

Erste Ergebnisse der ultraschallbasierten Bestimmung der Schallabsorption und Schallgeschwindigkeit bei Kindern mit Asthma bronchiale

A. Malich¹
 J. Mainz²
 S. John²
 S. Vogt¹
 H. Beyermann²
 H. J. Meutzel¹
 K. Wünsche¹
 F. Zintl²
 W. A. Kaiser¹

Early Results of Ultrasound Based Calculation of Broadband Ultrasound Attenuation and Speed of Sound in Children and Adolescents Suffering from Asthma

Zusammenfassung

Ziel: Es sollte die ultraschallbasierte Ermittlung der Parameter Schallgeschwindigkeit (SOS) und Schallabsorption (BUA) am Kalkaneus asthmakranker Kinder unter Berücksichtigung von Geschlecht, Alter, Gewicht, Körperhöhe, Steroiddosis und Asthmaschweregrad (ASG) ermittelt werden. **Methoden:** 178 Kinder (ASG 1–3, 98 Jungen, 80 Mädchen, $11,9 \pm 3,1$ J) wurden konsekutiv von 4/2000–9/2001 untersucht. BUA und SOS wurden ermittelt durch das System SAHARA™ (Hologic, USA). Regionale Referenzwerte von 3299 Kindern (mit demselben System ermittelt) wurden verwandt, um alters-, körperhöhen- und gewichtsbezogene Standard-Deviation-Scores (SDS) in beiden Geschlechtern zu bestimmen. Der ASG und die Steroid-Therapie wurden erfasst. Die maximale tägliche topische Steroiddosis betrug 500 µg Fluticasone/800 µg Budesonid. **Ergebnisse:** 10/178 Kinder waren kleinwüchsig, 7 großwüchsig (5,6%/3,9%), 11/178 unter- und 9/178 übergewichtig (6,2%/5,0%). 19 bzw. 45 Kinder wiesen eine verringerte BUA bzw. SOS auf (altersbezogen). Von verringerten Werten waren betroffen: Mädchen: BUA: 15,0% (12/80), SOS 25,0% (20/80); Jungen: BUA: 7,1% (7/98), SOS: 25,5% (25/98). Die Geschlechtsunterschiede waren nicht signifikant. Die Verminderung der SOS korreliert zum ASG und betrifft signifikant häufiger Kinder unter topischer Steroidtherapie (BUA: 0,09/0,25; SOS: – 0,37/– 0,07). **Zusammenfassung:** Nach unseren ersten Ergebnissen sind verringerte Schallgeschwindigkeiten des Kalkaneus bei asthmakranken Kindern gehäuft aufgetreten, die mit der Asthmaschwere und der Steroidtherapie (selbst bei niedrig dosierten topisch angewandten Steroiden) assoziiert waren. Dies ist möglicherweise auf eine steroidinduzierte Kollagensynthesehemmung mit nachfolgend verminderter Knochenelastizität zurückzuführen. Weiterführende Untersuchungen, insbeson-

Abstract

Purpose: To determine broadband ultrasound attenuation (BUA) and speed of sound (SOS) on the os calcis in asthmatic children. To correlate these findings with sex, age, weight and height, topical steroid intake, and asthma severity grade (ASG). **Patients and Methods:** 178 children (ASG 1–3)/(98 m, 80 f; mean age 11.9 ± 3.1 y) were consecutively chosen from 4/00 to 9/01. Children with any other chronic disease were excluded. BUA and SOS were measured using SAHARA™ (Hologic Inc. Waltham, USA). Regional normative BUA and SOS data of 3299 children (obtained with the same system), were used to calculate age-, weight- and height-matched standard-deviation-scores (SDS) for both sexes. Asthma severity grade and steroidal intake were determined. The highest topical steroid dosage was 500 µg Fluticasone or 800 µg Budesonide per day. **Results:** 10/178 children were small and 7/178 tall per age (5.6%/3.9%), 11/178 children were light (6.2%) and 9 heavy per age (5.0%). 19 and 45 children had reduced BUA and SOS values, respectively. The following rates of reduced values were observed: girls: BUA 15.0% (12/80), SOS 25.0% (20/80); boys: BUA 7.1%, SOS 25.5% (7/98 and 25/98). Sexual differences were not significant. Reduced SOS-values were associated with higher severity and occurred significantly more frequent at children under steroidal intake (0.09 vs. 0.25 [BUA] and – 0.37 vs. – 0.07 [SOS]). **Conclusion:** Following our results an increase incidence of reduced speed of sound occurs in asthmatic children which is attributed to asthma severity and seems to be negatively influenced even by topically applied low dose steroids. This could be attributed to a steroid induced collagen synthesis deficiency followed by a reduced bone elasticity. Further studies, especially using a longitudinal study design are required to verify these findings.

Institutsangaben

¹ Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Friedrich-Schiller-Universität, Jena
² Päd. Pneumologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Friedrich-Schiller-Universität, Jena

Korrespondenzadresse

A. Malich · Friedrich-Schiller-Universität, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie ·
 Bachstraße 18 · 07740 Jena · Tel.: + 49-3641-935358 · Fax: + 49-3641-936767 ·
 E-mail: ansgar.malich@med.uni-jena.de

Bibliografie

Fortschr Röntgenstr 2003; 175: 366–373 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 1438–9029

dere Longitudinalstudien sind notwendig, um diesen Einfluss zu überprüfen.

Key words

BUA · SOS · asthma · steroids · childhood and adolescents

Einleitung

Asthma bronchiale betrifft in Deutschland 10–13% aller Kinder und Jugendlichen und ist damit die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter [1] mit zunehmender Inzidenz.

Die bereits 1948 beschriebenen Wachstumsverzögerungen asthmakrankender Kinder [2] wurden in den folgenden Jahren entweder mit der Schwere der Erkrankung oder mit der erforderlichen meist hoch dosierten systemischen Therapie durch Steroide erklärt [3]. Die Pharmakotherapie des Asthma bronchiale hat in den vergangenen Jahrzehnten jedoch deutliche Fortschritte erzielt. Eine systemische Gabe von Glukokortikoiden ist bei den zur Verfügung stehenden Medikamenten zur Minderung der zugrundeliegenden Inflammation nur noch in den seltensten Fällen notwendig. Goldstandard ist die topische Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden als effektivste Medikamentengruppe. Viele Asthmatiker sind aufgrund der Therapie gegenwärtig weitgehend beschwerdefrei.

