamidin gebraucht [7, 13].

Physiologischerweise entsteht Guanidino-Essigsäure als Intermediärprodukt bei der Kreatinbiosynthese. In Spuren kommt Guanidin in verschiedenen Körperflüssigkeiten vor. Guanidin ist Baustein von Kreatin, Kreatinin und Arginin.

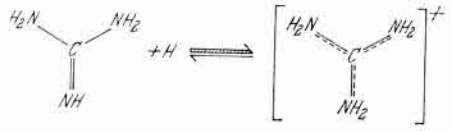

Abb. 1. Strukturformel von Guanidin-Hydrochlorid

Bei oraler Verabreichung wird Guanidin-Hydrochlorid gut resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Niere. Die Passage durch die Biomembranen erfolgt passiv in der nichtionisierten Form [7]. Bei Urämie findet man im Serum höhere Werte von Guanidin-Bernsteinsäure und auch Methylguanidin [1]. Guanidin-Bernsteinsäure soll nach Baher [1] die Thrombozytenschädigung bei Urämie verursachen.

Pharmakologisch führt die Substanz zu einer Tonussteigerung der glatten Muskulatur [12]. Guanidin-Hydrochlorid hat eine parasympatikomimetische Wirkung [12]. Im Tierversuch kommt es zur zentralnervösen Erregung mit Krämpfen [5, 12]. Ferner konnte eine Wirkung auf Herz und Kreislauf in Form eines kardiodepressiven Blutdruckabfalles [12] und einer Vasokonstriktion mit Hypertension [12] festgestellt werden. Schließlich sind metabolische Einflüsse bekannt. Diese bestehen in einer Hypoglykämie durch verstärkten Insulineffekt, einer Laktatazidose und einer Glykogenverarmung in Muskel und Leber [7, 12, 18]. Die Glykogenverarmung bewirkt eine fettige Degeneration beider Organe. Den neuralen Wirkungsmechanismus von Guanidin-Hydrochlorid haben Otsuka und Mitarbeiter mit einer Steigerung der präsynaptischen Erregbarkeit erklärt [27].

Nach den bisher vorliegenden Berichten über die therapeutische Anwendung von Guanidin-Hydrochlorid war der Gedanke naheliegend, auch Patienten mit einer Werdnig-Hoffmannschen Erkrankung mit dieser Substanz zu behandeln. Im folgenden soll über Erfahrungen damit berichtet werden.

II. Behandlungsergebnisse

Bisher konnten 4 Patienten mit einer Werdnig-Hoffmannschen Erkrankung auf Guanidin-Hydrochlorid eingestellt werden. Die Diagnose erfolgte durch Anamnese, neurologischen Befund und eine EMG-Untersuchung*, bei 3 der Patienten durch eine zusätzliche Muskelbiopsie (Fall 2, 3 und 4)**.

* Für die Durchführung der EMG-Untersuchung soll Herrn Dr. B. Mamoli von der Neurologischen Universitätsklinik Wien herzlich gedankt werden.

** Für die Durchführung und Beurteilung der Muskelbiopsien soll Frau Doz. Dr. E. Sluga vom Neurologischen Institut der Universität Wien herzlich gedankt werden.

Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes der behandelten Patienten wurden 4 Schweregrade unterschieden. Als Kriterien wurden festgesetzt: Grad 1: rasche Ermüdung bei den verschiedenen Bewegungen, Stehen altersentsprechend möglich, Grad 2: freies Sitzen durch längere Zeit möglich, altersentsprechendes Stehen unmöglich, Grad 3: kurzzeitiges Sitzen und kurzzeitige Kontrolle der Kopfhaltung, Grad 4: aktive Lageänderung unmöglich, paradoxe Atmung.

In Anlehnung an die Literaturberichte und die eigenen Erfahrungen bei Erwachsenen wurde die Dosierung von Guanidin-Hydrochlorid auf 15 bis 50 mg/kg Körpergewicht festgelegt. Die Tagesdosis wurde innerhalb von 14 Tagen langsam gesteigert. Es erfolgte eine Verteilung auf 3 bis 4 Einzelgaben. Die Substanz stand in Tabletten zu 0,1 g zur Verfügung*.

