

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. med. habil. St. Burdach



Untersuchungen zur Knochenmineralisation bei asthmakranken Kindern - ein Beitrag zum Problem atopiebedingter Wachstumsstörungen

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Ansgar Christoph Bernhard Malich
geboren am 22.11.1970 in Halle/Saale

Gutachter:

1. PD DR. med. habil Baum
2. Prof. Dr. med. habil Spielmann
3. Prof. Dr. med. habil Kaiser

Wachstumsstörungen bei Asthmatikern sind seit mehr als 50 Jahren bekannt und wurden in der Vergangenheit vorrangig als Folge der Steroidtherapie interpretiert. Diese Erklärung kann jedoch nicht befriedigen, da Kleinwüchsigkeit auch bei Asthmatikern ohne Kortikoidtherapie auftritt. Um die Genese dieses Phänomens näher zu beleuchten, erfolgten vorliegende Untersuchungen.

Von 160 Kindern der Asthaspezialsprechstunde der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, mittl. Alter $9,6 \pm 4,0$ Jahre, wurden Lebensalter, Körperhöhe (KH) sowie mittels der Single-Photonen-Absorptiometrie Knochenmineralgehalt (KMG), Knochenbreite (KBR) und Knochenindex (KI) berechnet. Die Knochenreifedifferenz wurde nach Thiemann/Nitz bestimmt. Zur Erlangung altersunabhängiger Daten wurde unter Verwendung lokaler Referenzwerte der Standard Deviation Score (SDS) ermittelt. Desweiteren wurden der t-Test sowie Varianzanalysen angewandt.

6,6% der Jungen und 8,3% der Mädchen waren kleinwüchsig, Mädchen insbesondere im Alter von 5-8 Jahren, Jungen im Alter von 9-12 Jahren. Extrinsic Asthmatiker waren von der Kleinwüchsigkeit besonders betroffen. Der KMG und die KBR waren bei jeweils 8,3% der Mädchen retardiert, aber nur bei 1,6% bzw. 4,0% der Jungen. Insbesondere Mädchen des extrinsic Asthmatyps sind von Retardierungen betroffen gewesen (in jeweils 10,5% der Fälle). Der KI ist bei 16,7% der Mädchen, aber nur bei 1,6% der Jungen $< -2s$ ermittelt worden (hochsignifikanter Unterschied). Die durchschnittliche KRD war bei Jungen und Mädchen positiv (JU: $0,86 \pm 1,1$; MÄ: $0,57 \pm 1,2$). Extrinsic Asthmatiker wiesen mit 15,2% bzw. 15,8% den höchsten Anteil an mehr als 2 Jahre retardierten Knochenreifedifferenzen auf. Alle Knochenparameter zeigten eine enge Korrelation zur Körperhöhe, kein Wert wies eine Abhängigkeit vom Asthaschweregrad auf. Eine indirekte Korrelation der Knochenreifedifferenz ließ sich nur zur Körperhöhe und zum Knochenmineralgehalt, nicht aber zur Knochenbreite und zum Knochenindex nachweisen.

Die Glukokortikoidtherapie spielte in der ursächlichen Genese der überproportional häufigen Kleinwüchsigkeit sowie der Mineralisations- und Reifungsstörungen des Knochens der untersuchten Kinder keine entscheidende Rolle. Eine Atopieassoziation dieser Symptome konnte aufgezeigt werden. Möglicherweise kommt dem PGE 2 sowie verändert wirksamen Hormonen (z.B. dem Östrogen) eine Rolle im pathophysiologischen Gefüge der Atopie zu. Die Atopie könnte so neben den bekannten eine weitere Manifestation am Knochen besitzen, die sich in den genannten Symptomen widerspiegelt.

Malich, Ansgar: Knochenmineralisation asthmakrankender Kinder
Halle, Univ., Med.Fak., Diss., 81 Seiten, 1999

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung in die Problematik	1
2.	Patienten und Methodik	5
2.1.	Stichprobenumfang und Auswahlkriterien	5
2.2.	Datenerfassungsprogramm	5
2.3.	Statistische Methoden	9
3.	Ergebnisse	11
3.1.	Anthropometrische Daten	11
3.2.	Ergebnisse der Knochenmineralgehaltsmessung	14
3.2.1.	Knochenmineralgehalt und Lebensalter	14
3.2.2.	Knochenmineralgehalt und Körperhöhe	17
3.2.3.	Knochenmineralgehalt und Asthmatyp	18
3.2.4.	Knochenmineralgehalt in bezug auf den Asthmaschweregrad	20
3.3.	Ergebnisse der Knochenbreitemessungen	20
3.3.1.	Knochenbreite und Lebensalter	20
3.3.2.	Knochenbreite und Körperhöhe	23
3.3.3.	Knochenbreite und Asthmatyp	25
3.3.4.	Knochenbreite in bezug auf den Asthmaschweregrad	26
3.4.	Ergebnisse der Knochenindexbestimmungen	26
3.4.1.	Knochenindex und Lebensalter	26
3.4.2.	Knochenindex und Körperhöhe	29
3.4.3.	Knochenindex und Asthmatyp	30
3.4.4.	Knochenindex und Asthmaschweregrad	32
3.5.	Meßergebnisse unter Einbeziehung der Knochenreifedifferenz	33
3.5.1.	Knochenreifedifferenz in Abhängigkeit von der Körperhöhe	33
3.5.2.	Knochenreifedifferenz bei den verschiedenen Asthmatypen	34
3.5.3.	Knochenreifedifferenz und Knochenmineralgehalt	35
3.5.4.	Knochenreifedifferenz und Knochenbreite	36

3.5.5. Knochenreifedifferenz und Knochenindex	37
4. Diskussion	38
4.1. Asthma und Kleinwuchs	38
4.2. Diskussion der Ergebnisse der Skelettmineralisations- und Skelettreifungsdaten	40
4.3. Pathophysiologische Besonderheiten des Asthma bronchiale, die zu Störungen der Skelettmineralisation beitragen können	51
4.3.1. Hormonelle Veränderungen	51
4.3.2. Eingeschränkte körperliche Aktivität, soziale Depression	54
4.3.3. Verspätete Pubertät	55
4.4. Radiologische und statistische Grundlagen der Studie	56
4.5. Ausblick	59
5. Zusammenfassung	61
6. Literaturverzeichnis	64
7. Anhang	77
8. Thesen	79

Abkürzungsverzeichnis

AG	Altersgruppe
ASG	Asthaschweregrad
DE-QCT	Dual Energy Quantitative Computer Tomography
DPA	Double Photon Absorptiometry
DEXA	Double Energy X-Ray Absorptiometry
EA	Extrinsic Asthmatiker
Eng.Ref.Ber.	Engerer Referenzbereich
GH	Growth Hormone
IA	Intrinsic Asthmatiker
ICT	Intracutantest
IGF I	Insulin Like Growth Factor I
J	Jahr
JU	Jungen
KA	Knochenalter
KBR	Knochenbreite
KH	Körperhöhe
KI	Knochenindex
KMG	Knochenmineralgehalt
KRD	Knochenreifedifferenz
KTA	Kontingenztafelanalyse
LA	Lebensalter
MA	Mischtasthmatiker
MÄ	Mädchen
MW	Meßwert
PGE 2	Prostaglandin E2
P	Irrtumswahrscheinlichkeit
QCT	Quantitative Computer Tomography
R	Korrelationskoeffizient
S	Standardabweichung
SDS	Standard Deviation Score
SPA	Single Photon Absorptiometry

1. Einführung in die Problematik

Unter den chronischen Erkrankungen des Kindesalters ist das Asthma bronchiale in den vergangenen Jahren zunehmend in das Blickfeld des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Verantwortlich hierfür ist unter anderem die herausragende epidemiologische Bedeutung der Erkrankung: Asthma bronchiale ist die häufigste chronische Erkrankung des Kindesalters und oft mit schwerwiegenden Konsequenzen für das Alltagsleben des Kindes verbunden (12). In den vergangenen Jahren hat die Morbidität und Mortalität des Asthma bronchiale bei Kindern zugenommen (127). Die Zahl der Neuerkrankungen bei Patienten unter 18 Jahren stieg z. B. in den USA von 1982 bis 1989 um 52% (127).

Das Asthma bronchiale basiert auf einer allergischen IgE-vermittelten Reaktion vom Soforttyp und gehört somit zur Gruppe der allergischen Erkrankungen.

Allergien stellen Abwehrreaktionen auf Fremdstoffen dar. Diese Fremdstoffe (Allergene) sind meist 10-50 kD große Proteine tierischen oder pflanzlichen Ursprungs, dabei relativ inert und per se nicht zytotoxisch. Die Symptome der Allergie werden deshalb durch die Immunreaktion selbst bzw. durch ihre Effektormechanismen verursacht (9).

Mehrere allergische Erkrankungen wurden enger zusammengefaßt unter der Bezeichnung „atopischer Formenkreis“, da diese sich immunologisch von anderen allergischen Erkrankungen teilweise unterscheiden und bestimmte, mitunter noch unverstandene Gemeinsamkeiten aufweisen.

In der Literatur wird der Begriff der Allergie nicht immer eindeutig von dem der Atopie getrennt. In Anlehnung an Pichler soll der Begriff Atopie im folgenden verstanden werden als die „genetisch determinierte Neigung, auf eine normale Konzentration von aerogenen oder oral aufgenommenen Umweltantigenen mit der Bildung von spezifischen IgE-Antikörpern zu reagieren“. Dies führt dann zu einer klinischen Symptomatik (120).

Neben dem Asthma bronchiale gehören nach dieser Definition auch die atopische Dermatitis, die Rhinitis allergica, die Anaphylaxie sowie teilweise das Quincke-Ödem und die Nahrungsmittelallergie zum Formenkreis der atopischen Erkrankungen (9). Häufig treten die genannten Krankheitsbilder nebeneinander auf. Trotz zahlreicher Untersuchungen ist über das Wesen der Atopie, sich gleichzeitig in einer Vielzahl von Körperorganen in unterschiedlichster Form niederzuschlagen, wenig bekannt. Die Atopie kann phänotypisch völlig verschiedene Erkrankungen des gleichen Pathomechanismus auslösen (17,22,120). Diese

Ursachen sollten erforscht werden, um so die Atopie besser zu verstehen und adäquater behandeln zu können.

Atopiker weisen eine Reihe von z.B. habituellen Gemeinsamkeiten auf. Zu nennen ist hier ein graziler Körperbau. Desweiteren wurden, bei Asthmatikern besonders auffällig, skelettale Veränderungen, wie Glockenthorax und Kielbrust beobachtet (12,17,55). In diesem Zusammenhang sind außerdem eine verspätete Pubertät (10,29) sowie Knochenreifungsverzögerungen beschrieben worden (51,114). Eine Begleiterscheinung der Atopie, die zuerst bei Asthmatikern auffiel, scheint die bereits von Cohen et al. dokumentierte Kleinwüchsigkeit zu sein (28,29). Seit der Erstbeschreibung sind zahlreiche Erklärungsversuche für die Wachstumsretardierung asthmakrankter Kinder gegeben worden. Zunächst wurden diese Besonderheiten bei den Asthmatikern als unmittelbare Krankheitsfolge interpretiert. In der Literatur wurden aber auch die allergische Veranlagung (29,51), der Asthmaschweregrad (66), hormonelle Dysregulationen (51), die Glukokortikoidtherapie (34,45), vermehrte hypoxämische Zustände und Schlafstörungen (44,76,108), die respiratorische Insuffizienz (66,80), eine inadäquate Ernährung (28,162), ein erhöhter Energieverbrauch in Ruhe (34,162), Langzeitstreß (80), die Unterdrückung der normalen Aktivität (67), chronische oder häufig rezidivierende Infektionen und ein schlechtes soziales Milieu (6,30,118) diskutiert. Nur wenige Untersuchungen beschäftigen sich mit der atopischen Veranlagung als kausalem Pathomechanismus. Dies ist erstaunlich, da auch bei Kindern mit atopischem Ekzem wiederholt Kleinwüchsigkeit beschrieben wurde (34,51,82,122). Im Rahmen derartiger Untersuchungen wurde eine deutliche Diskrepanz zur Körperhöhe der nicht atopisch belasteten Eltern nachgewiesen (122).

