

Über die Wirkung der anabolen Steroidbehandlung auf die Entwicklung

Von

F. V. LUKÁCS, E. VÉGH, Márta BOGNÁR, Vera P. JUHÁSZ
und Katalin KOLLÁR

I. und III. Abteilung des Apáthy-Kinderkrankenhauses und Impfstoffproduktions- und Forschungsintitut „Human“, Budapest

(Eingegangen am 10. Juli 1968)

Die Anwendung der Eiweiß-anabolen Steroide hat sich auf jedem Gebiet außergewöhnlich rasch verbreitet. Ihre Popularität verdanken sie teils der Propaganda von Seite der Industrie, teils aber auch dem Interesse des Publikums. Das seit der Synthetisierung dieser Präparate erschiene Schrifttum ist — auch wenn nur die pädiatrischen Beziehungen in Betracht gezogen werden — sozusagen unübersehbar, weshalb wir in vorliegender Arbeit lediglich einige, mit unseren Untersuchungen zusammenhängende Mitteilungen erwähnen wollen.

Von den meisten Autoren wurde das Mittel bei dystrophischen oder atrophischen Säuglingen sowie bei Frühgeborenen mit günstigem Erfolg angewandt; Serumeiweißspiegel und Plasmavolumen stiegen an und Gewichtszunahme wurde vermerkt [4,5 usw.]. Auch bei der Behandlung von Verbrennungen erwiesen sich die anabolen Steroide als nützlich [12]. Das ausgedehnteste Gebiet ihrer Anwendung ist jedoch die somatische Retardation; der Effekt dieser Präparate soll besonders bei konstitutionellem

Minderwuchs und primordialer Nanosomie befriedigend sein [1, 2].

VISSER und Mitarb. [20] behandelten 11 im Wachstum zurückgebliebene Kinder längere Zeit hindurch mit verhältnismäßig hohen Dosen (0,075—0,50 mg/kg/Tag) von Äthyloestrenol. Ihres Erachtens — und auch wir schließen uns dieser Meinung an — ist bei der Bewertung der Wirksamkeit des Mittels das zwischen der Wachstumsgeschwindigkeit und dem Lebensalter (cm/Jahre) bzw. noch eher dem Knochenalter bestehende Verhältnis maßgebend. Zur Berechnung dieses Quotienten diente teils der Atlas von GREULICH und PYLE [8], teils die neuere Methode von TANNER und Mitarb. [19], bei der 28 Knochen des Handrückens und der Hand berücksichtigt werden. Es wurde festgestellt, daß falls das nach BAYLEY und PINNEAU [3] berechnete Knochenalter dem Lebensalter um zwei Jahre vorangeht, das Kind von niedrigerem Wuchs sein wird. Wenn das Lebensalter jedoch dem Knochenalter vorangeht, so wächst das Kind höher als normalerweise. Demgegenüber wandten

PRADER und Mitarb. [15] zur Feststellung des Knochenalters das ältere Verfahren von TANNER und WHITEHOUSE [18] an, das unter Berücksichtigung von 20 Handrücken- und Handknochen zusammengestellt wurde.

FOSS [6] gelangte anhand der Methyltestosteronbehandlung eines ausschließlich aus Knaben (88 Fälle) bestehenden Materials zur Feststellung, daß — im Gegensatz zu kleinen Dosen, die in dieser Beziehung wirkungslos sind — große Dosen die endgültige Körperhöhe in negativer Richtung zu beeinflussen vermögen. KEELE und WORLEY [9] beobachteten bei im ersten und dritten Trimester des ersten Lebensjahres mit Oxymetholon (0,18 mg/kg/Tag) behandelten Säuglingen bedeutendes Längenwachstum und erhebliche Gewichtszunahme — ohne daß das Knochenwachstum beschleunigt gewesen wäre.

Die angeführten Schrifttumdaten weisen darauf hin, daß die anabolen Steroide, falls das Präparat mit der nötigen Kritik verordnet wird, als ein wirksames therapeutisches Hilfsmittel zu betrachten sind. Im Interesse der gefahrlosen Anwendung müssen aber auch die schädlichen Nebenwirkungen erwähnt werden. Die Hauptgefahr liegt darin, daß es nach einer Überdosierung zum Frühverschluß der Epiphysenfugen kommen kann, welcher Umstand die Gestaltung der endgültigen Körperhöhe zu beeinträchtigen vermag. Anhand dieser Auffassung halten MEADOWS und Mitarb. [11] die Verabfolgung des Präparats bei Säug-

lingen für kontraindiziert. Andere Verfasser betonen dagegen, daß kleine Dosen Verknöcherung und Wachstum in einem ähnlichen Rhythmus beschleunigen und auf diese Weise die Gestaltung der endgültigen Körperhöhe nicht beeinträchtigen.

Unter den übrigen Nebenwirkungen seien folgende erwähnt: Die Stimme vertieft sich, auf der Haut erscheinen Aknen, Penis bzw. Klitoris vergrößert sich, es meldet sich Brustanschwellung und Pubertät; der letzterwähnte Prozeß kann sich nach Einstellung der Medikation zurückentwickeln. In manchen Fällen bewirkt das Steroid durch Hypophysenhemmung eine Verminderung der Gonadotrophhormonproduktion und die Auschiebung der Pubertät.

In unseren Untersuchungen waren wir bestrebt, eine verlässlichere Methode zur Beurteilung der Wirkung anzuwenden. Da laut der Literatur eine der am meisten charakteristischen Nebenwirkungen der anabolen Steroide das Vorauseilen der Knochenentwicklung ist, haben wir als Kriterium des Effektes das Knochenalter vor, während und nach der Behandlung bestimmt.