In den vergangenen Jahren ist die ultraschallbasierte Ermittlung der Schallgeschwindigkeit und der Schallabsorption, die eng mit der Knochendichte, der Knochengeometrie, der Knochenelastizität und den umgebenden Weichteilen in Assoziation stehen, zunehmend in das Blickfeld wissenschaftlicher Forschung geraten. Die meisten ultraschallbasierten Systeme basieren auf der Transmission von Ultraschallwellen bei Vorhandensein eines Transmitters, der einen Ultraschallpuls generiert, und eines Empfängers, der diesen detektiert. Die SOS kann dabei aus der Zeitverzögerung vom Aussenden der Wellen bis zum Empfangen und der Distanz zwischen Transmitter und Receiver ermittelt werden. Demzufolge ist die Einheit der SOS s/min.

Der generierte Puls am Transmitter beinhaltet eine definierte Frequenzbreite. Die Amplitude zwischen dem generierten und empfangenen Signal kann über eine bestimmte Breite der Frequenzen mit und ohne Transmission durch den Kalkaneus erfasst werden. Die BUA kann als Differenz der beiden Amplituden für jede einzelne Frequenz erfasst werden. Die Abschwächung ist frequenzabhängig, nicht linear und wird logarithmisch ermittelt. Daher ist die Einheit der BUA dB/MHz. Je dichter eine Struktur ist, um so schneller dringen Schallwellen ein. Somit korreliert eine hohe SOS mit einem dichten Knochen. Die BUA hängt vermehrt von der trabekulären Knochenkomponente ab und ist bei dichter trabekulärer Struktur (des Knochens) höher.

Für die Anwendung am Kalkaneus liegen lokale Referenzwerte für Kinder und Jugendliche sowohl der BUA als auch der SOS vor [4]. Die Reproduzierbarkeit der Schallgeschwindigkeit der üblichen ultraschallbasierten Osteodensitometer wurde mit <0,15% ermittelt, die Reproduzierbarkeit der BUA mit <1,6% [5].

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um eine Analyse der Knochenmineralisation asthmakrankender Kinder vorzunehmen. Analog zu den Arbeiten von Schönau et al. [6] wurden hierzu

die Referenzwerte alters-, größen- bzw. gewichtsbezogen angewandt, um ggf. Unterschiede aufgrund der geometrischen Struktur des Knochens zu erfassen. Bislang existieren für kein derzeit verfügbares Knochendichteverfahren Grenzwerte, für ein erhöhtes Frakturrisiko im Kindesalter.

Unter Knochendichte versteht man den Quotienten aus Knochenmineralgehalt und Volumen der untersuchten ossären Strukturen. Dabei wird bei Anwendung zweidimensionaler Knochendichtemessmethoden in der Regel von einer zylindrischen Knochengeometrie ausgegangen, um eine Dichte zu extrapolieren. Die Knochenelastizität beeinflusst den Wert der SOS, in entsprechenden Studien wurde hierbei die Elastizität, d. h. Verformbarkeit des trabekulären Knochengerüsts einbezogen ohne die kortikale bzw. gesamt-ossäre Elastizität zu erfassen [7].

Folgende Fragestellungen standen im Vordergrund der Studie:

- Ist die mittels Ultraschall am Kalkaneus gemessene Knochenmineralisation von Asthmatikern unauffällig oder gibt es Tendenzen zur Osteopenie?
- Falls vorhanden, sind diese Tendenzen signifikant verschieden in Abhängigkeit von der Körperhöhe, dem Körpergewicht oder/und dem Lebensalter?
- Sind Veränderungen von BUA und SOS abhängig von der Asthmaschwere oder/und von der Steroidtherapie?
- Treten derartige Veränderungen in bestimmten Altersbereichen auf und könnten somit auf Reifeverzögerungen (z. B. verzögerte Pubertät) zurückzuführen sein?

Patienten und Methodik

Studiendesign

178 asthmakranke Kinder der Asthmasprechstunde der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena wurden konsekutiv im Zeitraum von April 2000 bis September 2001 in die Studie einbezogen. Es wurden 80 Mädchen (mittleres Alter $12,1 \pm 3,1$ Jahre) und 98 Jungen (mittleres Alter $11,6 \pm 3,0$ Jahre) untersucht.

Aufnahmekriterium der Studie war die Diagnosestellung eines Asthma bronchiale. Kinder, die zusätzlich an einer chronischen systemischen Erkrankung nichtatopischer Genese oder an Erkrankungen/Verletzungen der unteren Extremität litten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Eine zusätzliche Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis führte nicht zum Ausschluss aus der Studie.

143 Kinder wiesen zusätzlich zum Asthma eine Rhinitis allergica auf, 97 von 178 Kindern hatten zusätzlich ein atopisches Exzem.

Die Eltern und Kinder wurden über die zusätzliche Ultraschalluntersuchung und den Studienzweck informiert.

Folgende Parameter wurden bestimmt:

- das Lebensalter nach anthropometrischen Gesichtspunkten,
- die Körperhöhe unter Verwendung einer Messlatte,
- das Körpergewicht unter Verwendung einer Hochpräzisionswaage (ohne Schuhe, mit Unterwäsche),
- der Asthmaschweregrad entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga von 1998 [8]: der höchste Schweregrad 4 wurde in der vorliegenden Studie von keinem Kind erreicht,
- die Steroidtherapie. Es wurde quantitativ und qualitativ die Steroiddosis des letzten Jahres in Form der Tagesdosis erfasst. Auch Bedarfsmedikationen wurden ermittelt. Es erfolgte darüber hinaus eine Einteilung in zwei Gruppen, je nachdem, ob im letzten Jahr vor der Untersuchung eine Steroidgabe erfolgte oder nicht. Die maximale topische Steroiddosis lag bei 500 µg Fluticason bzw. 800 µg Budesonid pro Tag und minimal bei 100 µg Fluticason bzw. 200 µg Budesonid pro Tag. Systemische Steroide wurden nicht appliziert.
- die quantitative Ultraschallmessung unter Anwendung des SAHARA Sonometer (Hologic, Inc., Waltham, Mass. USA).

Kinder mit einer Schuhgröße kleiner 28 bzw. einem anthropometrischen Alter < 6 Jahre wurden aus der Studie ausgeschlossen, da aus technischen Gründen keine reliable Datenermittlung in diesem Bereich möglich ist [4] und daher auch keine Referenzwerte in diesem Alter vorliegen. Es wurde der Kalkaneus beider Füße gemessen, die identische Einstellung der Kalkanei erfolgte in allen Fällen durch eine Positionierungshilfe bei sitzendem Patienten. Bei allen Messungen lagen gleiche Untersuchungsbedingungen (Raumtemperatur, Luftfeuchte, Gemenge und -art) vor. Die Messung erfolgte nach Platzierung von Ultraschallsonden (Emittend und Receiver), die durch Ultraschallgel an den Kalkaneus gekoppelt wurden. Ein Transducer war hieran angeschlossen.