Die für dieses Phänomen bei atopischen Ekzematikern vermuteten Ursachen wie Schlafdefizit, Dyspnoe, Steroidtherapie und erhöhter Energieverbrauch durch Kratzen können letztlich, wie auch die angegebenen Ursachen bei Asthmatikern, nicht befriedigen (34).

In diesem Zusammenhang wurde auch die Skelettentwicklung bei Asthmatikern untersucht und das Skeletalter bestimmt. Es wurde eine teilweise erhebliche Skelettretardierung bei atopisch veranlagten Kindern festgestellt (17,51). Daneben wurden sehr enge Korrelationen der Körperhöhe mit dem Skeletalter gefunden (150). Die Körperhöhendefizite sind so z.T. auf skelettale Reifungsstörungen zurückgeführt worden (17,114).

Bislang nur ungenügend wurde der weiterführende nächste Schritt untersucht, die

Abklärung der Knochenmineralisation bei Asthmatikern. Fraglich ist, ob der Kleinwuchs ein Symptom einer veränderten Knochenmineralisation ist und evtl. mittelbar durch die Knochenreifung erfaßt wird. Eine enge Verbindung von Körperhöhe und Knochenmineralgehalt bzw. Knochenmineralisationsdichte ist in der Literatur mehrfach belegt (26,93,104). Auch ein Zusammenhang von Knochenreifung und Knochenmineralisationsdichte wurde nachgewiesen (58). Damit wäre eine logische Kette geschlossen: Knochenmineralisationsdefizite führen zu Knochenreifungsstörungen, die sich dann in Körperhöhendefiziten niederschlagen.

Um die Frage einer Knochenmineralisationsstörung bei Asthmatikern zu untersuchen, bedarf es der Erfassung von Skelettstatus und -mineralisation. Ein mögliches und etabliertes Verfahren hierzu stellt die Ermittlung der Knochenreifung dar. Thiemann und Nitz haben mit ihrem Röntgenatlas der normalen Hand im Kindesalter die Möglichkeit einer genauen Knochenalterbestimmung geschaffen (150). Desweiteren kann der Knochenstatus durch die Single Photon Absorptiometry methode (SPA) erfaßt werden. Durch dieses Verfahren wird der Mineralisationsgrad und die Breite des Knochens ermittelt sowie die Knochenflächenmineralisationsdichte (KI) bestimmt. Da über die SPA vorwiegend kortikaler Knochen erfaßt wird, ist der Grad der Beeinflussung, beispielsweise durch die Ernährung, gering (23,86).

Knochenwachstumsprozesse sind sehr komplex und von unterschiedlichsten Hormonen gesteuert. So spielen Einflüsse in Form des Parathormons, des Calcitonins, des Somatotropins, Insulins, Thyroxins, der Sexualsteroiden (Östrogen, Androgen) eine bedeutende Rolle (148). Desweiteren wurde nachgewiesen, daß das Alter, das Geschlecht und die Rasse (18,56) ebenso wie Ernährungsunterschiede, die Bewegung und das soziale Umfeld (54,144,152) die Knochenmineralisation beeinflussen. Auch lokalen Wachstumsfaktoren, von denen das PGE 2 sowie das IGF I hervorzuheben sind, wird eine erhebliche Rolle in der Physiologie des Knochenstoffwechsels zugeschrieben (128).

Eine Reihe von chronischen Erkrankungen kann zu einer Verzögerung von Wachstum und Entwicklung des Skeletts führen, wie das Bishop et al. für ausgewählte Erkrankungen ausführten (19). In diesem Zusammenhang wurde u.a. auch die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung genannt (105). Die große Breite der

gegenwärtig bekannten Steuerungsmechanismen und Einflußfaktoren deutet die Problematik der Erfassung von Knochenstoffwechselfvorgängen an (106).

Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, einen möglichen Zusammenhang von Minderwuchs und Mineralisationsstörungen des Knochens bei asthmakranken Kindern zu untersuchen. Als Vergleichsdaten dienen die von der Klinik für Orthopädie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit demselben Verfahren erhobenen Daten gesunder Kinder.

Folgende Fragestellungen stehen im Vordergrund der Untersuchung:

- Haben Asthmatiker eine gestörte Skelettmineralisation?
- Ist diese Störung Folge des Asthmas oder der atopischen Disposition?
- Ist die Skelettmineralisationsstörung ursächlich für Knochenreifedefizit und Körperhöhenretardierung verantwortlich?

Mit den Ergebnissen dieser Arbeit soll ein Beitrag geleistet werden, um die Erkrankungen des atopischen Formenkreises besser verstehen und so ihren Auswirkungen effektiver begegnen zu können.

2. Patienten und Methodik

2.1. Stichprobenumfang und Auswahlkriterien

In die vorliegende Studie wurden 160 asthmakranke Kinder, 36 Mädchen und 124 Jungen, im Alter von 1,2 bis 18,6 Jahren (Durchschnittsalter $9,6 \pm 4,0$ Jahre) einbezogen. Aufnahmekriterium der Studie war die eindeutige Erkrankung an Asthma bronchiale. Kinder, die zusätzlich an einer chronischen Erkrankung nichtatopischer Genese litten, sind aus der Studie ausgeschlossen worden. Die Probanden stammen aus der Spezialsprechstunde asthmakranker Kinder der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

2.2. Datenerfassungsprogramm

- Anthropometrische Erfassung

Entsprechend der allgemein üblichen Form anthropometrischer Publikationen werden in der vorliegenden Arbeit drei Bereiche erfaßt. Daten im engeren Referenzbereich bezeichnen Werte innerhalb der einfachen Standardabweichung. Darüber hinaus wird unterschieden zwischen einem erweiterten Referenzbereich (Werte liegen außerhalb der einfachen, aber innerhalb der doppelten Standardabweichung) und einem Bereich außerhalb der doppelten Standardabweichung.

- Lebensalter

Die Bestimmung des Lebensalters erfolgte nach anthropometrischen Gesichtspunkten. Das Lebensalter wurde zunächst auf den Monat genau berechnet. Ein Kind, das 3 Jahre, 6 Monate und 15 Tage alt ist, wurde so als 3 Jahre und 6 Monate alt angegeben. Gleiches galt für ein Kind, das 3 Jahre, 5 Monate und 16 Tage alt war. Um eine statistische Auswertung zu ermöglichen, wurde das Lebensalter zunächst für jedes Kind in Dezimalzahlen umgesetzt und die beiden oben genannten Beispiele so als 3,5-jährig ermittelt. Analog wurde ein halbes Jahr als 0,5 Jahre angegeben. Um eine genügende Probandenzahl für Signifikanzberechnungen im Rahmen der Kontingenztafelanalyse zu erhalten, sind 4-Jahresgruppen gebildet worden. Im o.g. Beispiel wurden die Kinder hierbei in der Altersgruppe der 1-4-jährigen Kinder erfaßt.

- Knochenalter

Die Bestimmung des Knochenalters erfolgte mittels einer Röntgenaufnahme der linken Hand unter Verwendung der Methode von Thiemann und Nitz (150). Lag eine Linkshändigkeit vor, so wurde generell die rechte Hand geröntgt, um die Ermittlung des Knochenalters der sogenannten schwachen Hand sicherzustellen. Bei der verwandten Methode wurde dieses Röntgenbild mit Referenzaufnahmen der einzelnen Altersstufen verglichen und aus dieser Gegenüberstellung dann das Knochenalter bestimmt. Bei dieser Vorgehensweise erreicht man eine Genauigkeit von einem halben Jahr bei bis zu 14 Jahre alten Kindern, bei älteren Kindern liegt sie bei einem Jahr.

- Knochenreifedifferenz

Die Knochenreifedifferenz (KRD) wurde analog den Publikationen von Baum et al. als Differenz von Lebens- und Knochenalter berechnet (12,17). Eine positive KRD spricht also für ein retardiertes Knochenalter, eine negative KRD für eine Beschleunigung des Knochenalters über das biologische Lebensalter hinaus.

- Körperhöhe

Die Körperhöhe wurde nach der von Martin et al. standardisierten Methode unter Verwendung eines Anthropometers bestimmt (98). Die Meßgenauigkeit lag bei $\pm 0,5$ cm. Die einzelnen Meßergebnisse wurden auf volle Zentimeter gerundet.

Die in dieser Arbeit verwandten Referenzwerte der Körperhöhe wurden 1990 von Hesse et al. für den Raum Jena bei Kindern im Alter von 0-16 Jahren ermittelt (68). Aufgrund der geographischen Nähe und zeitlichen Aktualität der Werte wurde der Nachteil fehlender Referenzwerte für die 17-20 Jährigen in Kauf genommen, zumal diese Gruppe in der Studie eine untergeordnete Rolle spielt.

- Asthmatyp

Der Arbeit liegt eine Einteilung des Asthma bronchiale in drei Hauptformen zugrunde.

Beim Asthma der extrinsic Ausprägung ist eine immunologische Reaktion vom Soforttyp richtungsweisend. Neben atopischen Begleiterkrankungen sind deshalb die positive Reaktion im Intracutan- bzw. Pricktest und ein erhöhtes Gesamt-IgE charakteristische Zeichen. Eine äußere allergische Ursache läßt sich nachweisen, eine positive Familienanamnese ist typisch.

Das Asthma des intrinsic Typs zeichnet sich durch das Fehlen einer Allergisierung bei gleichzeitiger Dominanz der Atemwegsinfektionen aus. In diese Gruppe wurden Krankheitsbilder aufgenommen, die unauffällige Gesamt-IgE-, ICT- oder Pricktestungswerte aufwiesen.

Das Mischtyp-Asthma stellt eine Zwischenform der beiden obengenannten Asthmatypen dar. Es wurde dann angenommen, wenn sowohl eine extrinsische Komponente als auch eine deutliche Infektabhängigkeit vorlagen (12).

- Asthmaschweregrad

Die Bestimmung des Asthmaschweregrades orientierte sich an der Anfallshäufigkeit und entspricht der Empfehlung der Deutschen Atemwegsliga (158).

SG 1: Symptome weniger als einmal monatlich, Lebensqualität und Schlaf unbeeinflusst

SG 2: Symptome mehr als einmal monatlich, aber weniger als einmal wöchentlich, Lebensqualität und Schlaf beeinflusst

SG 3: kontinuierliche Symptome, Lebensqualität und Schlaf deutlich beeinflusst

- Knochenmineralgehalt

Der Knochenmineralgehalt gibt den Mineralsalzgehalt des Knochens an einer exakt lokalisierten Stelle wieder. Er wird durch mathematische Extrapolation aus einer Schwächungskurve errechnet und in g/cm angegeben.

Bei der Messung des Knochenmineralgehaltes (KMG) wurde ein Knochenmineralanalysator der Firma „Norland-Instruments“ (USA) verwendet, der nach dem von Cameron und Sorenson angegebenen Prinzip der Photonenaufnahmemessung einer monochromatischen Strahlung arbeitet (23). Dieser Strahl wurde durch einen Kollimator gebündelt und nach Durchdringen von Weichteilen und Knochen von einem Szintillationsdetektor (NaJ-Kristall) aufgefangen. Um eine für die Berechnung der Knochenparameter erforderliche Gleichförmigkeit der Weichteile zu erlangen, erfolgte die Verwendung eines Gummiwasserkissens. Gemessen wurde die sowohl weichteil- als auch knochenbedingte Abschwächung des Strahls. Die Schwächung wird als Absorptionskurve registriert. Das aus dieser Kurve gebildete Integral stellt den Knochenmineralgehalt dar (50).