MATERIAL UND METHODEN

Unser Material umfaßte 50 Fälle: 28 Knaben und 22 Mädchen im Alter von 1 Monat bis 13 Jahren. Bei den Säuglingen kam die anabole Behandlung wegen Dystrophie und bei den Kindern wegen Retardation des Wachstums zur Anwendung. Die Begleitsdiagnosen waren:

	Anzahl der Fälle
Frühgeborene	8
Perforatio recti	1
Atresia oesophagi	2
Gastroschisis	1
Kongenitaler Stridor inspiratorius	2
Encephalopathie	3
Rachitis	2
Nephrose	1
Pyelonephritis	1
Diabetes	1
Wurmkrankheit	2
Rekurrente Infektionen	21
Keine Beschwerden außer der Retardation	5
Insgesamt	50

In bezug auf die Dosierung haben wir anhand der Berücksichtigung zahlreicher Mitteilungen folgendes Schema zusammengestellt:

Bis zum Alter von 2 Jahren 0,04–0,10 mg/kg/Tag. Zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr 2,0 mg/kg/Tag. Zwischen dem 5. und 13. Lebensjahr 5,0 mg/kg/Tag.

Die Zeitdauer einer Kur beträgt im allgemeinen 4–6 Wochen. Laut SCHMÖGER [17] ist die Verabfolgung des Präparats über 4 Wochen hinaus nicht zu empfehlen. Wir hielten uns an das PRADERSche Schema [14] und überschritten die Tagesdosis von 0,05 mg/kg nicht. In zwei Fällen wandten wir das Medikament nach der Empfehlung von LEDERER [10], in Kombination mit einem Schilddrüsenextrakt erfolgreich an.

Bei unseren Patienten kam öliges Nortestosteron dekanoat zur Anwendung. Angesichts dessen, daß durch die i. m. Verabfolgung des Mittels 2–3 Wochen hindurch ein gleichmäßiger Hormonspiegel erzielt werden kann, ist es nicht notwendig, daß der Arzt dieses nicht indifferente Medikament aus der Hand gebe. Wie darauf OVERBECK [13] bereits 1962 hingewiesen hat, ist diese Verbindung auch deshalb vorteilhaft, weil mit einer androgenen Wirkung praktisch nicht gerechnet werden muß. Der gonadenhemmende Effekt von Nortestosteron ist ebenfalls wesentlich geringer als der der übrigen Präparate.

Dosierung, Beobachtungszeit, Gestaltung des Längs- und Gewichtsindex, bei Kindern unter 1 Jahr auch der Entwicklungsquotienten, die Änderung des Kalkgehalts der Knochenkerne, eventuelle Rachitis, werden in Tabellen IV und V veranschaulicht. Die Resultate der Laboratoriumsuntersuchungen (Se-Eiweißgehalt, Elektrophorese, Se-Kalzium-, -Phosphor-, -Phosphatasegehalt, Blutbild usw.) wurden in die Tabellen nicht eingeführt.

Die Röntgenaufnahmen wurden hinsichtlich Entfernung und Expositionszeit auf identische Weise verfertigt. Es wurden sämtliche Knochenkerne des Handgelenks und der Hand berücksichtigt und zwar wurde anhand der ermittelten Breiten- und Höhenmaße ihre Fläche ausgerechnet (die Messung erfolgte auf einem Diaskop mit Hilfe eines durchsichtigen 0,1-Millimetermaßes).

BEWERTUNG DER ERGEBNISSE

Abbildung 1 und 2 veranschaulichen die Erscheinung der Knochenkerne vor und nach der Behandlung bei Knaben und Mädchen (nach VOGT und WICKERS, 21) im Laufe der ersten 6½ Jahre. Wie ersichtlich, liegen sozusagen sämtliche Werte im Mittelbereich, d. h. zwischen den mittleren und unteren Normalwerten und auch nach der Behandlung finden sich keine, die obere Grenze der Norm überschreitende Werte. Angesichts dieser Tatsache wäre es nicht berechtigt, lediglich anhand der numerischen Änderung der Knochenkerne weitgehende Folgerungen zu schließen.

Anders stehen jedoch die Dinge, wenn die Fläche der einzelnen bzw. die Gesamtfläche sämtlicher Knochenkerne untersucht wird. In jedem unserer Fälle ließ sich — unabhängig

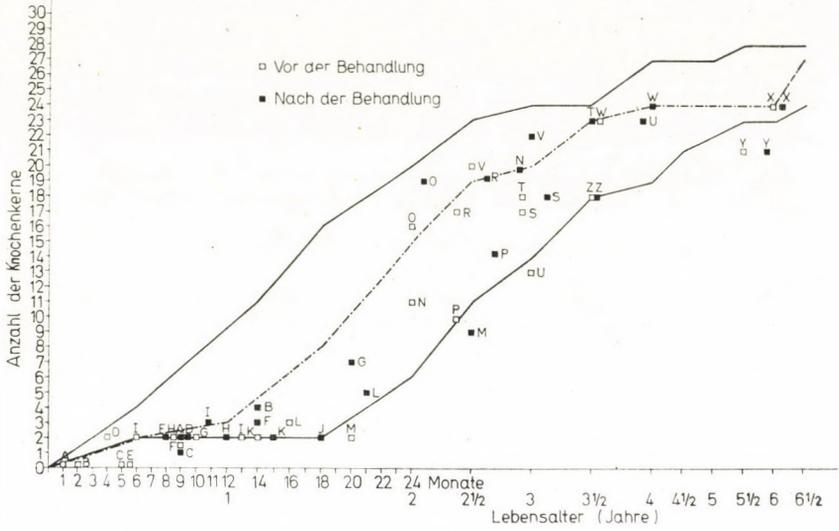


ABB. 1. Knaben (nach VOGT und VICKERS, [21]), Lebensalter: 0—6 1/2 Jahre. 25 Fälle