Es wurden die mittlere Schallabsorption im Knochen (bone ultrasound attenuation, BUA; angegeben in dB/MHz) und die durchschnittliche Schallgeschwindigkeit durch den Knochen (speed of sound, SOS; angegeben in m/s) ermittelt. Zur Qualitätskontrolle erfolgte täglich die Untersuchung eines Phantoms vor der ersten durchgeführten Messung. Die Erziehungsberechtigten der untersuchten Kinder stimmten der Untersuchung nach entsprechender Aufklärung in allen Fällen zu.

Aufarbeitung der Werte

Die statistische Analyse erfolgte unter Anwendung von Kontingenz-Tafelanalysen und Chi-Quadrat-Tests. Die Messwerte wurden zu einer unabhängigen Beurteilbarkeit der Parameter in den Standard Deviation (SDS) überführt. Der SDS wird analog zum Z-Score der Osteologie Erwachsener berechnet als Quotient aus der Differenz von Mess- und Referenzwert durch die Standardabweichung des Referenzbereichs. Es wurden die von Wünsche et al. am selben Gerät unter identischen Bedingungen ermittelten Referenzwerte im Kindes- und Jugendalter verwandt und analog zu dieser Veröffentlichung das Alter, das Körpergewicht bzw. die Körperhöhe als Bezugsgröße bestimmt [4]. Dabei wurden die Referenzwerte von Kromeyer-Hauschild et al. verwandt [9]. Es wurden die Empfehlungen der WHO zur Einschätzung eines erhöhten Frakturrisikos der etablierten Knochendichtemessverfahren für die Ultraschallmessung übernommen.

Demnach werden Werte unter -1 Standardabweichungen (SD) als verdächtig auf Osteopenie eingestuft [10].

Ergebnisse

Körperhöhe und Körpergewicht

Insgesamt waren 10 Kinder kleinwüchsig (5,6%). Demgegenüber wurde bei 7 Kindern ein Wert oberhalb der 97. Perzentile ermittelt (3,9%). Weitere 8 Kinder waren tendenziell klein (Körperhöhe < 10. Perzentile) und 13 groß (Körperhöhe > 90. Perzentile). Es konnte kein Verteilungsunterschied zwischen den Messwerten der Körperhöhe und dem Asthmaschweregrad dargestellt werden. 11 Kinder waren untergewichtig (6,2% < 3. Perzentile), 9 Kinder übergewichtig (5,0% > 97. Perzentile). 10 weitere Kinder waren tendenziell leicht (Körpergewicht < 10. Perzentile), 17 Kinder lagen über der 90. Perzentile (zwischen 90. und 97. Perzentile).

Schallabsorption und Schallgeschwindigkeit, Gesamtgruppe

Altersbezogen verringerte Messwerte der BUA wurden ermittelt bei einem Kind < -2 SD (0,6%) und bei weiteren 18 Kindern < -1 SD (10,1%). Bei 126 Kindern wurden unauffällige Werte ermittelt, eine erhöhte Schallabschwächung lag bei 25 Kindern vor (14,0%), bei zusätzlichen 8 Kindern oberhalb der doppelten SD (4,5%) (Abb. 1 und 2). Verwendet man statt des Alters die Körperhöhe bzw. das Körpergewicht als Bezugswert, ändert sich an dieser Verteilung nichts wesentlich. Es wurde dann kein bzw. ein Kind mit einem SD-Wert < -2 SD (0%/0,6%) und zusätzlich 16 bzw. 15 Kinder mit einem SD-Wert < -1 SD ermittelt (9,0%/8,4%). Die große Mehrheit, 119 bzw. 126 Kinder, hatte eine unauffällige BUA im Referenzbereich. 43 bzw. 36 Kinder wiesen eine erhöhte

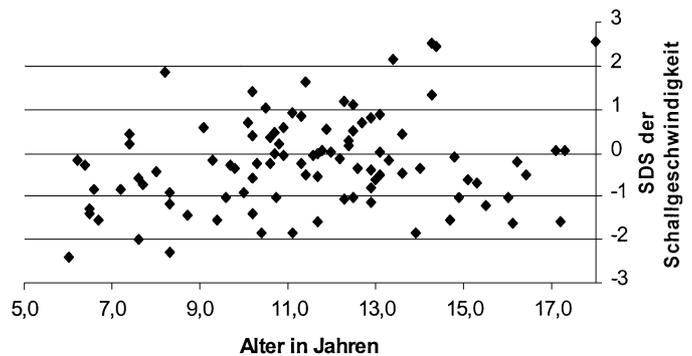


Abb. 1 Altersbezogener SDS der Schallgeschwindigkeit, Jungen.

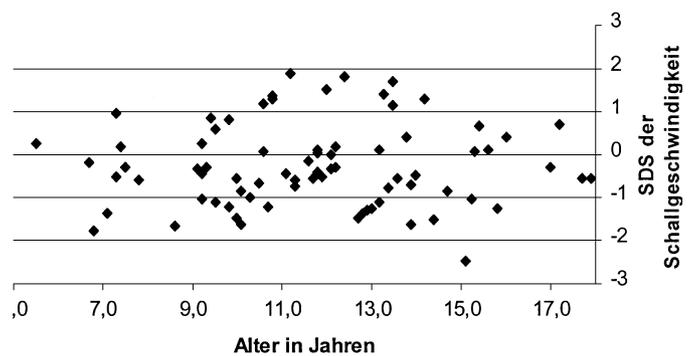


Abb. 2 Altersbezogener SDS der Schallgeschwindigkeit, Mädchen.

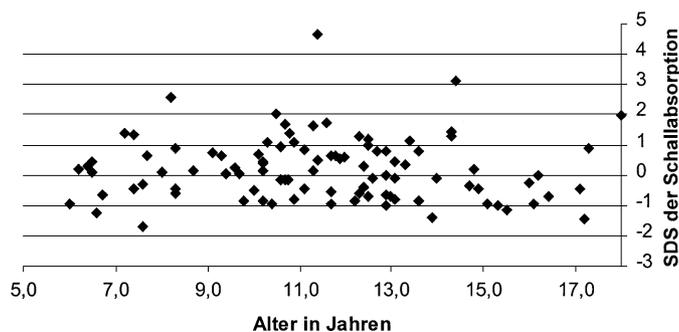


Abb. 3 Altersbezogener SDS der Schallabsorption, Jungen.

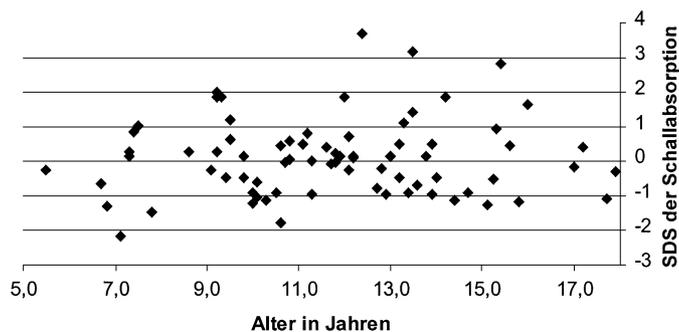


Abb. 4 Altersbezogener SDS der Schallabsorption, Mädchen.