Gemessen wurden die Knochenparameter am Übergang vom mittleren zum distalen Drittel des Radius. An dieser Stelle ist die Schwankungsbreite für den Mineralgehalt bei Männern und Frauen am geringsten. Die Reproduzierbarkeit der Messung ist durch einen festgelegten Abstand von Radius und Ulna, der

immer wieder aufgesucht wird, am höchsten (63). Die Gesamtmeßdauer betrug ca. 15 Minuten, die Strahlenbelastung 5 mrem (75). Es wird bei dieser Methode zu 95% kortikaler und zu 5% (der stoffwechselaktiveren) spongiöse Knochen erfaßt (75). Die Messung des Knochenmineralgehalts allein ermöglicht jedoch nur eine begrenzte Aussage. Ist ein sehr schmaler Knochen sehr hoch mineralisiert, so zeigt er einen ähnlichen Knochenmineralgehalt wie ein sehr dicker entmineralisierter Knochen, da die absolute Schwächung des Strahls ohne Bezug zur Dicke gemessen wird. Deshalb ist die Bestimmung der Knochenbreite nötig.

- Knochenbreite

Als Knochenbreite wird die Stärke eines Knochens an definierter Stelle bezeichnet und in cm bzw. mm angegeben. Auch die Knochenbreite wurde am Übergang vom mittleren zum distalen Drittel des Radius erfaßt. Unter der Voraussetzung einer monochromatischen Strahlung und einer konstanten Wegstrecke des Strahls läßt sich die Dicke des Knochenmaterials logarithmisch ermitteln. Detaillierte mathematische Berechnungen hierzu wurden von Glüer et al. veröffentlicht (59).

- Knochenindex

Um Vergleiche zwischen den ermittelten Parametern anstellen zu können, die unabhängig von der Knochenbreite und damit letztlich vom Habitus des Patienten sind, erfolgte die Einführung des Knochenindex (50). Der Knochenindex ist der Quotient aus Knochenmineralgehalt und Knochenbreite und stellt daher ein Maß der Knochenflächenmineralisationsdichte dar. Gemessen wird der Knochenindex in g/cm^2 . Er ist somit nicht identisch mit der Knochenmineralisationsdichte, da Dichten volumenbezogen sind. Aus dem KI ist die Knochenmineralisationsdichte jedoch zu extrapolieren, da die Parameter eng aneinander gekoppelt sind.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Referenzwerte für Mineralgehalt, Breite und Index des Knochens für 2-18 jährige Kinder des Großraumes Halle basieren auf einer von Fengler et al. 1981 veröffentlichten Erhebung (50). Diese Daten wurden in den nächsten Jahren überarbeitet und fungieren in korrigierter Fassung als Referenzdaten der vorliegenden Studie (vgl. S 83). Wesentlich für das Studiendesign ist, daß die Referenz- und auch die Meßdaten mit demselben Gerät, demselben technischen Verfahren und vom gleichen Personal ermittelt wurden.

- Intracutan- und Pricktestung

Der Intracutantest ist eine Hauttestung durch intracutane Applikation von Antigenen. Er dient dem Nachweis einer allergischen Reaktion durch provoziertes Auftreten einer Urticaria am Testort entsprechend dem allgemeinen Standard. Bei der Pricktestung erfolgt das Einstechen einer Impflanzette in die Epidermis ohne Auslösung einer Blutung, nachdem ein Tropfen des zu prüfenden Antigens oberflächlich auf die Haut aufgebracht wurde. Nach 20 Minuten wird die urtikarielle Reaktion gemessen und mit der Reaktion auf NaCl und Histamin verglichen. Das Testergebnis ist dann positiv, wenn die Größe der Testquaddel die der Histaminkontrollquaddel erreicht oder übersteigt.

2.3. Statistische Methoden

Zunächst erfolgte die Deskription der Daten durch die Angabe prozentualer Verteilungen sowie von Mittelwerten mit Standardabweichungen. Um die statistische Sicherheit der ausgewiesenen Effekte zu bewerten, erfolgten Varianzanalysen sowie Zusammenhangsanalysen mit Hilfe der linearen Korrelationsrechnung und der Kontingenztafel (3).

Der Standard-Deviation-Score (SDS) wurde nach folgender Formel ermittelt:

$$SDS = \frac{x - \bar{x}}{s}$$

. X entspricht hierbei dem Einzelwert, \bar{x} dem Mittelwert einer normalen Vergleichsgruppe, und s ist die Standardabweichung dieser Vergleichsgruppe. Aus der großen Altersabhängigkeit der Mineralisationswerte ergibt sich die Notwendigkeit der Einführung des SDS-Wertes in die vorliegende Arbeit.

Es ist durch den SDS unter Voraussetzung einer Normalverteilung eine altersunabhängige quantitative Interpretation der Meßwerte möglich. Alle Korrelationen basieren auf den Mittelwerten des SDS.

Allgemein wurden Testergebnisse mit Irrtumswahrscheinlichkeiten $\leq 0,05$ als statistisch signifikant charakterisiert. Alle darüber hinaus gehenden Effekte wurden separat gekennzeichnet.

Die Korrelationen und ihre statistische Signifikanz in einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 5\%$ bzw. 1% wurden mit t-Verteilung unter Verwendung der von Adam publizierten Quantile (3) nach folgender Formel geprüft:

$$t = r \sqrt{\frac{n - 2}{1 - r^2}}$$

Die Kontingenztafelanalyse wurde unter Verwendung von Statgraphics 7.0, KTA-Programm und Excel 5.0 durchgeführt. Es können dadurch Verteilungs-

unterschiede, insbesondere der Knochenmineralisationsparameter unter Vorgabe bestimmter Bedingungen (z.B. der Körperhöhe oder des Asthmaschweregrades) erfaßt werden. Auf die große Altersabhängigkeit der Meßwerte des Knochens und auf die Bedeutung der Einbeziehung der Referenzwerte wurde bereits hingewiesen. Bei Kontingenztafelanalysen erfolgte daher eine Zusammenfassung der Knochenmineralisationswerte bezogen auf die Altersreferenzdaten in 5 Gruppen (Meßwert liegt unterhalb der doppelten Standardabweichung der Altersreferenz, Wert liegt zwischen einfacher und doppelter Standardabweichung der Altersreferenz usw.).

Eine derartige Einteilung liegt auch den meisten Tabellen zugrunde, um ein besseres Ablesen der Werte außerhalb der doppelten Standardabweichungen zu ermöglichen und Tendenzen erfassen zu können.

Ein signifikanter Verteilungsunterschied wurde bei einem globalen Signifikanzniveau von $\leq 0,05$ angenommen. Lag das globale Signifikanzniveau der zwei- bzw. dreidimensionalen Kontingenztafelanalyse über 0,05, so konnte keine Abhängigkeit der untersuchten Größen voneinander nachgewiesen werden. Die dreifaktorielle Analyse erfolgte, um zusätzliche Einflußfaktoren in die Auswertung zu integrieren und so einen scheinbaren, aber nicht echten Zusammenhang auszuschließen.

Das KTA-Programm wurde zur Durchführung der 4-Felder-Kontingenztafelanalyse angewandt, um Verteilungsunterschiede zwischen den außerhalb der doppelten Standardabweichung liegenden Werten auf ihre Signifikanz zu überprüfen.

Die Daten werden im Ergebnisteil der Arbeit in einer bestimmten Reihenfolge aufgeführt. Zunächst erfolgt die Darstellung der deskriptiven Resultate, danach die Angabe der linearen Korrelation und schließlich die Ergebnisse der Kontingenztafelanalyse.

3. Ergebnisse

3.1. Anthropometrische Daten

Ausgangspunkt der Arbeit war die Erfassung anthropometrischer Daten asthmapatienter Kinder. Der dabei wesentlichste Parameter ist die Körperhöhe der Kinder. Sowohl der Meßwert mit Standardabweichung als auch der Bezug zu den altersbezogenen Referenzwerten durch Angabe des SDS erfolgen in Tabelle 1. Entsprechend der Studienanordnung werden die Parameter in 4-Jahresgruppen getrennt nach Geschlecht angegeben.

Tabelle 1 mittlere KH (cm) und KH-SDS altersbezogen bei Jungen und Mädchen

LA (J)	Ges.	KH<-1s	Eng. Ref. Ber.	KH>1s
JU	KH ±s	KH ±s	KH ±s	KH ±s
1-4	96,4 14,8	89 4,2	92,8 8,5	103 20,5
5-8	121,7 9,9	121,5 5,0	119,4 9,5	129,3 9,0
9-12	140,1 10,7	136,1 5,4	142,0 9,5	146,7 15,0
13-16	165,3 12,4	154,5 12,6	169,9 8,0	175,5 10,6
>16	177,2 15,5	169,0 --	171,0 5,3	--- --
Ges. JU	137,4 23,5	140,1 20,6	136,9 24,0	137,7 36,0
MÄ				
1-4	92,2 6,1	100,0 --	90,2 4,9	-- --
5-8	120,2 9,2	113,5 5,9	122,8 5,3	134 7,1
9-12	140,5 11,6	131,0 4,1	146,5 12,0	143 --
13-16	157,2 8,3	148,0 0,7	161,5 3,5	166 --
>16	163,0 1,4	-- --	163,0 1,4	-- --
Ges. MÄ	130,0 22,9	123,2 15,4	131,7 27,1	144,2 15,6
JU	SDS ±s	SDS ±s	SDS ±s	SDS ±s
1-4	0,08 1,86	-1,95 ---	-0,18 0,61	1,30 ---
5-8	0,22 0,81	-1,10 0,14	+0,01 0,64	1,21 0,28
9-12	-0,46 1,19	-1,90 0,14	-0,12 0,60	1,62 0,32
13-16	-0,41 1,16	-1,84 0,25	+0,01 0,47	1,56 0,44
>16	0,29 1,42	-1,20 ---	-0,07 0,27	-- ---
Ges. JU	-0,18 1,19	-1,80 0,27	-0,05 0,58	1,63 0,31
MÄ				
1-4	-0,44 0,67	-1,24 --	-0,24 0,58	-- --
5-8	-0,58 1,30	-1,76 0,21	+0,15 0,40	1,17 0,09
9-12	-0,39 1,02	-1,44 0,30	-0,00 0,48	1,50 --
13-16	-0,46 1,35	-1,87 --	+0,14 0,00	1,14 --
>16	-0,08 0,01	-- --	-0,08 0,01	-- --
Ges. MÄ	-0,46 1,05	-1,64 0,24	-0,08 0,42	1,24 0,18

Aus der Tabelle läßt sich ein insgesamt normales altersbezogenes Wachstum ablesen (Zunahme der KH von 96,4 cm auf 177,2 cm bzw. von 92,2 cm auf 163,0 cm mit steigendem Alter). Jungen sind durchschnittlich größer als Mädchen.

Es zeigen sich geschlechtsbezogene Unterschiede beim Vergleich des KH-SDS. Nur in den Altersgruppen der 9-12 und 13-16 jährigen Jungen ist der Mittelwert des KH-SDS negativ (-0,46 bzw. -0,41). So ist insgesamt nur ein leicht negativer mittlerer KH-SDS erkennbar (-0,18).

Bei den Mädchen ist hingegen durchgängig ein negativer KH-SDS auffällig. Dies spiegelt sich in einem insgesamt niedrigeren SDS (-0,46) wider, der aber unter Berücksichtigung aller Daten im Normbereich liegt. Der Unterschied von Jungen und Mädchen ist statistisch nicht signifikant.