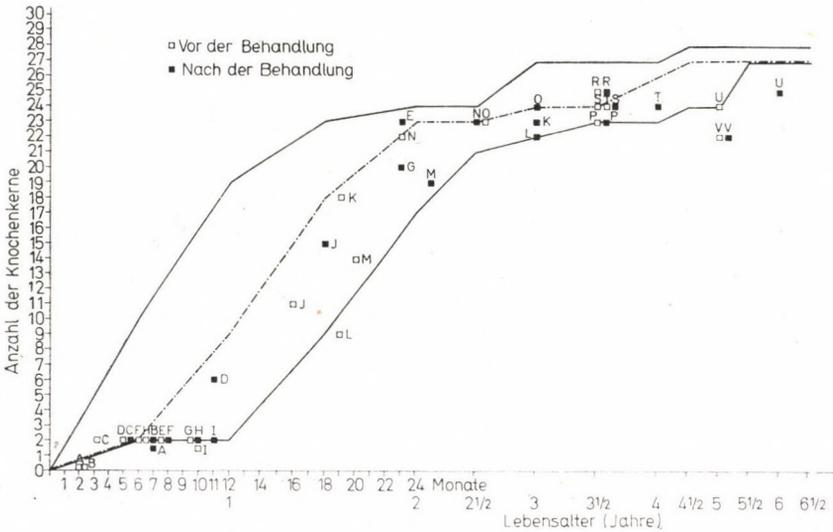


ABB. 2. Mädchen (nach VOGT und VICKERS, [21]), Lebensalter: 0—6 1/2 Jahre. 21 Fälle

davon, ob es sich um Knaben oder Mädchen handelte — die wesentliche Ausbreitung der Knochenkernfläche beobachten. Diese Ausbreitung übertraf das Maß des sich während dieser Zeitspanne vollziehenden natürlichen

Wachstums. Das Knochenalter der Kinder war vor der Behandlung — unter Berücksichtigung der SCHMID-WEBERSCHEN Tabelle [16] — im Verhältnis zum Alter im allgemeinen retardiert. Im Laufe der Beobachtungs-

TABELLE I
 Auf Grund der Gesamtfläche der Handknochenkerne berechnetes Knochenalter
 (Breite und Länge nach SCHMID--WEBER)

Gesamtknochenfläche mm ²	Knochenalter (Monate)	Gesamtknochenfläche mm ²	Knochenalter (Monate)
8,41	3	990,00	42
21,00	4	1 020,00	43
45,25	5	1 040,00	44
47,60	6	1 060,00	45
59,50	7	1 090,00	46
75,00	8	1 110,00	47
90,00	9	1 170,00	48 (4 Jahre)
106,00	10	1 250,00	49
122,00	11	1 360,00	50
143,00	12 (1 Jahr)	1 410,00	51
168,00	13	1 470,00	52
181,00	14	1 540,00	53
216,00	15	1 610,00	54
242,00	16	1 690,00	55
265,00	17	1 810,00	56
300,00	18	1 890,00	57
330,00	19	1 980,00	58
356,00	20	2 040,00	59
395,00	21	2 120,00	60 (5 Jahre)
420,00	22	2 650,00	66
460,00	23	3 520,00	72 (6 Jahre)
495,00	24 (2 Jahre)	4 025,00	78
520,00	25	5 100,00	84 (7 Jahre)
530,00	26	6 100,00	90
570,00	27	7 350,00	96 (8 Jahre)
585,00	28	7 900,00	102
610,00	29	8 280,00	108 (9 Jahre)
635,00	30	8 600,00	114
670,00	31	9 450,00	120 (10 Jahre)
700,00	32	10 400,00	126
735,00	33	10 900,00	132 (11 Jahre)
750,00	34	11 650,00	138
770,00	35	12 200,00	144 (12 Jahre)
800,00	36 (3 Jahre)	13 400,00	150
840,00	37	14 100,00	156 (13 Jahre)
865,00	38	14 700,00	162
880,00	39	15 800,00	168 (14 Jahre)
930,00	40	16 900,00	180 (15 Jahre)
945,00	41	18 500,00	192 (16 Jahre)

TABELLE II
Knochenalter-Angaben
Knaben

I Nr.	II Alter (Monate)	III Knochenalter		V Entwicklungs- monat	VI Behandlungs- dauer (Monate)	VII Unterschied* (Monate) (d)
		I. Untersuchung	II. Untersuchung			
1	1	0	7,5	7,5	8	-0,5
2	2	0	12,5	12,5	12	+0,5
3	5	0	4	4	4	0
4	4,5	4,5	10,5	6	4,5	+1,5
5	5	0	3	3	3	0
6	9	8	14	6	5	+1,0
7	10	10	21	11	10	+1,0
8	9	7,5	9,5	2	3	-1,0
9	6	7	10	3	5	-2,0
10	13	4	7,5	3,5	5	-1,5
11	14	11,5	12	0,5	1	-0,5
12	16	14,5	20,5	6	5	+1,0
13	20	10	17	7	10	-3,0
14	24	19	31	12	10	+2,0
15	24	22,5	24,5	2	1	+1,0
16	29	15	16,5	1,5	3	-1,5
17	28	25	28	3	4	-1,0
18	35	24	33,5	9,5	3	+6,5
19	35	31	47,5	16,5	7	+9,5
20	36	25	40	15	10	+5,0
21	30	36,5	50	13,5	6	+7,5
22	42	39	49	10	6	+4,0
23	42	31	47,5	16,5	1	+15,5
24	60	72	84	12	13	-1,0
25	72	60	64	4	2	+2,0
26	66	31	37	6	4	+2,0
27	102	64	66	2	1	+1,0
28	96	80	84	4	1	+3,0
Σ	—	—	—	199,5	147,5	+52,0

Der zwischen der Entwicklung und der Behandlung bestehende totale Unterschied betrug im Laufe der Untersuchung + 52,0 Monate, im Durchschnitt 1,86 Monate.