Schallabschwächung auf (24,1%/20,2%). Im Gegensatz zur BUA war die SOS häufig verringert: altersbezogen wiesen 4 von 178 Kindern (2,2%), körperhöhenbezogen 5 (2,8%) und gewichtsbezogen zwei Kinder (1,1%) einen Wert < -2 SD auf. Zusätzlich wiesen 41, 39 bzw. 40 Kinder eine verringerte SOS < -1 SD auf (23,0%; 21,9%; 22,5%). Eine erhöhte SOS wurde bei 17, 19 bzw. 20 Kindern (9,6%; 10,7%; 11,2%) ermittelt, zusätzlich wiesen 4, 2 bzw. 3 Kinder Werte > +2 SD auf (2,2%, 1,1%; 1,7%). Die Messwerte unterschieden sich zwischen Jungen und Mädchen nicht signifikant voneinander. Folgende mittlere SDS-Werte wurden ermittelt: BUA: Jungen $0,20 \pm 1,03$ und Mädchen $0,11 \pm 1,10$; SOS: Jungen $-0,22 \pm 1,04$ und Mädchen $-0,27 \pm 0,95$. Es lag eine signifikante, moderate Korrelation von BUA und SOS vor mit $r = 0,66$, $p < 0,01$. Die detaillierten Angaben sowie prozentualen Verteilungen sind Tab. 1 (BUA) bzw. 2 (SOS) zu entnehmen.

Knochenmineralisationsparameter unter Bezug auf den Asthmaschweregrad und die Steroidtherapie

9 von 26 Kindern mit Asthma III° zeigten eine verringerte SOS, während beim ASG II 25/93 Kinder und beim ASG I 11 von 59 Kindern von verringerten SOS-Werten betroffen waren (34,6%, 26,9% bzw. 18,6% der Kinder mit den ASG III, II und I). Die mittleren SDS der SOS verhalten sich negativ proportional zum ASG. Mit steigender Krankheitsschwere fallen sie von $-0,15 \pm 1,02$ auf $-0,44 \pm 0,87$. Weiterhin wiesen Patienten unter topischer Steroidtherapie im Vergleich zu Kindern ohne Steroidtherapie signifikant niedrigere SOS auf. Der SDS lag im Mittel bei Kindern unter Steroidtherapie bei $0,09 \pm 1,05$ (BUA) und $-0,37 \pm 0,93$ (SOS), während er bei den Kindern ohne Steroidtherapie deutlich höher bei $0,25 \pm 1,06$ (BUA) und $-0,07 \pm 1,05$ (SOS) ermittelt wurde. Der Zusammenhang von Asthmaschweregrad und Neigung zur Osteopenie erlangt ein statistisch signifikantes Niveau ($p < 0,05$). Die Verteilungsunterschiede bezogen auf die Steroidapplikation

Tab. 1 Verteilung der ermittelten Werte der BUA bezogen auf die alters-, gewichts- bzw. körperhöhenbezogenen Referenzdaten, prozentualer Anteil in Klammern

	SDS < -2	SDS < -1	SDS Ref	SDS > 1	SDS > 2
LA (JU)	0 (0%)	7 (7,1%)	72 (73,5%)	15 (15,3%)	4 (4,1%)
LA (MÄ)	1 (1,2%)	11 (13,8%)	54 (67,5%)	10 (12,5%)	4 (5,0%)
gesamt	1 (0,6%)	18 (10,1%)	126 (70,8%)	25 (14,0%)	8 (4,5%)
KH (JU)	0 (0%)	8 (8,2%)	64 (65,3%)	19 (10,7%)	7 (3,9%)
KH (MÄ)	0 (0%)	8 (10,0%)	55 (68,8%)	12 (15,0%)	5 (6,2%)
gesamt	0 (0%)	16 (9,0%)	119 (66,9%)	31 (17,4%)	12 (6,7%)
KG (JU)	0 (0%)	11 (11,2%)	62 (63,3%)	20 (20,4%)	5 (5,1%)
KG (MÄ)	1 (1,2%)	4 (5,0%)	64 (80,0%)	6 (7,5%)	5 (6,2%)
gesamt	1 (0,6%)	15 (8,4%)	126 (70,8%)	26 (14,6%)	10 (5,6%)

Tab. 2 Verteilung der ermittelten Werte der SOS bezogen auf die alters-, gewichts- bzw. körperhöhenbezogenen Referenzdaten, prozentualer Anteil in Klammern angegeben in absoluter Zahl

	SDS < -2	SDS < -1	SDS Ref	SDS > 1	SDS > 2
LA (JU)	3 (3,1%)	22 (22,4%)	62 (63,3%)	7 (7,1%)	4 (4,1%)
LA (MÄ)	1 (1,2%)	19 (23,8%)	50 (62,5%)	10 (12,5%)	0 (0,0%)
gesamt	4 (2,2%)	41 (23,0%)	112 (63,0%)	17 (9,6%)	4 (2,2%)
KH (JU)	4 (4,3%)	21 (21,5%)	61 (62,2%)	10 (10,2%)	2 (2,1%)
KH (MÄ)	1 (1,2%)	18 (22,5%)	52 (65,0%)	9 (11,3%)	0 (0,0%)
gesamt	5 (2,8%)	39 (21,9%)	113 (63,5%)	19 (10,7%)	2 (1,1%)
KG (JU)	1 (1,0%)	23 (23,5%)	61 (62,2%)	10 (10,2%)	3 (3,1%)
KG (MÄ)	1 (1,2%)	17 (21,3%)	52 (65,0%)	10 (12,5%)	0 (0%)
gesamt	2 (1,1%)	40 (22,5%)	113 (63,5%)	20 (11,2%)	3 (1,7%)

waren ebenfalls statistisch signifikant. Die entsprechenden detaillierten Daten sind der Tab. 3 zu entnehmen.

Altersgipfel

Am ausgeprägtesten waren die SOS der 6 - 9-jährigen Kinder verringert (3/40 Fällen < -2 SD, 11/40 Fällen < -1 SD). Dies entspricht 35% der untersuchten Kinder dieses Alters. In der für die Pubertät relevanten Altersgruppe der 10 - 13-jährigen lag nahezu eine Gleichverteilung von verringerten und akzelerierten SOS-Werten vor (Tab. 4). Dabei war die Bezugsgröße (Alter, Körperhöhe, Körpergewicht) ohne Belang. Die altersbezogenen Verteilungsunterschiede waren voneinander nicht signifikant verschieden (Multivarianzanalysentest), so dass in keiner Altersgruppe signifikant häufiger verringerte SOS auftraten.