Durch die Feststellung, daß unter Betrachtung aller Messungen unauffällige Mittelwerte erreicht werden, kann noch keine Aussage über den Prozentsatz an Kindern mit auffälligen Körperhöhen gemacht werden. Dazu dient die Darstellung in den Tabellen 24 und 25 des Anhangs.

Es ergeben sich Besonderheiten beim Vergleich der vorliegenden Körperhöhenverteilung. So liegen die Körperhöhen bei 25 von 122 Jungen unterhalb des engeren Normalbereichs (20,5%). Bei den Mädchen betrifft dies 13 von 36 Messungen (36,1%). Die Anzahl von Kindern mit einer Körperhöhe oberhalb der einfachen Standardabweichung beträgt bei den Mädchen nur 11,1% (4 von 36), bei den Jungen 13,9% (17 von 122). Insbesondere asthmakranke Mädchen sind häufig kleiner als gesunde gleichaltrige Kinder.

Interessant ist dabei die Frage, ob eine bestimmte Altersgruppe hiervon besonders betroffen ist. Auffällig sind die 5-8 jährigen Mädchen. Der Anteil von Körperhöhen unterhalb des Referenzbereichs liegt in dieser Altersgruppe bei 46,2% (6 von 13). Im Vergleich dazu sind nur bei 2 von 36 Jungen entsprechende Werte ermittelt worden (5,6%). 8 der 36 Jungen, die 5-8 Jahre alt sind, wiesen sogar eine Körperhöhe oberhalb der Referenz auf (22,2%).

Mit zunehmendem Alter nimmt der Anteil an verringerten Körperhöhen ab und ist bei über 16 jährigen Probanden vernachlässigbar klein.

Von Bedeutung ist der prozentuale Anteil von Daten außerhalb des Bereichs der doppelten Standardabweichung. Dieser läßt sich aus Tabelle 25 des Anhangs ablesen.

Es ergibt sich aus Tabelle 25 bei Mädchen und Jungen eine Tendenz zu verringerten Werten (3 von 36 Mädchen; 8,3%, 8 von 124 Jungen; 6,5%). Demgegenüber ist bei keinem Mädchen und nur bei 3 Jungen (2,5%) ein Wert oberhalb +2s ermittelt worden.

In der Jungengruppe betrifft die Kleinwüchsigkeit besonders 9-12 jährige (6 von 48, 12,5%), bei Mädchen sind 5-8 jährige hervorzuheben (2 von 13, 15,4%). In den ältesten Probandengruppen werden unauffällige Werte erreicht. Eine Signifikanz ergibt sich hieraus nicht.

In Tabelle 26 des Anhangs wird die prozentuale Verteilung von Meßwerten des KH-SDS außerhalb der doppelten Standardabweichung bezogen auf den Asthmatyp erfaßt. Dieser Anteil kleinwüchsiger Kinder liegt bei 7,6% der Jungen bzw. 5,3% der Mädchen bei Vorliegen des extrinsic Asthmatyps. Während bei jedem Asthmatyp jeweils ein Mädchen kleinwüchsig war, dominieren bei Jungen die extrinsic Asthmatiker.

Zusammenfassend zeigt sich, daß asthmakranke Jungen wie Mädchen gehäuft Körperhöhen unterhalb der zweiten negativen Standardabweichung aufweisen. Hiervon sind insbesondere Mädchen im Alter von 5-8 Jahren betroffen. Diese Tendenz setzt sich nicht bei älteren Untersuchungsgruppen fort.

Weitere wesentliche anthropometrischen Daten sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Sie sind entsprechend dem Studiendesign bezogen auf den Asthmatyp angegeben.

Tabelle 2 Anthropometrische, mittlere Daten bezogen auf den Asthmatyp

JU	n	KH	±s	KH-SDS	±s	LA	±s	KA	±s	KRD	±s
EA	92	139,7	21,3	-0,23	1,2	10,09	3,4	8,92	3,6	0,86	1,1
MA	22	123,2	27,2	-0,06	1,3	7,25	4,4	6,52	4,6	0,66	0,8
IA	10	147,6	23,5	+0,04	1,0	11,93	5,1	10,93	4,8	0,29	1,1
Ges. JU	124	137,4	23,5	-0,18	1,2	9,73	3,9	8,66	4,0	0,78	1,1
MÄ											
EA	19	135,5	24,4	-0,32	0,9	10,14	4,8	9,24	5,3	0,57	1,2
MA	15	122,0	18,2	-0,06	2,3	7,47	2,8	6,63	3,2	0,56	0,9
IA	2	138,5	34,6	+0,04	1,1	9,98	3,4	9,75	3,9	-0,19	0,0
Ges. MÄ	36	130,1	22,9	-0,26	1,2	9,02	4,2	8,18	4,5	0,53	1,1

Weiter oben wurde ausgeführt, daß das Durchschnittsalter der Kinder bezogen auf den Asthmatyp unterschiedlich ist. Daher muß der SDS zu vergleichenden

Untersuchungen herangezogen werden. Hierbei zeigt sich, daß der mittlere KH-SDS bei Kindern, deren Asthma dem extrinsic Typ entspricht, am niedrigsten ist. Insgesamt liegt er aber bei Jungen und Mädchen im Normalbereich (Jungen KH-SDS $-0,23$; Mädchen KH-SDS $-0,32$).

Auch die Knochenreifedifferenz ist bei extrinsic Asthmatikern am stärksten ausgeprägt ($KRD_{JU} +0,86$, $KRD_{MÄ} +0,57$). Im Gegensatz dazu ist bei Kindern, die an intrinsic Asthma erkrankt sind, der mittlere KH-SDS positiv und die Knochenreifung unauffällig (KH-SDS jeweils $+0,04$; $KRD_{JU} +0,29$; $KRD_{MÄ} -0,19$).

3.2. Ergebnisse der Knochenmineralgehaltsmessung

3.2.1. Knochenmineralgehalt und Lebensalter

Nachdem gezeigt wurde, daß die Körperhöhe in bestimmten Lebensaltern der Asthmatiker besonders häufig verringert ist, soll untersucht werden, ob auch der Knochenmineralgehalt in diesen Altersgruppen auffällig ist (Tabelle 3).

Tabelle 3 mittl. KMG und SDS altersabhängig dargestellt

Alter (J) JU	n	KMG-MW	$\pm s$	KMG-SDS	$\pm s$
1-4	10	29,3	9,9	+0,15	1,18
5-8	38	43,6	8,2	-0,05	0,91
9-12	48	57,7	9,6	+0,30	1,00
13-16	23	83,0	14,6	+0,04	1,00
>16	5	106,0	26,1	-0,15	1,91
MÄ					
1-4	5	24,8	5,1	-0,80	0,72
5-8	13	41,2	10,2	-0,25	1,13
9-12	11	54,1	9,4	-0,08	1,17
13-16	5	67,8	15,0	-0,20	1,28
>16	2	81,0	14,1	-0,89	1,57

Ebenso wie bei der Körperhöhe ist auch der Knochenmineralgehalt sowohl als Meßwert als auch als SDS in allen Altersgruppen bei Jungen höher als bei Mädchen. Für Mädchen ist in allen Altersstufen ein negativer KMG-SDS zu verzeichnen. Am deutlichsten sind die Werte der unter 5 und über 16 jährigen Mädchen vom engeren Referenzbereich entfernt ($-0,80$ bzw. $-0,89$). Diese Altersgruppen sind mit 5 bzw. 2 Mädchen allerdings nur schwach besetzt. Der KMG liegt für beide Geschlechter insgesamt im Normalbereich, analog den Daten der Körperhöhe.

Zur graphischen Veranschaulichung der Werte sind die Knochenmineralgehaltsmeßwerte in Bezug zum 2s-Bereich für Jungen und Mädchen in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

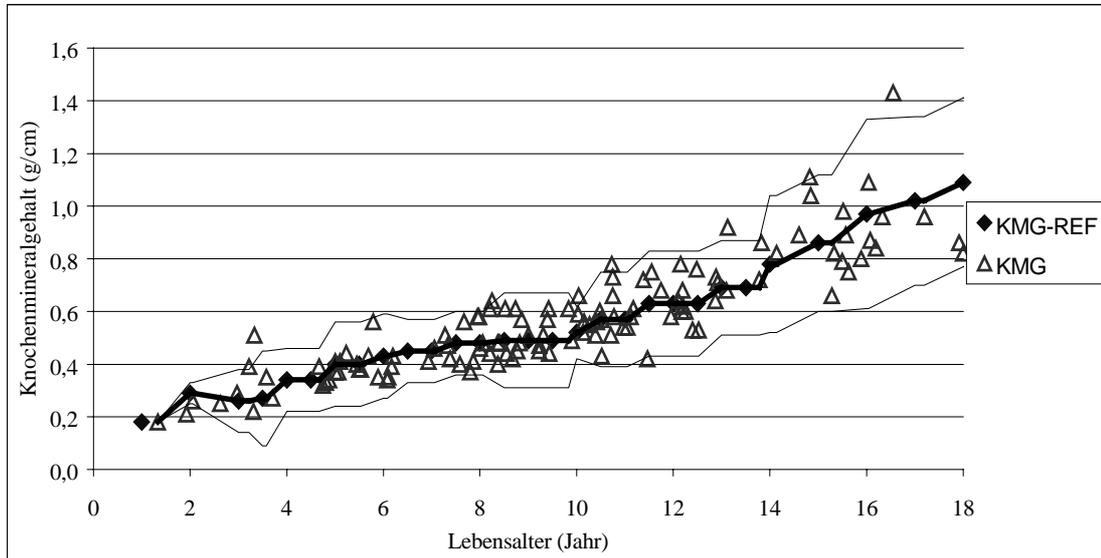


Abbildung 1 Knochenmineralgehalt Jungen, Referenzwert und 2s-Bereich

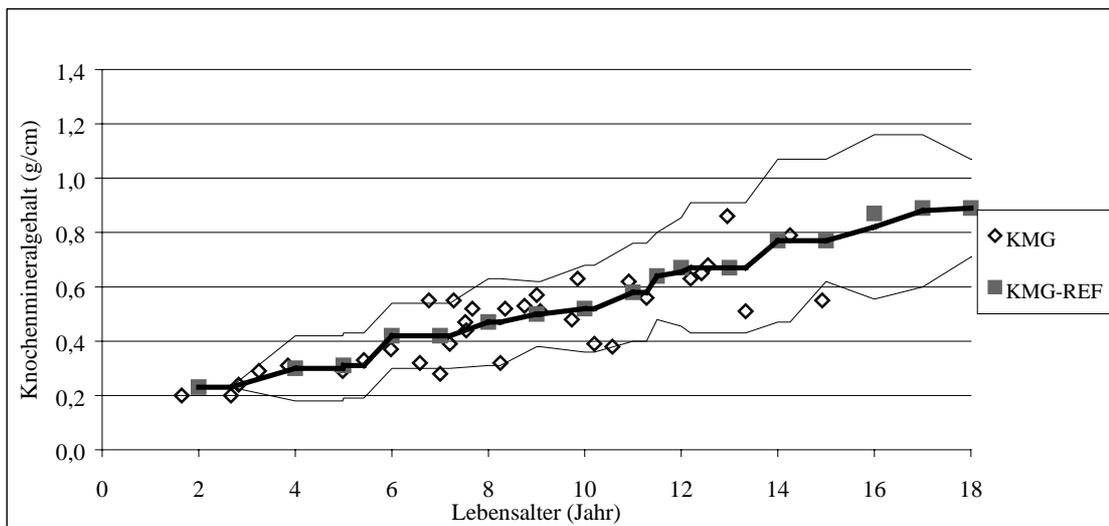


Abbildung 2 Knochenmineralgehalt Mädchen, Referenzwert und 2s-Bereich

Neben den Unterschieden zwischen Jungen und Mädchen zeigt sich eine deutliche Altersabhängigkeit der Meßwerte des KMG. Besonders scheinen 5-12 jährige Mädchen von Normabweichungen betroffen zu sein. Es interessiert, ob auch der Knochenmineralgehalt bei einem erhöhten Anteil der 5-8 jährigen Mädchen und 9-12 jährigen Jungen verringert ist, wie das für die Körperhöhe zutrifft. Daher erfolgt eine Darstellung der prozentualen Verteilung in Tabelle 4.