Bei allen Patienten wurden regelmäßig EKG, Blutbild, Serumbefunde (BUN, Kreatinin, SGOT, SGPT, Bilirubin) und Harn kontrolliert. Zusätzlich zur Guanidinmedikation wurde bei allen Patienten regelmäßig eine physikalische Therapie durchgeführt. Die Patienten mit Wirbelsäulenverkrümmung erhielten zum Schlafen ein Gipsbett. Die Behandlungserfolge bei den 4 auf Guanidin eingestellten Kindern sind tabellarisch zusammengefaßt (Tab. 2).

Zur besseren Darstellung der Wirksamkeit des Präparates sollen die einzelnen Fälle kurz referiert werden.

Fall 1, Sch. Chr., weiblich, war bei der Diagnosestellung $1^{1}/_{12}$ Jahre alt und erhielt mit $1^{6}/_{12}$ Jahren Guanidin-Hydrochlorid. Zu diesem Zeitpunkt bestanden hochgradige Paresen der Extremitäten und Rumpfmuskulatur mit ausgeprägten Atrophien und leichtem Faszikulieren sowie eine Bulbärparalyse mit starker Zungenatrophie.

Obwohl das Kind anfangs auf die Medikation erbrochen hatte, wurde bei langsamer Dosissteigerung die Substanz später gut vertragen. 3 Monate nach Therapiebeginn war erstmals eine Besserung der Muskelkraft festzustellen. Das Kind ist $3^{8}/_{12}$ Jahre alt und ist seit $2^{2}/_{12}$ Jahren auf Guanidin-Hydrochlorid eingestellt, bei einer Tagesdosis von 0,5 g. Im Verlauf der Erkrankung kam es zur Besserung vom Schweregrad 4 auf 3. Das Kind kann bereits kurzzeitig frei sitzen, den Kopf heben, sich um die Körperachse drehen, die Arme und Beine anheben. Das Schlucken und Sprechen hat sich wesentlich gebessert. Im Laufe des Wachstums ist es zu einer Kyphoskoliose und einer starken Abflachung des Hinterkopfes gekommen. Es werden regelmäßig Turn-

* Für die Überlassung von Guanidin-Hydrochlorid wird der Fa. Gerot, Pharmazeutika, Wien, bestens gedankt.

Tabelle 2. *Überblick über die Behandlungsergebnisse von 4 Patienten mit einer Werdnig-Hoffmannschen Erkrankung*

Nr.	Name	Geschlecht	Alter bei Diagnose	Alter bei Therapiebeginn	Alter derzeit	Therapiedauer in Jahren	Therapiedauer bis zum 1. Besserungseffekt in Monaten	Beurteilung	Schweregrade vor Behandlungsbeginn	Schweregrade nach Behandlungsbeginn	Nebenwirkung
1	Sch. Chr.	♀	$1^{1}/_{12}$	$1^{6}/_{12}$	$3^{8}/_{12}$	$2^{2}/_{12}$	3	geb.	4	3	vorüb. Erbr.
2	F. M.	♂	$1^{10}/_{12}$	$1^{10}/_{12}$	3	$2^{2}/_{12}$	2	geb.	3	2	0
3	S. M.	♂	$1^{3}/_{12}$	$1^{6}/_{12}$	$3^{4}/_{12}$	$1^{11}/_{12}$	3	verschl.	2	3	0
4	P. C.	♀	$^{7}/_{12}$	$^{8}/_{12}$	$1^{1}/_{12}$ gest.	$^{2}/_{12}$	1	gest.	4	gest.	0

übungen durchgeführt. Die Kyphoskoliose wird orthopädisch behandelt. Außer dem anfänglichen Erbrechen traten Nebenerscheinungen bisher nicht in Erscheinung.

Fall 2, F. M., männlich, war bei Diagnosestellung 10 Monate alt. Das Krankheitsbild zeigte Grad 3. Vor der Behandlung konnte das Kind mit 10 Monaten nur kurzzeitig und mit Unterstützung sitzen, sich nur sehr schlecht um die eigene Achse drehen und die Haltung und Bewegung des Kopfes schlecht kontrollieren. Es bestanden diffuse Atrophien der Skelettmuskulatur mit Muskelfaszikulieren.