Diskussion

Methodik und Referenzdaten

Die angewendete Methode ermittelt die Knochenmineralisation indirekt über Veränderungen der Schallgeschwindigkeit bzw. der Schallabsorption. In großen Studien konnte nachgewiesen werden, dass sowohl die BUA als auch die SOS, am Kalkaneus gemessen, die Frakturrate bei Erwachsenen erfassen kann [11 - 13]. Problematisch ist bei der Bestimmung der Absorption und Geschwindigkeit des Ultraschalls die hohe Abhängigkeit von externen Parametern, z. B. der Umgebungstemperatur bzw. der exak-

Tab. 3 Verteilung der SOS-Parameter in Abhängigkeit vom Asthmaschweregrad, Asthmatyp sowie der Steroidtherapie bezogen auf Alter, Körperhöhe bzw. Körpergewicht. In Klammern sind die prozentualen Werte angegeben

	< -2 SD	< -1 SD	Ref	> 1 SD	> 2 SD
Alter					
ASG 1 (n = 59)	1 (1,7%)	10 (16,9%)	39 (66,1%)	6 (10,2%)	3 (5,1%)
ASG 2 (n = 93)	3 (3,2%)	22 (23,7%)	57 (61,3%)	10 (10,8%)	1 (1,0%)
ASG 3 (n = 26)	0	9 (34,6%)	16 (61,5%)	1 (3,9%)	0
extr. Asthma	4 (3,0%)	29 (21,6%)	86 (64,2%)	13 (9,7%)	2 (1,5%)
intrin. Asthma	0	4 (33,3%)	7 (58,3%)	1 (8,3%)	0
Mischasthma	0	8 (25,0%)	19 (59,4%)	3 (9,4%)	2 (6,2%)
pos. Steroidanamnese	2 (2,0%)	29 (29,6%)	59 (6,0%)	8 (8,1%)	0
neg. Steroidanamnese	2 (2,5%)	12 (15,0%)	53 (66,3%)	9 (11,2%)	4 (5,0%)
Körperhöhe					
ASG 1 (n = 59)	1 (1,7%)	10 (16,9%)	40 (67,8%)	7 (11,9%)	1 (1,7%)
ASG 2 (n = 93)	4 (4,3%)	21 (22,6%)	56 (60,2%)	11 (11,8%)	1 (1,0%)
ASG 3 (n = 26)	0	8 (30,8%)	17 (65,4%)	1 (3,9%)	0
extr. Asthma	5 (3,8%)	25 (18,9%)	89 (67,4%)	13 (9,7%)	2 (1,5%)
intrin. Asthma	0	4 (33,3%)	7 (58,3%)	1 (3,9%)	0
Mischasthma	0	10 (31,3%)	17 (53,1%)	5 (15,6%)	0
pos. Steroidanamnese	3 (3,1%)	27 (27,6%)	59 (60,2%)	9 (9,2%)	0
neg. Steroidanamnese	2 (2,5%)	12 (15,0%)	54 (67,5%)	10 (12,5%)	2 (2,5%)
Körpergewicht					
ASG 1 (n = 59)	1 (1,7%)	11 (18,6%)	38 (64,4%)	7 (11,9%)	2 (3,4%)
ASG 2 (n = 93)	1 (1,1%)	21 (22,6%)	59 (63,4%)	11 (11,8%)	1 (1,1%)
ASG 3 (n = 26)	0	8 (30,8%)	16 (61,5%)	2 (7,7%)	0
extr. Asthma	2 (1,5%)	27 (20,1%)	90 (67,2%)	13 (9,7%)	2 (1,5%)
intrin. Asthma	0	5 (41,7%)	6 (50,0%)	1 (8,3%)	0
Mischasthma	0	8 (25,0%)	17 (53,1%)	6 (18,8%)	1 (3,1%)
pos. Steroidanamnese	1 (1,0%)	27 (27,6%)	60 (61,2%)	10 (10,2%)	0
neg. Steroidanamnese	1 (1,2%)	13 (16,3%)	53 (66,2%)	10 (12,5%)	3 (3,8%)

Tab. 4 Relative Verteilung des SDS bei altersbezogenen SOS-Werten in den einzelnen Altersgruppen. In Klammern sind die prozentualen Werte angegeben

	< -2 SD	< -1 SD	Ref	> 1 SD	> 2 SD
Alter					
6-9-jährig	3 (7,5)	11 (27,5)	25 (62,5)	1 (2,5)	0
10-13-jährig	0	11 (16,4)	46 (68,7)	10 (14,9)	0
14-17-jährig	1 (1,6)	19 (30,2)	34 (54,0)	6 (9,5)	3 (4,8)
> 17-jährig	0	1 (11,1)	7 (77,8)	0	1 (11,1)
Körperhöhe					
6-9-jährig	3 (7,5)	11 (27,5)	25 (62,5)	1 (2,5)	0
10-13-jährig	1 (1,5)	11 (16,4)	44 (65,7)	11 (16,4)	0
14-17-jährig	1 (1,6)	16 (25,9)	38 (61,4)	6 (9,5)	1 (1,6)
> 17-jährig	0	1 (11,1)	6 (66,7)	1 (11,1)	1 (11,1)
Körpergewicht					
6-9-jährig	1 (2,5)	10 (25,0)	28 (70,0)	1 (2,5)	0
10-13-jährig	0	13 (19,4)	43 (64,2)	11 (16,4)	0
14-17-jährig	1 (1,6)	16 (25,9)	37 (59,8)	6 (9,5)	2 (3,2)
> 17-jährig	0	1 (11,1)	5 (55,6)	2 (22,2)	1 (11,1)

ten Positionierung der zu untersuchenden Knochen, was zu einer eingeschränkten Präzision der Methodik führt.

Dem wurde in verschiedener Weise Rechnung getragen:

1. Die Untersuchungen erfolgten unter standardisierten Bedingungen, annähernd gleichbleibender Temperatur und Luftfeuchte, die denen der Referenzdatenerfassung entsprachen.
2. Es wurde dasselbe Gerät verwandt und vom gleichen Personal die Daten erhoben wie bei der Erfassung der Referenzwerte.

3. Zur exakten Positionierung erfolgte die Verwendung einer Positionierungshilfe, die Schwankungen und Bewegungsartefakte weitgehend ausschloss.
4. Die Werte wurden an beiden Füßen je 5-mal gemessen, dann erfolgte die Wiedergabe eines Mittelwertes für jede Seite, dieser wurde dann nochmals gemittelt, um Messschwankungen zu verringern.
5. Kinder mit bekanntem Zustand nach Immobilisation (z. B. infolge stattgehabter Fraktur) wurden aus der Studie ausgeschlossen, um eine negative Beeinflussung der Knochenmineralisation zu vermeiden.