Anhand der mit der STUDENTschen *t*-Probe durchgeführten Berechnungen erwies sich der zwischen der Entwicklung und der Behandlung bestehende Unterschied als

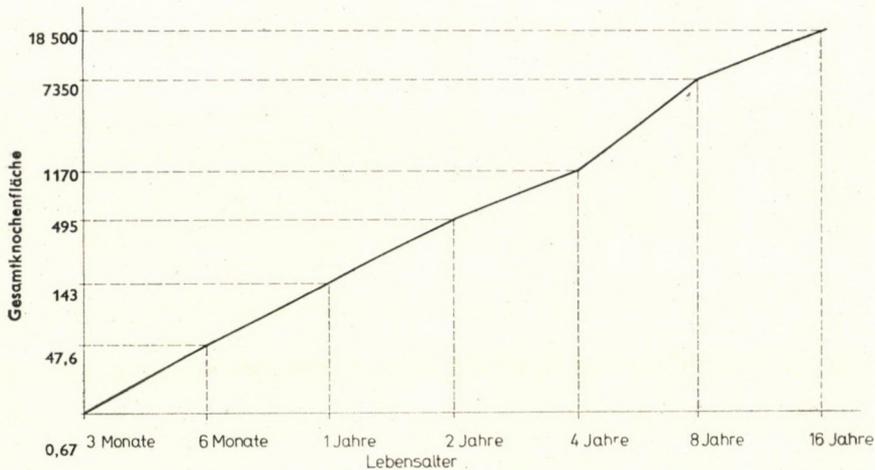


ABB. 3. Zusammenhang zwischen Lebensalter und Gesamtknochenfläche, nach SCHMID-WEBER (16)

zeit kam es zur Beschleunigung der Knochenentwicklung, die — wie darauf die Angaben der Tabellen II und III, sowie die Röntgenaufnahmen (Abb. 5/a, 5/b) hinweisen, die SCHMID-WEBERSche Norm erreichte bzw. in einigen Ausnahmefällen sogar übertraf.

Das Knochenalter wurde mit Hilfe der Angaben der SCHMID-WEBERSchen Tabelle, anhand der Gesamtfläche sämtlicher Knochenkerne der Hand ausgerechnet. In Tabelle I haben wir diese, des weiteren als Norm

betrachteten Daten, den verschiedenen Lebensaltern entsprechend dargestellt. Wird demnach anhand dieser Angaben der zwischen dem Lebensalter und der summierten Knochenfläche bestehende Zusammenhang mathematisch analysiert, so gewinnt man eine Kurve, die sich auf Grund der auf \log_2 Basis ausgedrückten Lebensalterwerte in Abschnitte gliedert (Abb. 3). In dieser Transformation waren die zu den einzelnen Intervallen des Lebensalters gehörenden Wächstümer von identischer Tangentrich-

signifikant (da $t = 2,28$ $P < 5\%$ war), d. h. die Wahrscheinlichkeit, daß der Unterschied der Behandlung zuzuschreiben war, betrug mehr als 95%.

Der Rhythmus der Entwicklung kann auch folgendermaßen ausgedrückt werden: Die Monatszahl der Entwicklung wird mit der Monatszahl der Behandlung dividiert: $199,5 : 147,5 = 1,35$. Das bedeutet, daß der Rhythmus der Entwicklung im Durchschnitt um 35% beschleunigt wurde.

Wird diese Berechnung bei den über 24 Monate alten Kindern (Fälle 14.—24.) durchgeführt, so ergibt sich: $128 : 72 = 1,78$, woraus hervorgeht, daß sich die Medikation bei diesen Altersgruppen und zwar unabhängig von der Behandlungsdauer als wirksamer erwies.

* Genau dieselben Werte ergab auch folgende Berechnung: Aus der bei der zweiten Untersuchung ermittelten Lebensalter-Knochenalter-Differenz wurde die bei der ersten Untersuchung vorgefundene Lebensalter-Knochenalter-Differenz subtrahiert.

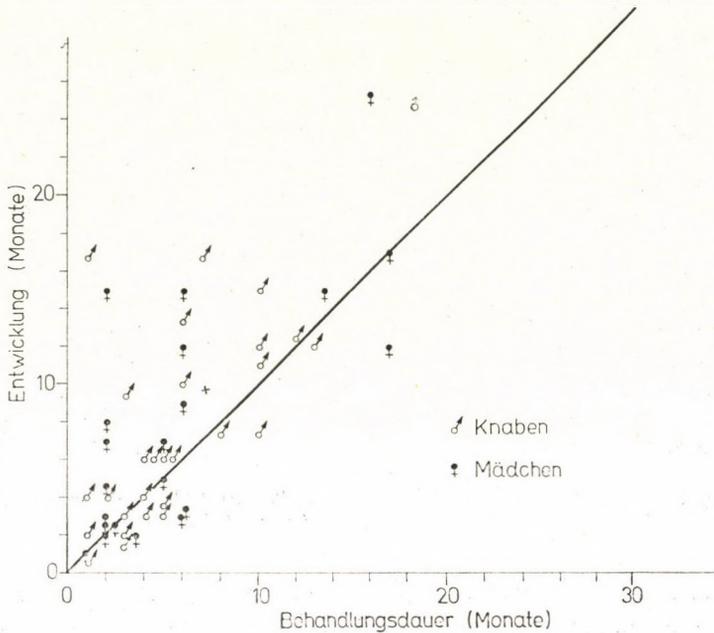


ABB. 4. Zusammenhang zwischen Behandlungsdauer und Entwicklung

nung. In den dargestellten Intervallen können die Flächenwachstümer somit annähernd als gleichtempiert betrachtet werden.