Tabelle 4 mittl. KMG-SDS, Anzahl und Verteilung in bezug zum Lebensalter

LA (J)	n	KMG - SDS < -2s		-2s < KMG - SDS < -1s		Eng.Ref. Ber.		+1s < KMG - SDS < +2s		+2s < KMG - SDS	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
JU											
1-4	10	0	0,0	2	20,0	6	60,0	1	10,0	1	10,0
5-8	38	0	0,0	7	18,4	24	63,2	7	18,4	0	0,0
9-12	48	1	2,1	3	6,2	31	64,6	11	22,9	2	4,2
13-16	23	0	0,0	3	13,0	17	74,0	2	8,7	1	4,3
>16	5	1	20,0	1	20,0	2	40,0	0	0,0	1	20,0
MÄ											
1-4	5	0	0,0	2	40,0	3	60,0	0	0,0	0	0,0
5-8	13	0	0,0	3	23,1	8	61,5	2	15,4	0	0,0
9-12	11	2	18,2	1	9,1	6	54,5	2	18,2	0	0,0
13-16	5	0	0,0	2	40,0	2	40,0	1	20,0	0	0,0
>16	2	1	50,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0

$r_{\text{ges.}} 0,08$; $r_{\text{JU}} 0,02$; $r_{\text{MÄ}} -0,03$; alle nicht signifikant; Signifikanzniveau $p < 0,05$

Wie bei der Körperhöhe, so fallen auch in bezug zum Knochenmineralgehalt die 9-12 jährigen Jungen auf. Während die Körperhöhe in dieser AG häufig verringert ist, liegt in 11 von 48 Fällen der KMG-SDS oberhalb des engeren Normbereichs und in weiteren zwei Fällen im Bereich $\bar{x} > +2s$ (22,9% bzw. 4,2%). Der KMG-SDS ist bei nur einem Jungen unterhalb der doppelten Standardabweichung (2,1%) ermittelt worden. Die unterschiedliche Verteilung des KMG-SDS zwischen den Altersgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Desweiteren zeigt sich eine auffällige Verteilung der Jungen, die älter als 16 Jahre sind. Nur zwei der fünf Probanden dieses Alters weisen einen KMG innerhalb des engen Referenzbereichs auf. Bei je einem Jungen liegt der KMG-SDS ober- bzw. unterhalb der doppelten Standardabweichung.

Bei den Mädchen ist die Altersgruppe der 9-12 jährigen besonders erwähnenswert. Zwei von 11 Mädchen besitzen einen KMG-SDS unterhalb der doppelten Standardabweichung (18,2%). Andere Altersgruppen sind unauffällig in der Verteilung des KMG-SDS oder zahlenmäßig sehr klein.

Eine Korrelation des KMG-SDS zum Lebensalter ergibt sich nicht. Mit zunehmendem Alter kommt es also nicht zu einer stetigen Zu- oder Abnahme der Abweichungen des KMG vom Altersnormalbereich.

3.2.2. Knochenmineralgehalt und Körperhöhe

Ein wesentlicher Punkt der Arbeit ist die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Körperhöhenveränderungen und Knochenmineralisationsveränderungen. In Tabelle 5 werden die mittleren Meßwerte hierzu angegeben.

Tabelle 5 Anzahl, mittl. KMG sowie SDS des KMG bezogen auf den KH-SDS

KH-SDS JU	n	KMG-MW	±s	KMG-SDS	±s
x<-2s	8	46,3	12,8	-0,99	0,64
-2s<x<-s	17	61,5	17,3	-0,08	0,57
Eng.Ref.Ber.	80	57,5	21,5	+0,06	0,97
s<x<2s	14	57,2	20,2	+0,98	0,98
x>2s	3	87,3	48,9	+1,91	1,21
KH-SDS MÄ					
x<-2s	3	46,0	8,2	-0,74	0,63
-2s<x<-1s	10	40,0	12,6	-0,85	1,32
Eng.Ref.Ber.	19	51,2	20,1	-0,22	0,89
1s<x<2s	4	61,0	16,8	+1,00	0,72
x>2s	0	--	--	--	--

$r_{JU} 0,51; p \leq 0,01$ $r_{MÄ} 0,44; p \leq 0,01$

Aus Tabelle 5 ergibt sich ein direkter Zusammenhang des KMG-Meßwerts und der Körperhöhe (Erhöhung mit steigender Körperhöhe von 46,3 auf 87,3 bzw. von 46,0 auf 61,0 g/cm). Auch der KMG-SDS weist eine direkte Proportionalität zur Körperhöhe auf. Er steigt von $-0,99 \pm 0,64$ bei kleinwüchsigen Jungen bzw. $-0,74 \pm 0,63$ bei kleinwüchsigen Mädchen auf $1,91 \pm 1,21$ bzw. $1,0 \pm 0,72$ mit zunehmendem SDS der Körperhöhe. Die positive Korrelation ist bei Jungen und Mädchen statistisch signifikant ($p \leq 0,01$). Damit ist bewiesen, daß eine von der Altersnorm abweichende Körperhöhe eine gleichgerichtete Änderung des KMG-SDS bewirkt.

Desweiteren zeigt sich, daß dieses Verhalten vom Asthmatyp abhängig ist. Der höchste Korrelationskoeffizient von altersbezogener Körperhöhe und KMG-SDS ist bei Mädchen, die am Asthma des extrinsic Typs erkrankt sind, aufgetreten ($r 0,77, p \leq 0,01$). Dagegen ist beim Vorliegen eines anderen Asthmatyps bei Mädchen keine signifikante Korrelation zu ermitteln ($r 0,06; n.s.$ bzw. $r 0,12; n.s.$). Bei Jungen ist diese Korrelation sowohl in den Fällen des extrinsic als auch des Mischtypasthmas aufgetreten ($r 0,53$ bzw. $r 0,70; p$ jeweils $\leq 0,01$). Für den

intrinsic Asthmatyp gilt, daß es keinen Zusammenhang von altersbezogener Körperhöhe und entsprechendem Knochenmineralgehalt gibt.

Interessant ist desweiteren, ob eine bestimmte Altersgruppe von dieser Beziehung besonders betroffen ist. Eine entsprechende Aufarbeitung der Werte zeigt, daß in allen Altersgruppen eine signifikante Korrelation von KMG-SDS und KH-SDS vorliegt.

3.2.3. Knochenmineralgehalt und Asthmatyp

Wenn der Zusammenhang von Körperhöhe und Knochenmineralgehalt abhängig vom Asthmatyp ist, ist auch eine unmittelbare Abhängigkeit des Knochenmineralgehalts vom Asthmatyp denkbar. In Tabelle 6 erfolgt daher eine entsprechend auf-geschlüsselte Darstellung der Werte des KMG.

Tabelle 6 mittl. KMG (g/cm) und KMG-SDS asthmatyp- und geschlechtsbezogen

JU	n	KMG-MW	±s	KMG-SDS	±s
EA	92	58,7	20,7	+0,09	1,00
MA	22	48,9	22,7	+0,33	1,15
IA	10	68,0	22,1	-0,20	1,06
Ges. JU	124	57,7	21,6	+0,11	1,03
MÄ					
EA	19	51,0	21,3	-0,54	1,21
MA	15	45,1	13,1	-0,01	1,01
IA	2	54,5	14,8	-0,27	0,15
Ges. MÄ	36	48,8	17,9	-0,30	1,11

Die unmittelbaren Meßwerte des Knochenmineralgehalts sind in beiden Geschlechtern bei Vorlage eines Mischtypasthmas am niedrigsten (48,9 bzw. 45,1 g/cm). Der SDS des Knochenmineralgehalts ist bei allen Asthmatypen, auch den Mischtypasthmatikern, unauffällig. Die Stellung der Mädchen des extrinsic Asthmatyps ist jedoch erwähnenswert, da der KMG-SDS mit $-0,54 \pm 1,21$ deutlich niedriger als bei Vorliegen eines anderen Asthmatyps ist. Der KMG-SDS der Jungen ist unter Einbeziehung aller Messungen leicht positiv ($+0,11 \pm 1,03$), während die Mädchen im Durchschnitt negative Werte aufweisen ($-0,30 \pm 1,11$). Daraus läßt sich jedoch nicht ableiten, ob der prozentuale Anteil auffälliger Daten für einen bestimmten Asthmatyp herausragt. Eine entsprechende Angabe der Daten erfolgt in Tabelle 7.

Tabelle 7 mittl. KMG-SDS, Anzahl und prozentuale Verteilung, dargestellt in bezug auf Asthmatyp und Geschlecht

	n	KMG-SDS <-2s		-2s < KMG-SDS <-1s		-1s < KMG-SDS <+1s		+1s < KMG-SDS <+2s		+2s < KMG-SDS	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
JU											
EA	92	2	2,2	12	13,0	61	66,3	14	15,2	3	3,3
MA	22	0	0,0	2	9,1	13	59,1	5	22,7	2	9,1
IA	10	0	0,0	2	20,0	6	60,0	2	20,0	0	0,0
ges. JU	124	2	1,6	16	12,9	80	64,6	21	16,9	5	4,0
MÄ											
EA	19	2	10,5	6	31,6	9	47,4	2	10,5	0	0,0
MA	15	1	6,7	2	13,3	9	60,0	3	20,0	0	0,0
IA	2	0	0,0	0	0,0	2	100	0	0,0	0	0,0
ges. MÄ	36	3	8,3	8	22,2	20	55,6	5	13,9	0	0,0

globales Signifikanzniveau Geschlecht: $p \leq 0,05$ Asthmatyp: $p \leq 0,05$ (EA:MA; EA:IA; MA:IA)

Während 1,6% der Knochenmineralgehalte der Jungen (2 von 124) unterhalb der negativen doppelten und 4,0% (5 von 124) oberhalb der positiven doppelten Standardabweichung liegen, zeigt sich für Mädchen ein anderes Verhältnis. 8,3% der Werte des KMG-SDS sind hier $\bar{x} < -2s$ ermittelt worden (3 von 36), während kein Wert $\bar{x} > 2s$ existiert. Außerdem befindet sich der KMG-SDS bei 8 von 36 Mädchen unterhalb des engeren Referenzbereiches (22,2%), aber nur in 5 Fällen (13,9%) darüber.

Nur etwa halb so viele Jungen wie Mädchen weisen einen KMG-SDS auf, der niedriger liegt als der enge Referenzbereich (12,9%/1,6% gegenüber 22,2%/8,3%). Dieser Unterschied ist signifikant ($p \leq 0,05$) und graphisch dargestellt in Abbildung 3.