Bei linearen osteodensitometrischen Messverfahren wurde festgestellt, dass die Körperhöhe einen erheblichen Einfluss auf die gemessene Knochendichte hat, da in einem kürzeren Knochen ein anderer Messwert gemessen wird, obwohl die reale Knochendichte bei beiden gleich ist [6,14]. Die Fußbreite und über diese die Körperhöhe beeinflussen die Absorption, da mit verlängerter Durchlaufstrecke die Absorption zunimmt und somit eine Abnahme der Amplitude erfolgt. Dieser Zusammenhang spiegelt sich auch wider in ansteigenden Referenzwerten mit zunehmender Körperhöhe (und damit Fußbreite). In der vorliegenden Studie kam es bei den untersuchten Kindern nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen, je nach Bezugsgröße Gewicht, Körperhöhe oder Lebensalter (Tab. 1-4), da durch den Vergleich zu den Referenzwerten diesem Wachstumseinfluss bereits Rechnung getragen wurde.

Durch das Vorliegen regionaler Referenzwerte für die SOS und die BUA konnten systematische Fehler vermieden werden. Den veränderten Lebensbedingungen mit entsprechend varianten Er-

nährungsformen [15] wurde durch die Einbeziehung aktueller Referenzwerte für Gewicht und Körperhöhe Rechnung getragen [9]. Die von Baum et al. beschriebene geringe Neigung zur Kleinwüchsigkeit bei Asthmatikern konnte im vorliegenden Patientengut bestätigt werden [16]. In Abhängigkeit von den jeweiligen Referenzwerten konnte diese Tendenz in anderen Studien nicht belegt werden [17].

Die WHO-Empfehlungen zur Definition der Osteopenie unter Anwendung des T-Scores sind nur für die DXA-Messung der LWS bei Erwachsenen anwendbar. Für die Auswertung aller anderen Lokalisationen und Techniken wird im Erwachsenenalter die Anwendung des Z-Scores empfohlen, wie in dieser Arbeit geschehen. In der Arbeit von Frost et al. wird die Frage der Relevanz der WHO-Kriterien für ultraschallbasierte Messungen im Erwachsenenalter unter Einbeziehung von T- bzw. Z-Score aufgearbeitet [18]. Dabei zeigte sich, dass bei ultraschallbasierten Messungen die Schwelle zur Osteopenie bei Erwachsenen bereits eher erreicht wird, so dass bei einer Festlegung von -1 SD als Schwelle osteopenische Fälle im Erwachsenenalter erfasst sind. Auch in anderen Studien wird apostrophiert, dass die WHO-Kriterien für die Ultraschallmessungen nicht direkt übertragbar sind, da nur wenige Patienten T-Score Werte $< -2,5$ SD aufweisen [7,19]. Dies ist sicher auch auf die höhere methodische Schwankung des quantitativen Ultraschalls und die entsprechend höheren Standardabweichungen in der Referenzpopulation im Vergleich zu QCT und DXA zurückzuführen [4]. Aufgrund fehlender entsprechender Studien ist eine Übernahme von Empfehlungen aus dem Erwachsenenbereich im Kindes- und Jugendalter problematisch. Es gibt für die Knochendichtemessmethoden im Kindes- und Jugendalter bislang keinerlei definierten Grenzwert für ein erhöhtes Frakturrisiko, so dass eine entsprechende Aufarbeitung und Interpretation besonders problematisch ist. Darüber hinaus muss betont werden, dass weder die BUA noch die SOS isoliert die Knochendichte wiedergeben. Die Schallabsorption BUA und die Schallgeschwindigkeit SOS korrelieren zwar moderat signifikant miteinander, dennoch muss erwähnt werden, dass mit beiden Parametern verschiedene Aspekte des Knochens als beeinflussende Größe miteingefasst werden. So wird diskutiert, dass die SOS neben der trabekulären Struktur und Dichte auch maßgeblich von der Elastizität des Knochens (der trabekulären Strukturen) beeinflusst wird [20]. Neben zahlreichen anderen Faktoren wird die Schallabsorption BUA wie auch die Schallgeschwindigkeit SOS von der Stärke des umgebenden Fett- und Weichteilgewebes beeinflusst [21].

Im Tierversuch konnte eine sehr hohe Assoziation von Schallgeschwindigkeit und Aschgewicht des Knochens nachgewiesen werden [22]. Anhand der veröffentlichten und angewandten Referenzwerte war zu erwarten, dass die SOS der sensitivere Parameter zu Erfassung von Schwankungen der Knochenmineralisation ist, da sie im Gegensatz zur Schallabsorption eine geringere Varianz besitzt. Dies bestätigt auch die Arbeit von Frost et al. [18].

Ergebnisse

Wir untersuchten die ultraschallbasierten Knochendichteparameter BUA und SOS bei Kindern mit Asthma bronchiale. Während die ermittelten Werte der BUA vergleichbar zur Gausschen Normalverteilung erfasst wurden, lag die SOS gegenüber einem

großen gesunden Vergleichskollektiv häufig vermindert vor. Häufiger waren Patienten mit höherem Asthma-Schweregrad betroffen und Patienten, die topische Steroide erhielten. Dabei lagen die Dosierungen der Steroide bei allen einbezogenen Patienten unter der Schwellendosis, die in der Literatur erste Minderungen des BMD, gemessen durch DXA oder QCT, bewirkten [23,24].

Es lassen sich hierfür mehrere Erklärungen diskutieren:

1. Die Compliance der Kinder ist unzureichend und es kommt daher entweder zu einer zu niedrigen (häufige Ursache für inoptimale Therapie und z.T. konsekutive Therapieerhöhungen) oder zu einer Inkorporation höherer Mengen an Steroiden, als bei einer korrekten Anwendung zu erwarten wäre. Alle einbezogenen Kinder wurden in die korrekte Anwendung der topischen Steroide eingewiesen, teilweise auch im Rahmen qualifizierter Asthma-Schulungen. Eine Fehlapplikation führt nach entsprechenden Studien eher zu einer verringerten wirksamen Dosis, dennoch ist eine infolge falscher Anwendung resultierende erhöhte Steroidinkorporation möglich, wenn auch eher von untergeordneter Bedeutung.
2. Die SOS repräsentiert neben der in DXA und QCT erfassten Knochenmineralisation auch maßgeblich die Elastizität des Spongiosanetzwerkes [25]. Eine verminderte Elastizität kann durch eine steroidbedingte Kollagensynthesehemmung induziert werden [26,27].

Es ist belegt, dass Steroide in erster Linie den trabekulären Knochen beeinflussen [28]. In einer als Poster präsentierten kleineren italienischen Untersuchung der Schallgeschwindigkeit am os calcaneus von asthmakranken Kindern wurden vergleichbare Veränderungen unter Einfluss von Steroiden ermittelt [29]. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um zu klären, ob die SOS eine steroidinduzierte verminderte Elastizität des Spongiosanetzwerkes eher als andere Methoden erfassen kann.