Demnach wurde das Knochenalter der Kinder — und zwar separat das der Knaben und der Mädchen — anhand der vor und nach der Behandlung ermittelten Knochenflächenwerte ausgerechnet (Tab. II und III, Kolonnen III und IV). Der in Monaten ausgedrückte Unterschied der beiden Knochenalter zeigt die Knochenentwicklung an (V. Kolonne). Der zwischen der tatsächlich vergangenen Beobachtungszeit (VI. Kolonne) und der Knochenentwicklung bestehende Unterschied ist in der VII. Kolonne angeführt.

Zunächst untersuchten wir die mit der Knochenentwicklung verbunde-

nen Fragen sowohl von individuellem als auch von globalem Standpunkt aus.

Die im Laufe der individuellen Untersuchung gewonnenen Ergebnisse sind in Abb. 4 dargestellt. Auf die Abszisse ist die Behandlungszeit in Monaten aufgetragen, während die Ordinate die oben beschriebene Knochenentwicklung, ebenfalls in Monaten ausgedrückt, veranschaulicht. Angesichts dessen, daß der Maßstab beider Achsen identisch ist, bedeuten die der vom 0-Punkt des Koordinatensystems ausgehenden 45°igen Gerade entlang liegenden Punkte jenen Zustand, bei dem Behandlungszeit und Maß der Entwicklung übereinstimmen. Dies bedeutet gleichzeitig, daß in Fällen, in denen das Maß der Entwicklung im Verhältnis zur Behandlungsdauer bedeutender war, die die

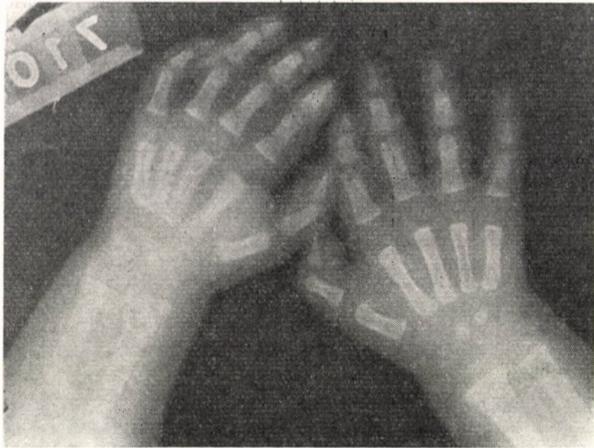


ABB. 5/a. Fall Nr. 5.: 7monatiges Mädchen. Röntgenaufnahme der Hand: Knochenalter 4,5 Monate, Gesamtfläche der Knochenkerne: 35,75 mm²



ABB. 5/b. Fall Nr. 5. Röntgenaufnahme der Hand im Alter von 23 Monaten, nach der Behandlung: Knochenalter 30 Monate, Gesamtfläche der Knochenkerne: 639,40 mm²

Ergebnisse representierenden Punkte oberhalb — in den entgegengesetzten Fällen dagegen unterhalb der 45°igen Linie liegen. Wie ersichtlich, war die Knochenentwicklung im Verhältnis zur Behandlungsdauer bei 9 von 28 Knaben und bei 4 von 22 Mädchen retardiert. Auch im Material von GEFERTH [7] und anderer Verfasser

waren in bezug auf die Verknöcherungsverhältnisse bei Knaben schlechtere Ergebnisse zu verzeichnen als bei Mädchen. Durch Wiederholung der Medikation konnten aber auch diese nachteiligen Zustände normalisiert werden.

Bei der globalen Untersuchung der Knochenentwicklung trachteten wir

TABELLE III
Knochenalter-Angaben
Mädchen

I	II	III	IV	V	VI	VII
Nr.	Alter (Monate)	Knochenalter		Entwicklungs- monat	Behandlungs- dauer (Monate)	Unterschied* (Monate) (d)
		I. Untersuchung	II. Untersuchung			
1	2	0	7	7	5	+2,0
2	2	0	5	5	5	0
3	5	4	16	12	6	+6,0
4	3	4	6	2	2	0
5	7	4,5	30	25,5	16	+9,5
6	6	5	7,5	2,5	2	+0,5
7	9,5	8,5	23,5	15	13,5	+1,5
8	6,5	5	7	2	3,5	-1,5
9	10	10	11	1	1	0
10	16	16,5	19	2,5	2	+0,5
11	19	19,5	36,5	17	17	0
12	19	14,5	26,5	12	17	-5,0
13	20	17,5	20,5	3	6	-3,0
14	23	27	37	10	7	+3,0
15	30	32	47	15	6	+9,0
16	42	39	47	8	1	+7,0
17	42	53	56	3	1	+2,0
18	42	44	51	7	2	+5,0
19	42	49	58	9	6	+3,0
20	60	28	32,5	4,5	2	+2,5
21	144	147	162	15	2	+13,0
22	156	149	152	3	6	-3,0
Σ	—	—	—	181,0	129,0	+52,0

Der zwischen der Entwicklung und der Behandlung bestehende Unterschied betrug im Laufe der Untersuchung + 52,0 Monate, im Durchschnitt 2,35 Monate.

Der zwischen der Entwicklung und Behandlung bestehende Unterschied war statistisch signifikant.

Der Rhythmus der Entwicklung kann auch folgendermaßen ausgedrückt werden: $181,0 : 129,0 = 1,40$, d. h., daß der Rhythmus der Entwicklung im Durchschnitt um 40% beschleunigt wurde (bei den Knaben betrug dieser Wert 35%, der zwischen den beiden Werten bestehende Unterschied ist nicht signifikant, d. h., daß die Entwicklung der Knaben und Mädchen annähernd von identischem Rhythmus war).