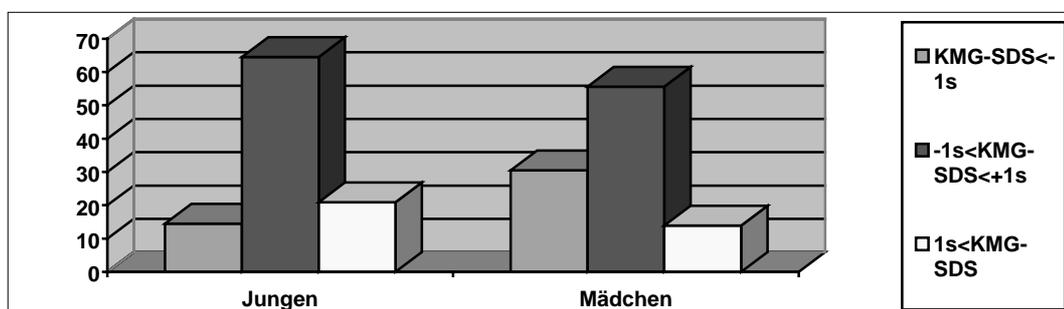


Abbildung 3 Knochenmineralgehalts-SDS asthmakranker Jungen und Mädchen

Aus Abbildung 3 ergibt sich, daß Mädchen im Unterschied zu Jungen eine Tendenz zu verringerten Werten des KMG-SDS aufweisen.

Aus Tabelle 7 lässt sich desweiteren ersehen, welcher Asthmatyp von diesen Tendenzen besonders betroffen ist. Zwei von 19 Mädchen, deren asthmatische Erkrankung dem extrinsic Typ zuzuordnen ist, besitzen einen KMG-SDS unterhalb der doppelten Standardabweichung und bei weiteren 6 liegen die Werte unterhalb des engeren Referenzbereichs (10,5 % bzw. 31,6%).

Im Gegensatz dazu weisen Jungen dieses Asthmatyps mehrheitlich normale Knochenmineralgehalte mit einer unauffälligen Verteilung auf. Drei von 92 Jungen besitzen einen KMG-SDS oberhalb der positiven doppelten Standardabweichung (3,3%), weitere 14 haben einen erhöhten KMG-SDS, der oberhalb des engeren Referenzbereichs liegt (15,2%). Außerdem ist bei Jungen nur in der Gruppe der extrinsic Asthmatiker eine Verringerung des KMG-SDS unterhalb der doppelten negativen Standardabweichung ermittelt worden (in 2,2% der Fälle). Der asthmatypbezogene Verteilungsunterschied des KMG-SDS ist signifikant ($p \leq 0,01$). Auch der prozentuale Anteil von Werten außerhalb des $2s$ -Bereichs unterscheidet sich in der Kontingenztafelanalyse signifikant selbst dann, wenn das Geschlecht als zusätzlicher Faktor einbezogen wird.

Zusammenfassend ist hinsichtlich des altersbezogenen Knochenmineralgehalts ein Unterschied zwischen Jungen und Mädchen aufgetreten. Mädchen neigen zu einer Verringerung des altersbezogenen Knochenmineralgehalts, Jungen nicht. Besonders stark ist diese Tendenz beim Vorliegen eines extrinsic Asthma.

3.2.4. Knochenmineralgehalt in bezug auf den Asthmaschweregrad

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang bzw. Verteilungsunterschied von Asthmaschwere und Knochenmineralgehalt ergibt sich nicht ($p > 0,05$). Auf eine separate Darstellung der Werte wurde daher verzichtet.

3.3. Ergebnisse der Knochenbreitemessungen

3.3.1. Knochenbreite und Lebensalter

Analog dem KMG erfolgt eine Darstellung der KBR-Werte in Tabelle 8, um den Zusammenhang der KBR bzw. ihres SDS zum Lebensalter zu untersuchen.

Tabelle 8 mittl. KBR (mm) sowie KBR-SDS unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht

JU (J)	n	KBR-MW	±s	KBR-SDS	±s
1-4	10	79,0	11,7	-0,11	0,48
5-8	38	93,5	10,5	-0,14	1,80
9-12	48	109,1	11,3	+0,05	0,83
13-16	23	128,5	12,9	+0,03	1,01
>16	5	140,0	22,1	-0,83	1,90
MÄ (J)					
1-4	5	81,4	10,0	-0,24	0,72
5-8	13	91,1	13,9	-0,21	0,90
9-12	11	99,9	14,5	-0,65	1,37
13-16	5	112,6	14,6	-0,42	1,31
>16	2	125,5	9,2	-0,35	0,71

Der Kochenbreitemeßwert steigt mit zunehmendem Lebensalter an bei Jungen und Mädchen.

Von besonderer Bedeutung ist, ob es Auffälligkeiten des KBR-SDS gibt, da der SDS im Gegensatz zum Meßwert nicht durch den normalen Wachstumseffekt bestimmt wird. Mädchen weisen dabei, unabhängig von der Altersgruppe, immer einen leicht verringerten KBR-SDS auf. Jungen zwischen 9 und 16 Jahren besitzen dagegen einen leicht positiven KBR-SDS. Alle erwähnten Daten liegen jedoch im Normalbereich. Lediglich bei den fünf über 16 jährigen Jungen mit einem mittleren KBR-SDS von $-0,83 \pm 1,90$ und den insgesamt 11 9-12 jährigen Mädchen ($-0,65 \pm 1,37$) sind Retardierungstendenzen abzuleiten.

In Tabelle 9 werden Kinder mit KBR-SDS-Parametern außerhalb des 2s-Bereichs separat angegeben unter Berücksichtigung des Lebensalters.

Tabelle 9 mittl. KBR-SDS, Anzahl und prozentuale Verteilung der Messungen, altersbezogen

LA (J)	n	KBR-SDS < 2s		-2s < KBR-SDS < -1s		Eng. Ref.Ber.		+1s < KBR-SDS < +2s		+2s < KBR-SDS	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
JU											
1-4	10	0	0,0	0	0,0	10	100	0	0,0	0	0,0
5-8	38	4	10,5	9	23,7	19	50,0	1	2,6	5	13,2
9-12	48	0	0,0	7	14,6	32	66,7	9	18,7	0	0,0
13-16	23	0	0,0	5	21,7	12	52,2	5	21,7	1	4,4
>16	5	1	20,0	1	20,0	2	40,0	1	20,0	0	0,0

LA (J)	n	KBR -SDS < 2s		-2s < KBR- SDS < -1s		Eng. Ref.Ber.		+1s < KBR- SDS < +2s		+2s < KBR- SDS	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MÄ											
1-4	5	0	0,0	0	0,0	4	80,0	1	20,0	0	0,0
5-8	13	0	0,0	3	23,1	9	69,2	1	7,7	0	0,0
9-12	11	2	18,2	2	18,2	5	45,4	2	18,2	0	0,0
13-16	5	1	20,0	1	20,0	2	40,0	1	20,0	0	0,0
>16	2	0	0,0	0	0,0	2	100	0	0,0	0	0,0

$r_{\text{ges.}} = -0,08$; n.s.; globales Signifikanzniveau. $p \leq 0,01$

Es ergibt sich trotz niedriger Probandenzahl eine statistisch signifikant verschiedene Verteilung der Daten außerhalb des 2s-Bereichs. Einer der fünf über 16-jährigen Jungen weist einen KBR-SDS außerhalb der negativen doppelten Standardabweichung auf und zwei der 11 Mädchen im Alter von 9-12 Jahren.

Obwohl der mittlere KBR-SDS der 5-8-jährigen Jungen wie in Tabelle 8 angegeben mit einem Wert von $-0,14$ unauffällig ist, zeigt sich in Tabelle 9 ein auffälliges Verteilungsverhältnis. 19 Kinder (50,0%) besitzen einen KBR-SDS im engeren Normbereich, 4 liegen unterhalb $-2s$ und 5 oberhalb $+2s$ (10,5% bzw. 13,2%). Da beide Tendenzen nahezu gleich groß sind, läßt sich dies im mittleren SDS der Knochenbreite nicht ablesen. Die 5-8-jährigen Mädchen besitzen im Gegensatz dazu eine unauffällige Verteilung des KBR-SDS.

Es ist somit der Beginn der veränderten Knochenbreite bei Jungen im Alter von 5 bis 8 Jahren anzusiedeln. Um eine Aussage über den Zeitpunkt der beginnenden Verringerung treffen zu können, sind die 5-6 und 7-8-jährigen Jungen getrennt untersucht worden (nicht tabellarisch erfaßt). Dabei ergibt sich bei den 5-6-jährigen Kindern eine Knochenbreite unterhalb der doppelten Standardabweichung in 21,1% (4 von 19 Werten). Allerdings sind in dieser Altersgruppe auch 26,3% der Werte (5 von 19) oberhalb der doppelten Standardabweichung aufgetreten. Es sind also alle Jungen mit auffälligem KBR-SDS $\bar{x} < -2s$ bzw. $\bar{x} > 2s$ 5-6 Jahre alt.

Zur graphischen Darstellung der Meßwerte sowie zur Verdeutlichung des Zusammenhangs von KBR und Lebensalter erfolgt die Aufarbeitung der Werte unter Angabe der 2s-Grenze in den Abbildungen 4 und 5.

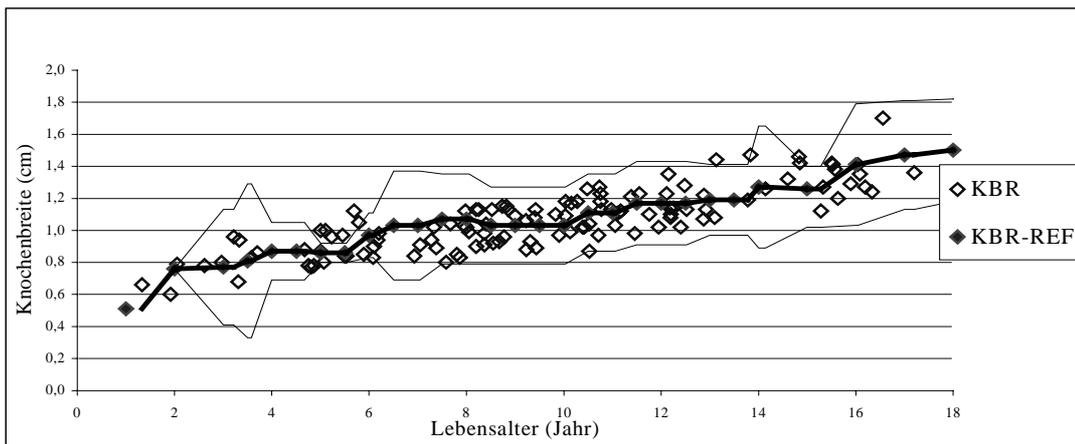


Abbildung 4 Knochenbreite Jungen, Referenzwert und 2s-Bereich

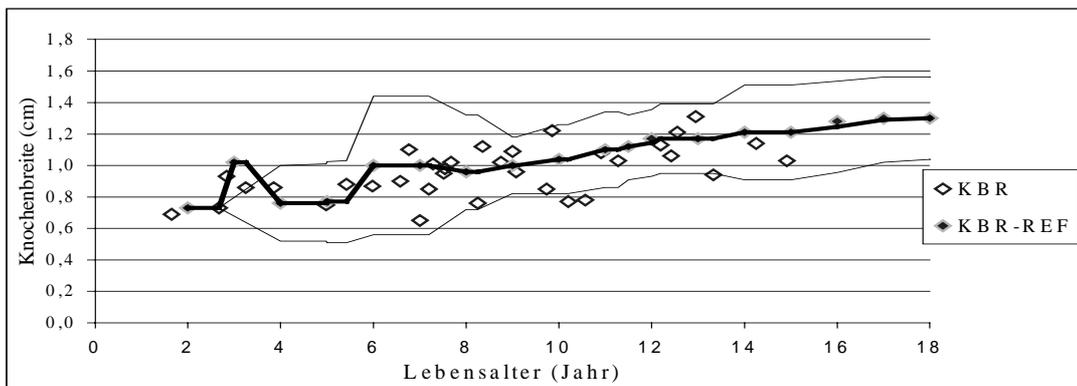


Abbildung 5 Knochenbreite Mädchen, Referenzwert und 2s-Bereich

In den Abbildungen 4 und 5 zeigt sich eine direkte Proportionalität der Meßwerte mit dem Lebensalter. Ein sehr hoher Anteil der Messungen liegt im 2s-Bereich. Nur bei 5-6 jährigen Jungen fallen einzelne Werte heraus.