3. Ein bislang nicht eindeutig erklärbares, verzögertes Einsetzen der Pubertät bei Asthmatikern wurde wiederholt beschrieben. Dies könnte zur Erklärung der verringerten SOS mit beitragen. Der Tanner-Stage wurde in der vorliegenden Studie nicht erfasst. In der entsprechenden Altersgruppe der 10–13-jährigen Kinder ist keine Häufung verringerter Werte der Schallgeschwindigkeit nachgewiesen worden. In diesem Zusammenhang muss darauf verwiesen werden, dass kein nennenswerter altersbedingter Anstieg der Referenzwerte der Schallgeschwindigkeit bei Jungen ermittelt wurde [4]. Dennoch wäre bei einer verzögert einsetzenden Pubertät eine körperhöhen- oder gewichtsbezogene Verringerung des SOS zu erwarten gewesen, da die Kinder ja in der Regel altersbezogen kleiner sind bei verzögertem Einsetzen der Pubertät (Tab. 4). Weitere Studien an einer größeren Patientengruppe unter Erfassung des Tanner-Stages und der Einbeziehung einer größeren Zahl an Patienten mit höheren Steroiddosierungen – soweit dies nach aktueller Therapieempfehlung überhaupt indiziert ist (s. o.) – sind zur weiteren Aufarbeitung dieser Frage erforderlich.
4. In der Patientengruppe ohne Steroidtherapie ist nahezu eine Normalverteilung der SOS-Parameter nachweisbar. Einige Autoren vermuten, dass die Atopie selbst osteopenische Veränderungen induziert, zum Beispiel über das PGE II [16]. Eine derartige Beeinflussung der SOS in Abhängigkeit vom Vorlie-

gen eines atopischen Asthmatyps lässt sich in der vorliegenden Arbeit nicht belegen.

5. Asthmatiker wie andere chronisch Kranke weisen weniger körperliche Aktivität auf und besitzen folglich eine geringere Muskelmasse [30]. Dies könnte eine verringerte Schallgeschwindigkeit (in Abhängigkeit vom ASG) miterklären, da die Muskelkraft bzw. vermehrte körperliche Aktivität einen positiven Effekt auf die kortikale Dicke des Knochens besitzt [31].

In der Literatur gibt es zur Problematik steroidinduzierter Knochenmineralisationsverringierungen widersprüchliche Aussagen [32, 33]. Mögliche Ursachen der divergierenden Resultate könnten in einer uneinheitlichen Differenzierung des ASG sowie unterschiedlichen Messverfahren und Messlokalisationen begründet sein.

Nach den Ergebnissen unserer Studie ist zu vermuten, dass die topische Anwendung von Steroiden in den heute üblichen Dosierungen (lt. Empfehlungen der Dt. Atemwegsliga) die Schallgeschwindigkeit und damit die Knochenmineralisation bzw. -elastizität bei einem Teil der Kinder beeinflusst. Zur abschließenden Beurteilung dieser Ergebnisse wird in einer derzeit laufenden Studie untersucht, ob Atopiker vor Beginn einer Therapie mit topischen Steroiden häufiger einen erniedrigten SOS aufweisen und ob die SOS durch die Therapie messbar beeinflusst wird. Dies könnte hinweisgebend sein, auf welchen Pathomechanismus (Steroidtherapie und/oder Krankheitsfolge) die verringerten SOS-Werte in erster Linie zurückzuführen sind. Es muss in diesem Kontext darauf verwiesen werden, dass topische Steroide im Gegensatz zu den vorher zur Verfügung stehenden Medikamenten die beste Kontrolle der dem Asthma zugrunde liegenden Inflammation darstellen, eine im Vergleich niedrigere Nebenwirkungsrate aufweisen und gegenwärtig Goldstandard der Asthmatherapie sind [34, 35]. Auf eine optimierte Therapie muss jedoch geachtet werden, um unerwünschte Wirkungen am Knochen zu minimieren. Mit der ultraschallbasierten Messmethodik ist es erstmals möglich, in leicht zugänglicher, nicht invasiver Form die Elastizität des Knochens mitzuerfassen.

Dennoch muss darauf hingewiesen werden, dass die Elastizität nicht als isolierter Faktor durch die Ultraschallmethodik zu bestimmen ist. Neben der Elastizität des trabekulären Netzwerkes und der Knochendichte unterliegt die SOS im Tierversuch bis zu 5% anderen Einflussfaktoren [20]. Die Ergebnisse der aktuellen Studie müssen aber aufgrund der Beeinflussung der Schallgeschwindigkeit SOS durch die Elastizität nicht als diskrepant zu den bislang veröffentlichten Studien gesehen werden, die einen Einfluss der Steroide in oben genannter Dosis auf die Knochenmineralisation unter Anwendung alternativer Meßmethoden nicht nachweisen konnten.

Für die klinische Praxis müssen weiterführende Studien klären, ob neben dem Monitoring des Längenwachstums (v.a. in den ersten 6 Therapie-Monaten (Quelle 17 u.a.)), auch das sonographische Monitoring der Knochendichte bei Patienten mit topischer Glucocorticoidtherapie sinnvoll ist. Zusätzlich wäre bei deutlich verringerten Werten der SOS eine Knochendichtemessung unter Verwendung des pQCT zu diskutieren, um so frühzeitig mögliche Osteopenien zu detektieren und unnötige Röntgenstrahlispositionen zu vermeiden.

Eine Störung der SOS bei einem Teil der asthmakranken Kinder ist nachweisbar. Die verringerten Schallgeschwindigkeiten traten gehäuft mit steigendem ASG und unter Applikation von Steroiden (selbst in niedrigen topisch applizierten Dosen) auf. Die atopische Veranlagung und das Geschlecht scheinen demgegenüber von untergeordneter Bedeutung in der Ausprägung dieser Veränderungen zu sein. Die Erfassung von veränderten Schallgeschwindigkeiten in Abhängigkeit von der stattgehabten Steroidtherapie kann möglicherweise auf eine steroidinduzierte Störung der Kollagensynthese mit nachfolgend verminderter Elastizität des Knochens zurückzuführen sein. Es bleibt zukünftigen Arbeiten vorbehalten, diese pathophysiologischen Zusammenhänge weiter zu klären. Da die ultraschallbasierte Bestimmung der BUA und der SOS von einer Fülle von Faktoren beeinflusst wird, die derzeit nicht isoliert zu erfassen sind, ist eine Bestimmung der Knochendichte selbst durch ultraschallgestützte Verfahren nicht möglich, obwohl eine hohe Assoziation zur Knochendichte besteht [20]. Obwohl eine generelle Routineanwendung derzeit daher kritisch zu beurteilen ist, zeigt die Studie mögliche Anwendungsbereiche auf.