Wird diese Berechnung — ähnlich wie bei den Knaben — lediglich unter Berücksichtigung der über 24 Monate alten Kindern (Nr. 14.—22.) durchgeführt, so ergibt sich $74,5 : 33,0 = 2,26$, woraus hervorgeht, daß sich die Behandlung bei den Kindern über 2 Jahren als wirksamer erwies als bei den jüngeren Kindern.

* Genau dieselben Werte ergab auch folgende Berechnung: Aus der bei der zweiten Untersuchung ermittelten Lebensalter-Knochenalter-Differenz wurde bei der ersten Untersuchung vorgefundene Lebensalter-Knochenalter-Differenz subtrahiert.

TABELLE IV
Veränderungen nach der Behandlung
Knaben

Nr.	Name, Alter (Monate)	Nortestosteron Dosis (mg)	Kontrolle (Monate)	Indexe				Knochen- kern- Differenz	Kalkgehalt
				1*	2**	1*	2**		
1	L. T. 1	25	8	10% 92	3% 88	25% 95	10% 93	2	I. vermindert + leichte Rachitis II. erhöht (geheilt)
2	L. R. 2	25	12	unter 10% 69	unter 3% 97	25% —	97% —	4	I. vermindert + leichte Rachitis II. normal (geheilt)
3	S. U. 4,5	25	5	unter 3% 88	unter 3% 86	95% 90	25% 83	0	I. vermindert II. normal
4	I. V. 5	25	4	über 3% 83	unter 3% 110	90% 88	3% 77	1	I. vermindert II. normal
5	L. M. 5	2×25	3	3% 69	3% 95	unter 3% 71	unter 3% 100	2	I. normal II. leicht erhöht
6	L. K. 6	25	5	50% 77	3% 75	50% 81	25% 84	1	I. vermindert II. normal
7	A. B. 9	25	5	97% 84	unter 3% 65	97% —	unter 3% —	1	I. vermindert II. normal
8	A. M. 9	25	3	3% 73	unter 3% 83	25% 77	unter 3% 77	0	I. normal II. normal
9	L. J. 10	25	10	50% —	unter 3% —	10% —	50% —	5	I. vermindert + Rachitis II. normal (geheilt)
10	CS. A. 13	2×25	5	unter 3% —	unter 3% —	über 50% —	3% —	0	I. vermindert II. normal

Nr.	Name, Alter (Monate)	Nortestosteron Dosis (mg)	Kontrolle (Monate)	Indexe				Knochen- kern- Differenz	Kalkgehalt
				1*	2**	1*	2**		
11	T. Z. 14	25	1	90%	3%	75%	3%	0	I. vermindert II. normal
12	GY. H. 16	25	5	unter 3%	3%	25%	über 3%	2	I. normal II. normal
13	T. T. 20	2×25	10	3%	3%	3%	3%	7	I. vermindert II. normal
14	J. N. 24	25	10	unter 3%	3%	25%	25%	9	I. vermindert II. normal
15	R. S. 24	25	1	25%	3%	25%	25%	3	I. normal II. normal
16	J. L. 28	25	4	10%	3%	10%	über 3%	2	I. normal II. normal
17	G. V. 29	25	3	unter 3%	unter 3%	unter 3%	3%	4	I. vermindert II. normal
18	M. D. 30	25	6	10%	unter 3%	3%	25%	2	I. normal II. normal
19	E. Sz. 35	25	3	10%	10%	10%	25%	1	I. normal II. normal
20	A. ZS. 35	25	7	25%	10%	75%	50%	2	I. normal II. normal
21	K. M. 36	25	10	10%	3%	10%	über 3%	12	I. normal II. normal
22	J. P. 42	50	1	3%	unter 3%	10%	25%	0	I. normal II. normal
23	E. T. 42	50	6	90%	50%	90%	97%	1	I. normal II. normal
24	GY. B. 5 Jahre	50	13	25%	25%	75%	97%	1	I. normal II. normal

Nr.	Name, Alter (Jahre)	Nortestosteron Dosis (mg)	Kontrolle (Monate)	Indexe				Knochen- kern- Differenz	Kalkgehalt
				1*	2**	1*	2**		
25	Z. V. 5 ½	50	4	unter 3%	unter 3%	3%	unter 10%	0	I. leicht ver- mindert II. normal
26	G. D. 6	50	2	unter 3%	3%	unter 3%	unter 25%	0	I. normal II. normal
27	I. G. 8	50	1	10%	3%	25%	3%	0	I. normal II. normal
28	J. B. 8 ½	50	1	3%	25%	50%	25%	2	I. normal II. normal

1* = Längenindex, Wachstum

2** = Gewichtsindex, Ernährungszustand

die Frage zu beantworten, ob die bei den einzelnen Geschlechtern beobachtbare, zwischen dem Maß der Entwicklung und der Behandlungsdauer bestehende Differenz signifikant ist. Die mit Hilfe des STUDENTschen *t*-Tests durchgeführten Berechnungen wiesen mit 95%iger Wahrscheinlichkeit darauf hin, daß der Unterschied sowohl bei Mädchen als auch bei den Knaben signifikant ist, woraus folgt, daß die Beschleunigung der Knochenentwicklung der Medikation zuzuschreiben war. Anhand der χ^2 -Probe ließ sich zwischen der Entwicklung der beiden Geschlechter kein signifikanter Unterschied nachweisen. (Hierbei sei allerdings erwähnt, daß zugunsten der Mädchen auch hier ein Unterschied vorzufinden wäre — wenn die, eigentlich nicht zur Altersgruppe gehörenden Fälle 21 und 22 nicht berücksichtigt würden.) Auffallenderweise war

der Rhythmus der Entwicklung — unabhängig davon, ob die Behandlungsdauer 1 oder mehrere Monate ausmachte — vom 24. Monat an, in beiden Gruppen bedeutender.