Der Zustand des Patienten hat sich während der Therapie von Schweregrad 3 auf 2 gebessert, wobei der erste Besserungseffekt nach einer 2monatigen Therapiedauer beobachtet werden konnte. Die Therapie wird bereits über 2 Jahre lang durchgeführt. Das Kind ist 3 Jahre alt und erhält täglich 0,4 g Guanidin-Hydrochlorid. Nebenerscheinungen sind bisher nicht aufgetreten. Derzeit sitzt das Kind relativ sicher, auch längere Zeit hindurch. Die Kopfkontrolle hat sich deutlich gebessert. Nicht unbedingt notwendige Kopfbewegungen werden allerdings vermieden. Auch dieses Kind erhält täglich Gymnastik.

Fall 3, S. M., männlich, war bei Diagnosestellung $1^{3}/_{12}$ Jahre alt. Bei Behandlungsbeginn konnte der Patient mit $1^{6}/_{12}$ Jahren gut und sicher sitzen, machte Stehversuche, wobei es jedoch nach kurzer Zeit zum Zusammensacken kam. Die Kopfkontrolle war altersentsprechend. Der Krankheitszustand wurde als Schweregrad 2 eingestuft.

Nach 3 Monaten zeigte sich eine leichte Besserung der Paresen. Dieser Zustand blieb durch 10 Monate stationär. Die Tagesdosis betrug 0,4 g. Die Mutter setzte die Guanidintherapie für 1 Monat aus, worauf es zum Fortschreiten der Erkrankung kam. Nach Fortsetzen der Guanidintherapie hielt die Verschlechterungstendenz jedoch an, aber die Erkrankung zeigte langsamere Progredienz. Der Gesamtzustand hat sich derzeit von Grad 2 auf Grad 3 verschlechtert. Das Kind kann nur mehr kurzzeitig sitzen, aus der Bauchlage nur mit größter Anstrengung den Kopf kurz anheben. Die Atrophien der Extremitäten und Rumpfmuskulatur haben zugenommen. Die Behandlungsdauer beträgt $1^{11}/_{12}$ Jahre mit der derzeitigen Tagesdosis von 0,4 g. Nebenerscheinungen sind bisher nicht aufgetreten. Eine Kyphoskoliose wird mit Gipsbett behandelt.

Fall 4, P. Cl., weiblich, war bei Diagnosestellung 7 Monate, bei Therapiebeginn 8 Monate alt. Bei Einsetzen der Behandlung war die Krankheit bereits weit fortgeschritten. Das Kind konnte keinerlei aktive Bewegungen durchführen und zeigte eine paradoxe Atmung. Das Krankheitsbild entsprach dem Schweregrad 4.

Auf die Guanidintherapie besserte sich der Zustand nur minimal. Das Kind konnte in Rückenlage den Kopf drehen, Armbewegungen waren bis zum Ellbogen möglich, die Beine konnten nur gering bewegt werden. Der Besserungseffekt trat bereits 1 Monat nach Therapiebeginn ein. Während eines weiteren Monats blieb der Zustand unverändert. Von

der Mutter wurde eigenmächtig die Therapie abgesetzt, worauf es zu einer raschen Progredienz kam. Das Kind verstarb 2 Monate nach Absetzen des Medikamentes. Pathologisch-anatomisch wurde die Diagnose einer Werdnig-Hoffmannschen Erkrankung bestätigt.

Zusammenfassend ist festzustellen: Bei Fall 1 und 2 ist es zu einer Besserung und bei Fall 3 zu einer Verzögerung im Ablauf der Erkrankung gekommen. Fall 4 verstarb 2 Monate nach Absetzen der Therapie, nachdem anfänglich eine Stabilisierung festzustellen war. Die Behandlungszeit bis zum ersten, feststellbaren Besserungseffekt betrug bei Fall 1 und 3 3 Monate, bei Fall 2 2 Monate und bei dem weit fortgeschrittenen Fall 4 1 Monat. Die Besserung bei Fall 4 war allerdings nur minimal und vorübergehend. Nebenerscheinungen traten nur bei 1 Patientin (Fall 1) in Form eines vorübergehenden Erbrechens auf. Alle durchgeführten Laborkontrollen sowie das EKG blieben unauffällig.