Literatur

- Nicolai T, von Mutius E. Pollution and the development of allergy: the East and West Germany story. *Arch Toxicol Suppl* 1997; 19: 201 – 206
- Cohen MB, Abram LE. Growth patterns of allergic children: a statistical study using the grid technique. *J Allergy Clin Immunol* 1948; 19: 165 – 171
- David J. Short Stature in Children with Atopic Eczema. *Acad Derm Venereol Suppl Stockh* 1989; 144: 41 – 44
- Wünsche K, Wünsche B, Fähnrich H, Mentzel HJ, Vogt S, Abendroth K, Kaiser WA. Ultrasound Bone Densitometry of the Os Calcis in children and adolescents. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 349 – 355
- Strelitzki R, Truscott JG. An evaluation of the reproducibility and responsiveness of four “state of the art” ultrasonic heel bone measurement systems using phantoms. *Osteoporos Int* 1998; 8: 104 – 109
- Schönau E. Problems of bone analysis in childhood and adolescence. *Pediatr Neopro* 1998; 12: 420 – 429
- Hans D, Schott AM, Dargent-Molina P, et al. Is the WHO-criteria applicable to quantitative ultrasound measurement? The EPIDOS prospective study. *Bone* 1998; 5: 286
- Wettengel R, Berdel D, Hofmann D, et al. Empfehlungen zur Asthma-therapie bei Kindern und Erwachsenen. *Pneumologie* 1998; 52: 591 – 601
- Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, et al. Perzentile für den Body mass Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149: 807 – 818
- The WHO Study group. Assessment of fracture risk and its application to screening for menopausal osteoporosis. Technical report series 843. Geneva: WHO, 1994
- Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348: 511 – 514
- Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. *Arch Intern Med* 1997; 157: 629 – 634
- Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Quantitative ultrasound and bone mineral density are equally strongly associated with risk factors for osteoporosis. *J Bone Min Res* 2001; 16: 406 – 416
- Rauch F, Schönau E. Changes in bone density during childhood and adolescence: An approach based on bone's biological organization. *J Bone Min Res* 2001; 16: 597 – 604
- Kromeyer-Hauschild K, Zellner K, Jaeger U, Hoyer H. Prevalence of overweight and obesity among school children in Jena (Germany). *Int J Obes Realt Metab Disord* 1999; 23: 1143 – 1150

- ¹⁶ Baum WF. Anthropometrische und endokrinologische Untersuchungen asthmakrankender Kinder – ein Beitrag zum Problem atopiebedingter Störungen von Wachstum und Entwicklung. Halle: Universität, Med Fakultät, Habilitation, 1992
- ¹⁷ Saha MT, Laippala P, Lenko HL. Growth of asthmatic children is slower during than before treatment with inhaled glucocorticoids. *Acta Paediatr* 1997; 86: 138 – 142
- ¹⁸ Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO-criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporos Int* 2000; 11: 321 – 330
- ¹⁹ Faulkner KG, von Stetten E, Steiger P, et al. Discrepancies in osteoporosis prevalence at different skeletal sites: Impact on the WHO-criteria. *Bone* 1998; 5: 194
- ²⁰ Hans D, Wu C, Njeh CF, et al. Ultrasound velocity of trabecular cubes reflects mainly bone density and elasticity. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 18 – 23
- ²¹ Cheng S, Fan B, Wang L, Fuerst T, Lian M, Njeh C, et al. Factors affecting broadband ultrasound attenuation results of the calcaneus using a gel-coupled quantitative ultrasound scanning system. *Osteoporos Int* 1999; 10: 495 – 504
- ²² Cheng S, Fan B, Wang L, Fuerst T, Lian M, Njeh C, He Y, Kern M, Lappin M, Tylavsky F, Casal D, Harris S, Genant HK. Factors affecting broadband ultrasound attenuation results of the calcaneus using a gel-coupled quantitative ultrasound scanning system. *Osteoporos Int* 1999; 10: 495 – 504
- ²³ Agertoft L, Pederen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 178 – 183
- ²⁴ Harmanci E, Colak O, Metintas M, Alatas O, Yurdasiper A. Fluticasone propionate and budesonide do not influence bone metabolism in the long term treatment of asthma. *Allergol Immunopathol* 2001; 29: 22 – 27
- ²⁵ Imamoto K, Saito N, Yamamura Y, Yamamura I. Bone mineral density of the calcanei dissected from 30 cadavers – correlation of the values by the DXA, QCT and USD methods. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1996; 33: 597 – 602
- ²⁶ Mehta SS, Oz OK, Antich PP. Bone elasticity and ultrasound velocity are affected by subtle changes in the organic matrix. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 114 – 121
- ²⁷ Saarela T, Ristell J, Kauppila A, Koivisto M. Effect of short term antenatal dexamethasone administration on type I collagen synthesis and degradation in preterm infants at birth. *Acta Paediatr* 2001; 90: 921 – 925
- ²⁸ Reid IR, Evans MC, Wattie DJ, Ames R, Cundy TF. Bone mineral density of the proximal femur and lumbar spine in glucocorticoid-treated asthmatic patients. *Osteoporos Int* 1992; 2: 103 – 105
- ²⁹ Vignolo M, Mascagni A, Brigone A, Battistini E, Fasce L, Spallarossa D, Rossi GA, Aicardi G. Effects of inhaled glucocorticoid prolonged treatment in asthmatic subjects on quantitative ultrasonographic variables. “2nd international Congress on children’s bone health, Sheffield, GB 2002”. *Calcified tissue intern* 2002; 70: 371
- ³⁰ Düppe H, Gärdsell P, Johnell O, Nilsson BE, Ringsberg K. Bone mineral density, muscle strength and physical activity. A population-based study of 332 subjects aged 15 – 42 years. *Acta Orthop Scand* 1997; 68: 97 – 103
- ³¹ Norstrom PO, Pettersson U, Lporentzon R. Type of physical activity, muscle strength, and pubertal stage as determinants of bone mineral density and bone area in adolescent boys. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1141 – 1148
- ³² Boot AM, deJongste JC, Verberne AA, Pols HA, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density and bone metabolism of prepubertal children with asthma after long term treatment with inhaled corticosteroids. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 379 – 384
- ³³ Crowley S, Trivedi P, Risteli L, Hindmarsh PC, Brook CG. Collagen metabolism and growth in prepubertal children with asthma treated with inhaled steroids. *J Pediatr* 1998; 132: 409 – 413
- ³⁴ Von Mutius E. Presentation of new GINA guidelines for paediatrics. The global initiative on asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 16
- ³⁵ Agertoft L, Pederen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 178 – 183