Eine signifikante Besserung zeigte lediglich der Gewichtsindex der 28 Knaben; Längenindex der Knaben sowie Gewichts- und Längenindex der Mädchen wiesen dagegen keine signifikante Änderung auf. Die Bewertung ist durch die — hauptsächlich in bezug auf das Lebensalter — inhomogene Zusammenstellung der Gruppen bzw. die verschieden lange Beobachtungszeit erschwert.

Hinsichtlich der Änderung des Kalkgehalts der einzelnen Knochenkerne ließ sich folgendes feststellen:

1. In sämtlichen Fällen, in denen der Kalkgehalt vermindert war, ließen sich am Ende der Behandlung die vollkommene Normalisierung des

TABELLE V
Veränderungen nach der Behandlung
Mädchen

Nr.	Name, Alter (Monate)	Nortestosteron Dosis (mg)	Kontroll- rolle (Monate)	Indexe				Knochen- kern- Differenz	Kalkgehalt
				1*	2**	1*	2**		
1	É. N. 2	25	5	50% 98	25% 84	97% 108	75% 94	2	I. vermindert + leichte Rachitis II. erhöht geheilt
2	K. M. 2	25	5	unter 3% 87	unter 3% 100	3% 84	über 3% 97	2	I. normal II. normal
3	A. G. 3,5	25	2	unter 3% 87	10% 106	3% 87	10% 99	0	I. normal II. normal
4	I. U. 5	25	6	10% 88	unter 3% 86	50% 90	3% 83	5	I. vermindert + Rachitis II. normal/ geheilt
5	SZ. P. 6	25	2	unter 3% 76	unter 3% 78	3% 72	unter 3% 73	0	I. normal II. normal
6	E. S. 6,5	25	3,5	unter 3% 87	unter 3% 95	75% 96	3% 80	0	I. vermindert II. leicht erhöht
7	GY. N. 7	2×25	16	3% 84	unter 3% 80	3% —	unter 3% —	21	I. normal II. leicht erhöht
8	ZS. L. 9,5	25	13	75% 75	3% 67	97% —	50% —	18	I. normal II. normal
9	E. H. 10	25	1	unter 3% 71	unter 3% 90	unter 3% 69	unter 3% 82	0	I. vermindert II. normal
10	B. H. 16	25	2	3% —	3% —	3% —	3% —	4	I. normal II. normal

Nr.	Name, Alter (Monate)	Nortesteron Dosis (mg)	Kontroll- rolle (Monate)	Indexe				Knochen- kern- differenz	Kalkgehalt
				1*	2**	1*	2**		
11	M. F. 19	25	16	unter 3% —	unter 3% —	unter 3% —	unter 3% —	5	I. normal II. erhöht
12	M. H. 19	25	17	3% —	unter 3% —	10% —	50% —	13	I. vermindert II. normal
13	Á. H. 20	25	6	10% —	unter 3% —	3% —	unter 3% —	5	I. normal II. normal
14	D. F. 23	25	7	10% —	3% —	25% —	3% —	1	I. normal II. normal
15	E. V. 30	2×25	6	3% —	10% —	50% —	25% —	1	I. normal II. normal
16.	M. S. 42	50	1	25% —	25% —	50% —	50% —	0	I. normal II. normal
17	H. F. 42	50	1	75% —	50% —	50% —	50% —	0	I. normal II. normal
18	M. N. 42	50	2	50% —	3% —	50% —	10% —	0	I. normal II. normal
19	M. B. 42	50	6	unter 3% —	unter 3% —	10% —	über 3% —	0	I. normal II. normal
20	A. K. 5 Jahre	50	2	10% —	3% —	25% —	3% —	0	I. normal II. normal
21	E. J. 12 Jahre	50	2	10% —	3% —	unter 50% —	unter 25% —	0	I. normal II. normal
22	E. M. 13 Jahre	50	6	3% —	unter 3% —	10% —	3% —	0	I. normal II. normal

1* = Längenindex, Wachstum

2** = Gewichtsindex, Ernährungszustand

	Knaben		Mädchen		Statistische Maßzahlen
	Proportion der Kinder zum				
	I	II	I	II	
	Zeitpunkt der Messung				
Längenindex 3% bzw. 10%	0,7407	0,4074	0,7391	0,4783	Knaben: 2,478 Mädchen: 1,811
Gewichtsindex 3% bzw. 10%	0,9259	0,5185	0,8261	0,6522	Knaben: 3,345 Mädchen: 1,343

Kalkgehalts und das Verschwinden der rachitischen Veränderungen registrieren (selbstverständlich wurde den Patienten auch Vitamin-D verabfolgt).

2. Bei den Kranken mit normalem Kalkgehalt war in 90% der Fälle keine Änderung und in 10% der Fälle ein Anstieg des Kalkgehalts zu beobachten.

Schließlich sei betont, daß sich im Laufe der zweijährigen Beobachtungszeit keinerlei Nebenwirkungen meldeten (seit Abschließung unserer Arbeit beträgt die Anzahl unserer Fälle mehr als 150).