III. Diskussion

In Anbetracht der Erfolglosigkeit aller bisherigen Therapieversuche bei der Werdnig-Hoffmannschen Erkrankung sowie aus den Erfahrungen bei verwandten Erkrankungen des Erwachsenenalters erschien eine Behandlung mit Guanidin-Hydrochlorid bei dieser fatalen Erkrankung berechtigt. Obwohl die Fallzahl noch klein ist, sind die Ergebnisse doch ermutigend. Von 4 Patienten konnten 2 gebessert werden, der weitere Verlauf muß allerdings noch abgewartet werden.

Nebenerscheinungen der Guanidin-Hydrochlorid-Therapie wurden bisher in der Literatur verschiedentlich mitgeteilt. Sie sind durchwegs dosisabhängig. Im einzelnen wurden beschrieben: Gastrointestinale Störungen, wie Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Magen-Darm-Blutungen [28], zentralnervöse Störungen in Form von Übererregbarkeit [5], Krämpfe mit Muskelzuckungen, Parästhesien, Vertigo und Ataxie [22], kardio-vaskuläre Symptome, wie Tachykardie [22], Vorhofflimmern [21] und im Tierversuch Hypo- und Hypertonie [12], Knochenmarkdepressionen [24, 25], Stoffwechselstörungen, wie Hypoglykämie mit Azidose [7, 12, 18], Hypokaliämie [24] und Hypokalzämie [24], hepatotoxische Störungen [2, 24], nephrotoxische Störungen [2, 24] sowie Allergien [13]. Von diesen Nebenerscheinungen ließen sich bei den 4 berichteten Krankheitsfällen nur bei 1 Kind (Fall 1) vorübergehende gastrointestinale Beschwerden beobachten.

Die Wirkungsweise des Guanidin-Hydrochlorids bei der Werdnig-Hoffmannschen Erkrankung läßt sich am ehesten durch den neuralen Angriffspunkt erklären. Der neurale Wirkungsmechanismus des Guanidin-Hydrochlorids besteht nach Otsuka und Endon [27] aus der pro Nervenimpuls vermehrten Freisetzung von Azetylcholin an der Endplatte. Dies bewirkt eine Erhöhung der Amplitude des Endplattenpotentials, wahrscheinlich durch Interferenz mit dem Ca^{++}-abhängigen Mechanismus der Azetylcholinfreisetzung. Damit wird eine Steigerung der präsynaptischen Erregbarkeit verursacht. Nach eigenen Untersuchungen [14, 15] ergeben sich aus den Untersuchungen der Aminosäuren im Liquor und Serum Hinweise auf eine vermehrte Freisetzung spinaler Transmitter (Glyzin, β-Alanin, Taurin und GABA).

Literatur

1. Baher, L. R. J., Marshall, R. D.: A reinvestigation of methylguanidine concentrations in sera from normal and uremic subjects. Clin. Sci. *41*, 563—568 (1971).
2. Bischoff, F., Sahyun, M., Long, L. M.: Guanidine structure an hypoglycemia. J. Biol. Chem. *81*, 325—349 (1929).
3. Brown, J. C., John, R. J.: Clinical and physiological studies of the effect of guanidine on patients with myasthenia gravis. John Hopkins Med. J. *124*, 1—8 (1969).
4. Cherington, M., Greenberg, H., Soyer, A.: Guanidine and germine in botulism. Clin. Toxicol. *6*, 83—89 (1973).
5. Cherington, M., Ryan, D. W.: Treatment of botulism with guanidine. Early neurophysiologic studies. N. Engl. J. Med. *282*, 195—197 (1970).
6. Cherington, M., Ryan, D. W.: Botulism and guanidine. N. Engl. J. Med. *278*, 931—933 (1968).
7. Dafidoff, F.: Guanidine derivatives in medicine. N. Engl. J. Med. *289*, 141—146 (1973).
8. Desmedt, J. E.: Guanidine et myasthenia grave. Rev. Neurol. *94*, 154 (1956).
9. Elmquist, D., Lambert, E. H.: Detailed analysis of neuromuscular function in a patient with the myasthenic syndrome sometimes associated with bronchogenic carcinoma. Mayo Clin. Proc. *43*, 689—691 (1968).
10. Engel, W. K., und Mitarbeiter: Metabolic studies and therapeutic trials in amyotrophic lateral sclerosis. In: Motor Neuron Diseases (Noms, F. H., Kurland, L. T., Hrsg.), S. 199—213. New York: Grune & Stratton Inc. 1969. Zitiert nach Forbes und Mitarbeitern [13].
11. Faich, G. A., Grabner, R. W., Sato, S.: Failure of guanidine therapy in botulism. N. Engl. J. Med. *285*, 773 (1971).