Im Gegensatz zu den unmittelbaren Meßwerten gibt es keine signifikante Korrelation des KBR-SDS mit dem Lebensalter. Einerseits kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Knochenbreite, andererseits ist das steigende Lebensalter nicht verbunden mit einer kontinuierlichen Zu- oder Abnahme der Abweichungen der Knochenbreite von den Referenzwerten gleichaltriger Kinder.

3.3.2. Knochenbreite und Körperhöhe

Tabelle 10 gibt einen Überblick über den Zusammenhang von Körperhöhe und Knochenbreite durch eine entsprechende Auflistung der mittleren Meßwerte.

Tabelle 10 Zusammenhang von mittl. KH-SDS und mittl. KBR (mm) bzw. KBR-SDS

KH-SDS JU*	n	KBR-MW	±s	KBR-SDS	±s
x<-2s	8	94,8	16,9	-0,71	0,58
-2s<x<-1s	17	110,0	16,3	-0,27	0,68
Eng.Ref.Ber.	80	106,9	19,9	-0,02	1,43
1s<x<2s	14	107,3	18,2	+0,37	0,99
x>2s	3	124,0	40,4	+0,40	1,03
KH-SDS MÄ**					
x.<-2s	3	95,3	9,3	-0,60	0,64
-2s<x<-1s	10	87,2	17,3	-0,85	1,53
Eng.Ref.Ber.	19	99,8	16,3	-0,20	0,75
1s<x<2s	4	112,2	14,4	+0,65	0,83
x>2s	0	--	--	--	--

$r_{ges} 0,28, p \leq 0,01$; $*r_{JU} 0,26, p \leq 0,01$; $**r_{MÄ} 0,38, p \leq 0,05$

Es zeigt sich ein direkter Zusammenhang von Körperhöhe und Knochenbreite. Die mittlere KBR steigt von $94,8 \pm 16,9$ mm bei kleinwüchsigen Jungen auf $124,0 \pm 40,4$ mm (bei Mädchen $95,3 \pm 9,3$ mm auf $112,2 \pm 14,4$ mm) mit entsprechendem Anstieg der Körperhöhe.

Unter Einbeziehung von Altersnormalwerten existiert ebenfalls eine statistisch signifikante direkte Proportionalität: Der KBR-SDS steigt von $-0,71 \pm 0,58$ auf $+0,40 \pm 1,03$ bei Jungen und von $-0,60 \pm 0,64$ auf $+0,65 \pm 0,83$ bei Mädchen an (Jungen $r 0,26, p \leq 0,01$, Mädchen $r 0,38, p \leq 0,05$). Es läßt sich somit beweisen, daß bei überproportionalem Anstieg der Körperhöhe auch die Knochenbreite überproportional zunimmt. Desweiteren sind verringerte Körperhöhen auch von sehr niedrigen Knochenbreiten begleitet.

Darüberhinaus ist interessant, ob dieser Zusammenhang allgemeingültig ist, oder ob sich asthmatypbezogene Besonderheiten ergeben. Diese Korrelation gilt signifikant ausschließlich bei Vorliegen des extrinsic Typs in beiden Geschlechtern. Die Ausprägung ist bei Mädchen wesentlich deutlicher (Jungen $r 0,22, p \leq 0,05$; Mädchen $r 0,89, p \leq 0,01$).

Bezieht man das Lebensalter der Kinder mit ein, so zeigt sich, daß ein signifikanter Zusammenhang von Knochenbreite und Körperhöhe erstmals bei 9-12 jährigen Jungen ($r 0,40; p \leq 0,01$), bei den Mädchen aber schon ab dem 5. Lebensjahr ($r 0,58; p \leq 0,05$) nachzuweisen ist.

3.3.3. Knochenbreite und Asthmatyp

In Tabelle 11 erfolgt die Angabe der mittleren Meßergebnisse der Knochenbreite und des mittleren SDS bezogen auf den Asthmatyp.

Tabelle 11 mittl. KBR (mm) sowie SDS in bezug auf Asthmatyp und Geschlecht

JU	n	KBR-MW	±s	KBR-SDS	±s
EA	92	107,0	18,3	-0,08	1,26
MA	22	96,5	22,1	+0,02	1,36
IA	10	118,3	19,2	-0,07	1,16
Ges. JU	124	106,7	19,7	-0,06	1,26
MÄ					
EA	19	98,3	20,9	-0,53	1,11
MA	15	95,5	12,9	-0,04	1,07
IA	2	102,0	5,7	-0,46	0,76
Ges. MÄ	36	97,3	17,2	-0,32	1,08

Die Jungen besitzen in allen Asthmatypen einen unauffälligen mittleren KBR-SDS. Bei den Mädchen ist dieser Wert erniedrigt ($-0,32 \pm 1,08$), aber insgesamt im Normalbereich. Die Untersuchungsgruppen der Mädchen mit extrinsic und intrinsic Asthma fallen durch einen niedrigeren SDS auf (KBR-SDS $-0,53 \pm 1,11$ bzw. KBR-SDS $-0,46 \pm 0,76$).

Da aus Tabelle 11 nicht abzulesen ist, wie hoch der prozentuale Anteil von Werten außerhalb des 2s-Bereichs ist, erfolgte eine derartige Angabe in Tabelle 12.

Tabelle 12 mittl. KBR-SDS bezogen auf Asthmatyp und Geschlecht

	n	KBR < -2s		-s < KBR < -1s		Eng.Ref.Ber.		+1s < KBR < +2s		+2s < KBR	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
JU											
EA	92	4	4,3	17	18,5	55	60,0	12	12,9	4	4,3
MA	22	1	4,6	3	13,6	14	63,6	3	13,6	1	4,6
IA	10	0	0,0	2	20,0	6	60,0	1	10,0	1	10,0
Ges. JU	124	5	4,0	22	17,7	75	60,6	16	12,9	6	4,8
MÄ											
EA	19	2	10,5	4	21,1	11	57,9	2	10,5	0	0,0
MA	15	1	6,7	1	6,7	10	66,7	3	20,0	0	0,0
IA	2	0	0,0	1	50,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0
Ges.MÄ	36	3	8,3	6	16,7	22	61,1	5	13,9	0	0,0

globales Signifikanzniveau Asthmatyp: $p_{JU} > 0,05$; $p_{MÄ} > 0,05$; Geschlecht: $p > 0,05$

Der Anteil von Meßwerten jenseits der doppelten Standardabweichung bei Jungen ist ausgewogen und leicht gegenüber einer Normalverteilung erhöht, wie Tab.

12 zeigt (4,0% $\bar{x} < -2s$, 4,8% $\bar{x} > +2s$).

Die extrinsic und Mischtypasthmatiker unterscheiden sich dabei nicht wesentlich voneinander. Bei einem von 10 Jungen des intrinsic Asthmatyps liegt dagegen eine erhöhte Knochenbreite vor (10% oberhalb $+2s$, kein Wert $< -2s$).

Mädchen weisen in 8,3% retardierte Knochenbreiten auf. Dieser Anteil ist mit zwei von 19 Mädchen bei Vorliegen des extrinsic Asthmatyps am größten (10,5%). Im Gegensatz zu den Jungen läßt sich bei keinem Mädchen ein KBR-SDS oberhalb der doppelten Standardabweichung nachweisen. Die Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen und zwischen den Asthmatypen sind nicht signifikant.

3.3.4. Knochenbreite in bezug auf den Asthmaschweregrad

Es ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang von KBR-SDS und Asthmaschweregrad ($p=0,20$), auf eine separate Darstellung der Werte wurde daher verzichtet.

3.4. Ergebnisse der Knochenindexbestimmungen

3.4.1. Knochenindex und Lebensalter

Analog dem KMG und der KBR erfolgt eine Darstellung des KI in Tabelle 13, um einen Zusammenhang zum Lebensalter zu untersuchen.

Tabelle 13 mittl. KI (g/cm^2) und SDS, alters- und geschlechtsbezogen

LA JU (J)	n	KI-MW	$\pm s$	KI-SDS	$\pm s$
1-4	10	0,37	0,08	0,55	2,00
5-8	38	0,46	0,05	0,52	0,68
9-12	48	0,53	0,05	0,34	0,78
13-16	23	0,64	0,07	-0,03	0,95
>16	5	0,75	0,08	0,53	1,21
LA MÄ (J)					
1-4	5	0,30	0,04	-7,70	5,54
5-8	13	0,45	0,05	-0,21	1,09
9-12	11	0,54	0,04	0,17	0,68
13-16	5	0,60	0,07	-0,10	1,19
>16	2	0,64	0,06	-1,25	0,34

Der mittlere Knochenindex erhöht sich mit zunehmendem Alter von $0,37 \pm 0,08$ auf $0,75 \pm 0,08 \text{ g/cm}^2$ (Jungen) und von $0,30 \pm 0,04$ auf $0,64 \pm 0,06 \text{ g/cm}^2$ (Mädchen). Die jüngsten und ältesten Mädchen weisen einen deutlich verringerten KI-SDS auf. In den entsprechenden Altersgruppen der Jungen ist dagegen der höchste mittlere KI-SDS aufgetreten ($0,55 \pm 2,00$ bzw. $0,53 \pm 1,21$).

Mit einem KI-SDS von $-7,7 \pm 5,54$ sind die jüngsten Mädchen sehr auffällig. In den Referenzdaten liegt hier eine sehr kleine Standardabweichung vor, so daß bei geringen Abweichungen des Meßwerts hohe Veränderungen des KI-SDS resultieren.

In den Abbildungen 6 und 7 sind die Einzelwerte des KI sowie die 2s-Grenze dargestellt für Jungen und Mädchen.