BERECHNUNGSANGABEN

Abb. 1.: $\log y = \log 3 + {}_2\log x_i \cdot m_i$

$$i = 1-6$$

$$m_1 = 0,756, m_2 = 0,478, m_3 = 0,536,$$

$$m_4 = 0,377, m_5 = 0,790, m_6 = 0,407$$

Tabelle II: $d =$ Entwicklung-Behandlung

$$\sum d = +52 \quad \bar{d} = 1,86 \quad s_d = 4,32$$

$$t = \frac{1,86}{4,32} \cdot 5,3 = 2,28 \quad P < 5\%$$

Tabelle III: $\sum d = +52 \quad \bar{d} = 2,35 \quad s_d = 4,90$

$$t = \frac{2,35}{4,90} \cdot 4,7 = 2,30 \quad P < 5\%$$

Die Bewertung der Längen- und Gewichtsindexe erfolgte anhand der Vergleichen der Proportion der schwach (10% und außerordentlich schwach (3%) entwickelten Kinder von der Gesamtzahl zu Beginn bzw. am Ende der Beobachtungszeit. Falls der Unterschied der Indexe mehr als das Dreifache der gemeinsamen Streuung der beiden Verhältniszahlen ausmacht, so kann dieser Wert als signifikant betrachtet werden.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die eine Dauerwirkung entfaltende anabole Steroidbehandlung ist bei Säuglingen und Kleinkindern — nebst strenger Röntgenkontrolle der Knochenkerne — gefahrlos und verursacht keine schädlichen Nebenwirkungen.

2. Das Mittel hat sich am besten zur Beschleunigung der retardierten Verknöcherung bewährt; unter der Wirkung der Behandlung erreichte das Knochenalter das tatsächliche Alter. Beiden Altersgruppen über 2 Jahren war dieser Effekt besonders ausgeprägt, indem sich die bezüglichen Veränderungen als signifikant erwiesen.

3. Unter der Wirkung der Behand-

lung kam es zu gesteigerter Kalkablagung in den Knochenkernen.

4. Die Behandlung beeinflusste die Längen- und Gewichtsindexe vorteilhaft, eine signifikante Änderung konnte jedoch lediglich in bezug auf den Gewichtsindex der Knaben nachgewiesen werden.

5. Im Laufe der Behandlung muß

sorgfältig darauf geachtet werden, daß das Knochenalter (wobei sämtliche Knochenkerne der Hand zu berücksichtigen sind) das tatsächliche Alter nicht überhole. Falls zugunsten des Knochenalters ein zweijähriger Unterschied vorliegt, so vermag dieser Umstand die endgültige Körpergröße bereits ungünstig zu beeinflussen.

LITERATUR

1. BARTA, L., CSERE, M., NÁBRÁDY, J.: Norandrostenolon-phenylpropionat (Durabolin) hatása növekedésben elmaradt gyermekekre. *Gyermekgyógyászat* **11**, 262 (1960).
2. BARTA, L., KASSAI, S., RÓKAY, E.: Norandrostenolonphenylpropionat (Durabolin) kezelt növekedésben elmaradt gyermekek ellenőrző vizsgálata. *Gyermekgyógyászat* **15**, 269 (1964).
3. BAYLEY, N. N., PINNEAU, S. R.: Tables for predicting adult height from skeletal age, revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J. Pediat.* **40**, 423 (1952).
4. BURMEISTER, W., ZAPP, E., KRICK, I.: Über den Einfluß von Dianabol auf das Wachstum sowie auf die Körperzusammensetzung gesunder Säuglinge. *Med. Welt* **23**, 1269 (1961).
5. BURMEISTER, W.: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide. *Medicus-Verlag*, Berlin 1964.
6. FOSS, G. L.: The influence of androgen treatment on ultimate height in males. *Arch. Dis. Childh.* **40**, 66 (1965).
7. GEFFERTH, K.: Persönliche Mitteilung.
8. GREULICH, W., PYLE, S.: Radiographic atlas of skeletal development. Univ. Press, Stanford 1959.
9. KEELE, D. K., WORLEY, J. W.: Study of an anabolic steroid: certain effects of oxymetholone on small children. *Amer. J. Dis. Child.* **113**, 422 (1967).
10. LEDERER, J.: Étude clinique d'un nouvel anabolisant des protéines. *Schweiz. med. Wschr.* **90**, 1379 (1960).
11. MEADOWS, R. W., WALKER, L., EPPELDORF, J. N.: Effects of oral 19-nortestosterone derivative (Nilevar) on growth of premature infants. *Amer. J. Dis. Child.* **99**, 206 (1960).
12. MORGER, R. V., NICOLE, R., GAYER, W.: Verbrennungsbehandlung in Säuglings- und Kindesalter. *Ann. paediat. (Basel)* **199**, 141 (1962).
13. OVERBECK, G. A.: Anabole Steroide. Springer, Berlin 1966.
14. PRADER, A.: The influence of anabolic steroids on growth. *Acta endocr. (Kbh.)* **63**, 78 (1962).
15. PRADER, A., TANNER, J. M., HARNACK, G. A.: Catch-up growth following illness or starvation. *J. Pediat.* **62**, 646 (1963).
16. SCHMID, F., WEBER, G.: Röntgendiagnostik im Kindesalter. Bergmann, München 1955.
17. SCHMÖGER, R.: Die Therapie mit anabolen Steroiden beim Säugling und Kind. *Med. Klin.* **57**, 397 (1962).
18. TANNER, J. M., WHITEHOUSE, R. H.: Standards for skeletal maturity. Institute of Child Health, London University Medical School, 1959.
19. TANNER, J. M., WHITEHOUSE, R. H., HEALEY, M.: Standards for skeletal maturity. Institute of Child Health, London University Medical School, 1961.
20. VISSER, H. K. A., DOORBOS, L., CROUGHS, W.: Evaluation of the effects of hormones and anabolic steroids on height growth and skeletal maturation: Growth velocity plotted against chronological and skeletal age. *Helv. paed. Acta* **21**, 631 (1966).
21. VOGT, VICKERS: zit. 6.

Dr. F. V. LUKÁCS

Bethesda u. 3.

Budapest XIV., Ungarn