12. Fastier, F. N.: Structure activity relationships of amidine derivates. Pharmacol. Rev. *14*, 37—90 (1962).
13. Forbes, H., Norris, J. R., Calanchini, P. R., Fallat, R. J., Panchari, S., Jewett, B.: The administration of guanidine in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology *24*, 721—728 (1974).
14. Gerstenbrand, F., Gründig, E., Maida, E., Binder, H.: Über die Anwendung von Guanidin-Hydrochlorid in der Behandlung degenerativer Nerven- und Muskelerkrankungen; I. Klinische Erfahrungen. (Publikation in Vorbereitung.)
15. Gründig, E., Gerstenbrand, F., Maida, E., Hawrylewicz, A., Binder, H.: Über die Anwendung von Guanidin-Hydrochlorid in der Behandlung degenerativer Nerven- und Muskelerkrankungen; II. Aminosäureanalysen des Liquor cerebrospinalis und des Serums. (Publikation in Vorbereitung.)
16. Lambert, E. H.: Defects of neuromuscular transmission in syndromes other than myasthenia gravis. Ann. N. Y. Acad. Sci. *135*, 367 (1966).
17. Lambert, E. H., Rooke, E. D.: Myasthenic state and lung cancer. In: The Remote Effects of Cancer on the Nervous System (Brain, R., Norris, F. H., Hrsg.), S. 67 bis 80. New York: Grune & Stratton Inc. 1965.
18. Minot, A. S., Dodd, K., Sounders, J. M.: The acidosis of guanidine intoxikation. J. Clin. Invest. *13*, 917—932 (1934).
19. Minot, A. S., Dodd, K., Riven, S. S.: Use of guanidine hydrochloride in treatment of myasthenia gravis. J. Amer. Med. Ass. *113*, 553—559 (1939).
20. McQuillen, M. P., Johns, R. J.: The nature of the defect in the Eaton-Lambert Syndrome. Neurology (Minn.) *17*, 527—536 (1967).
21. Nakano, K. K., Tyler, H. R.: Cardiovascular complications of guanidine hydrochloride. Ann. Int. Med. *77*, 658 (1972).
22. Norris, F. H.: Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. Transam. Neurol. Assoc. *96*, 290, 291 (1971).
23. Norris, F. H.: Guanidine in amyotrophical lateral sclerosis (letter). N. Engl. J. Med. *288*, 690, 691 (1973).
24. Norris, F. H., Fallat, R. J., Calanchini, P. R.: Increased paralysis induced by guanidine in motor. neuron disease. Neurology *24*, 135—137 (1974).
25. Norris, F. H., Eaton, J. M., Milke, C. H.: Depression of bone marrow by guanidine. Arch. Neurol. *30*, 184, 185 (1974).
26. Oh, S. J., Kim, K. W.: Guanidine hydrochloride in the Eaton-Lambert Syndrome. Neurology (Minneap.) *23*, 1084—1090 (1973).
27. Otsuka, M., Endon, M.: The effect of guanidine on neuromuscular transmission. J. Pharmacol. Exp. Ther. *128*, 273—282 (1960).
28. Paust, J. C.: Respiratory care in acute botulism. Anasth. Analg. *50*, 1003—1009 (1971).

29. Scaer, R. C., Tooker, J., Cherington, M.: Effect of guanidine on the neuromuscular block of botulism. Neurology *19*, 1107—1110 (1969).

Korrespondenz: Dr. H. Steinböck, St.-Anna-Kinderspital, Kinderspitalgasse 6, A-1090 Wien.

Manzsche Buchdruckerei, Wien IX
Printed in Austria