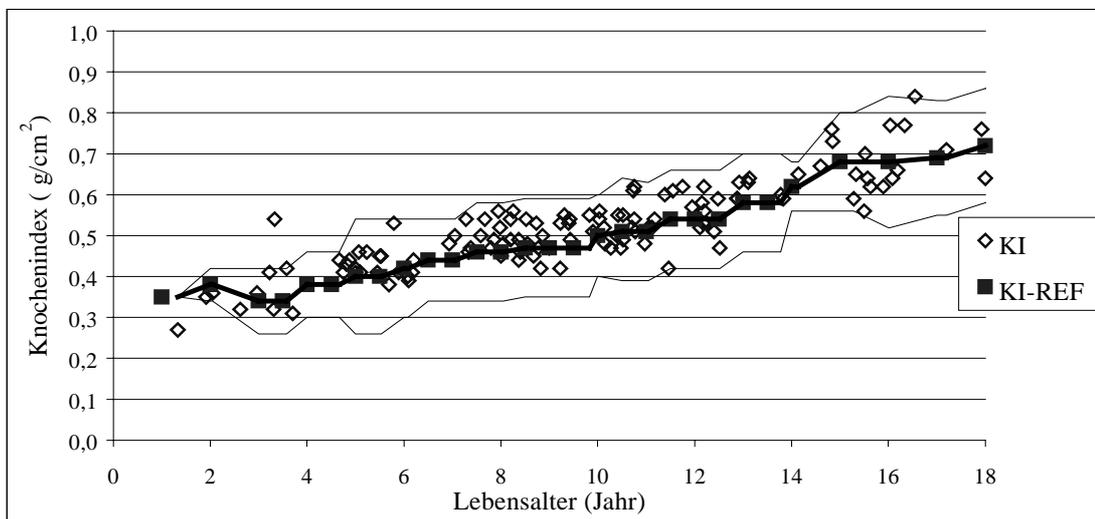


Abbildung 6 KI der Jungen, Referenzwert und 2s-Bereich, altersbezogen

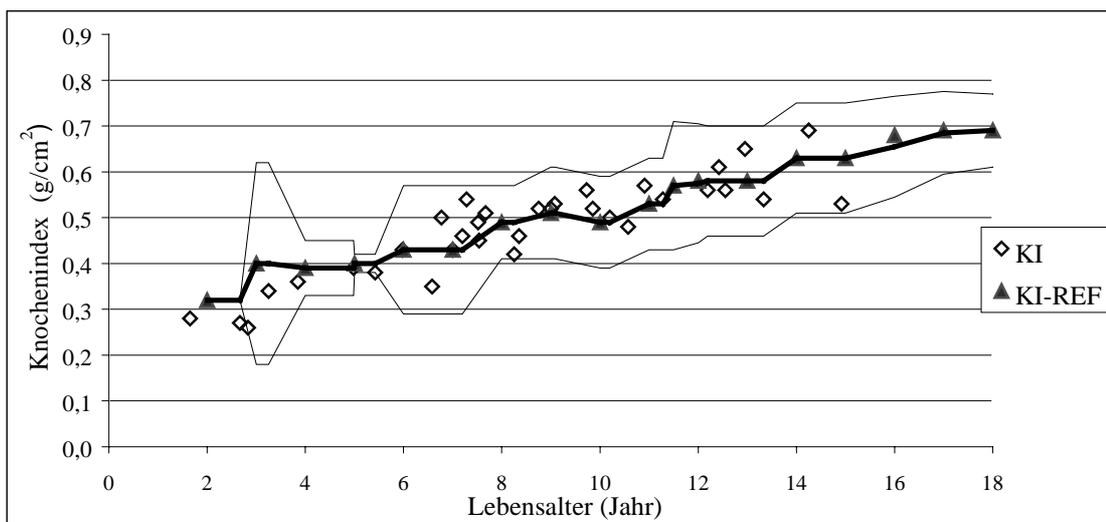


Abbildung 7 KI der Mädchen, Referenzwert und 2s-Bereich, altersbezogen

Obwohl bei Jungen und Mädchen unterschiedlich stark ausgeprägt, läßt sich eine Korrelation von Knochenindexmeßwert und Lebensalter aus den Abbildungen ablesen: Je älter die Kinder der vorliegenden Untersuchungsreihe sind, um so höher ist der ermittelte Knochenindexwert.

Weder aus Tabelle 13 noch aus den Abbildungen 6 und 7 lassen sich eindeutige Aussagen über den Anteil von Knochenindexwerten außerhalb der 2s-Grenze treffen. Um eine präzise Angabe über altersabhängige Veränderungen des KI-SDS zu erhalten, erfolgt in Tabelle 14 eine entsprechende Aufschlüsselung.

Tabelle 14 Anzahl und prozentuale Verteilung des mittl. KI-SDS bezogen auf die einzelnen Altersgruppen

AG (J)	n	KI-SDS<-2s		-2s<KI-SDS<-1s		Eng.Ref. Ber.		+1s<KI-SDS<+2s		+2s<KI-SDS	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
JU											
1-4	10	0	0,0	2	20,0	5	50,0	1	10,0	2	20,0
5-8	38	0	0,0	0	0,0	29	76,3	8	21,1	1	2,6
9-12	48	1	2,1	0	0,0	34	70,8	13	27,1	0	0,0
13-16	23	1	4,4	4	17,4	13	56,5	5	21,7	0	0,0
>16	5	0	0,0	1	20,0	2	40,0	1	20,0	1	20,0
MÄ											
1-4	5	4	80,0	1	20,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
5-8	13	1	7,7	3	23,1	7	53,8	2	15,4	0	0,0
9-12	11	0	0,0	1	9,1	9	81,8	1	9,1	0	0,0
13-16	5	0	0,0	1	20,0	2	40,0	2	40,0	0	0,0
>16	2	1	50,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0

$r_{\text{ges.}} 0,15, n.s.$; $r_{\text{JU}} -0,15, n.s.$; $r_{\text{MÄ}} 0,44, p \leq 0,01$
 globales Signifikanzniveau $p_{\text{JU}} \leq 0,01$ $p_{\text{MÄ}} \leq 0,01$;

Die bereits in Tabelle 13 genannten Altersgruppen der jüngsten Mädchen und Jungen fallen auch in der selektiven Darstellung der Tabelle 14 gegenüber anderen Altersgruppen auf. Bei den jüngsten Jungen sind 2 von 10 Messungen oberhalb der doppelten Standardabweichung ermittelt worden, kein Wert liegt hier unterhalb der -2s-Grenze. In der entsprechenden Mädchengruppe ist dieses Verhältnis genau umgekehrt. Vier von fünf untersuchten Kindern weisen Werte unterhalb der negativen doppelten Standardabweichung auf, keiner oberhalb der positiven doppelten Standardabweichung.

In der ältesten Gruppe ist ein Junge mit einem KI-SDS, der oberhalb der doppelten Standardabweichung liegt, auffällig. Während kein Mädchen einen derart

hohen Wert aufweist, ist umgekehrt bei einem der zwei Mädchen der ältesten Altersgruppe ein KI-SDS unterhalb der negativen doppelten Standardabweichung ermittelt worden. In der Altersgruppe der 9-12 und 13-16 jährigen Kinder sind keine wesentlichen Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen zu beschreiben.

Es läßt sich zeigen, daß der Knochenindex mit dem Alter zunimmt. Darüber hinaus korreliert der KI-SDS bei Mädchen mit dem Lebensalter, d.h. mit zunehmendem Alter sind immer weniger Mädchen von Retardierungen des KI betroffen. Die Schwere der Retardierung des KI nimmt ab ($r = 0,44$; $p \leq 0,01$). Bei den Jungen ist die Korrelation nicht signifikant, eher entgegengesetzt ausgerichtet ($r = -0,15$; $p \leq 0,10$).

Die prozentuale Verteilung des KI-SDS außerhalb der 2s-Grenze unterscheidet sich signifikant zwischen den Altersgruppen bei Jungen und Mädchen ($p \leq 0,01$).

3.4.2. Knochenindex und Körperhöhe

In Tabelle 15 werden der mittlere Meßwert des KI sowie der KI-SDS mit jeweiliger Standardabweichung in bezug auf die Körperhöhe angegeben.

Tabelle 15 Zusammenhang von mittl. KI (g/cm^2) bzw. KI-SDS und dem KH-SDS

KH-SDS JU	n	KI-MW	$\pm s$	KI-SDS	$\pm s$
$x < -2s$	8	0,48	0,07	-0,46	0,86
$-2s < x < -1s$	17	0,55	0,09	+0,18	0,63
Eng.Ref.Ber.	80	0,52	0,11	+0,29	0,83
$1s < x < 2s$	14	0,52	0,10	+0,92	0,79
$x > 2s$	3	0,67	0,16	+2,82	1,93
KH-SDS MÄ					
$x < -2s$	3	0,48	0,04	-0,75	1,07
$-2s < x < -1s$	10	0,45	0,07	-0,87	1,29
Eng.Ref.Ber.	19	0,49	0,13	-1,75	4,48
$1s < x < 2s$	4	0,54	0,08	+0,46	0,87
$x > 2s$	0	--	--	--	--

$r = 0,23$, $p \leq 0,01$; $r_{\text{JU}} = 0,48$, $p \leq 0,01$; $r_{\text{MÄ}} = 0,01$, n.s.; gl. Signifikanzniveau $p \ll 0,01$

Es zeigt sich ein schwach positiver Zusammenhang von mittlerem Knochenindex und Körperhöhe (Anstieg des KI von $0,48 \pm 0,07$ auf $0,67 \pm 0,16 \text{ g}/\text{cm}^2$ bzw. von $0,48 \pm 0,04$ auf $0,54 \pm 0,08 \text{ g}/\text{cm}^2$ mit steigendem KH-SDS). Andererseits wird eine direkte Proportionalität des KI-SDS mit dem Körperhöhen-SDS bei Jungen

deutlich. Der mittlere KI-SDS erhöht sich von $-0,46 \pm 0,86$ der kleinwüchsigen Jungen auf $+2,82 \pm 1,93$ mit steigendem KH-SDS.

Diese Tendenz erlangt für Jungen statistische Signifikanz ($r 0,48, p \leq 0,01$), nicht aber für Mädchen. Bei Jungen nimmt also Zahl und Ausmaß verringerter Knochenindizes mit zunehmender Körperhöhe ab, bei Mädchen nicht.

Es interessiert desweiteren, ob der Zusammenhang von KI-SDS und KH-SDS asthmatypabhängig ist. Eine strenge Korrelation ist bei Jungen nachweisbar, wenn der extrinsic Typ oder das Mischtypasthma vorliegen ($r 0,42, p \leq 0,01$; $r 0,78, p \leq 0,01$). Kein entsprechender Zusammenhang besteht für den intrinsic Asthmatyp ($r 0,03$; n.s.). In keiner Mädchengruppe ist eine signifikante Korrelation von KH-SDS und KI-SDS nachzuweisen. Die Beziehung von KI-SDS und KH-SDS gilt nicht für Jungen im Alter von 5-8 Jahren ($r 0,16$; n.s.).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß eine im Vergleich zur Altersnorm veränderte Körperhöhe eine entsprechend gleichgerichtete Veränderung des Knochenindex nur bei Jungen nach sich zieht. Einschränkend läßt sich dieser Zusammenhang im Alter von 5-8 Jahren und beim Vorliegen des intrinsic Asthmatyps nicht nachweisen.

3.4.3. Knochenindex und Asthmatyp

Eine wesentliche Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist, ob es einen unterschiedlichen KI-SDS je nach Asthmatyp und Geschlecht gibt. Daher erfolgt eine entsprechende Darstellung des KI mit Standardabweichung in Tabelle 16.

Tabelle 16 mittl. KI (g/cm^2) sowie KI-SDS, asthmatyp- und geschlechtsbezogen

JU	n	KI	$\pm s$	KI-SDS	$\pm s$
EA	92	0,53	0,10	0,33	0,86
MA	22	0,48	0,12	0,63	1,27
IA	10	0,57	0,11	0,04	0,90
Ges. JU	124	0,52	0,10	0,36	0,95
MÄ					
EA	19	0,50	0,12	-1,12	3,09
MA	15	0,47	0,09	-1,38	4,00
IA	2	0,53	0,11	-0,25	1,06
Ges. MÄ	36	0,49	0,11	-1,18	3,38

Es zeigen sich Unterschiede sowohl zwischen Jungen und Mädchen als auch innerhalb der Asthmatypen. Jungen weisen durchgängig einen positiven SDS auf, der in der Gruppe der Mischtypasthmatiker am höchsten ausgeprägt ist, obwohl er immer noch im Normalbereich liegt ($+0,63 \pm 1,27$). Im Vergleich dazu ist der KI-SDS der Mädchen deutlich niedriger und erreicht (mit Ausnahme der zwei Mädchen des intrinsic Asthmatyps) insgesamt Werte außerhalb des engeren Referenzbereichs. Den auffälligsten, weil niedrigsten Wert, weisen die Mädchen des Mischtypasthmas auf ($-1,38 \pm 4,00$). Dieser mittlere Wert läßt vermuten, daß eine nicht unerhebliche Zahl von Mädchen KI-Werte unterhalb der doppelten negativen Standardabweichung besitzen. Daher erfolgt in Tabelle 17 die entsprechende Darstellung der Daten auch außerhalb des 2s-Bereichs.

Tabelle 17 Anzahl und prozentuale Verteilung des mittl. KI-SDS, bezogen auf Asthmatyp und Geschlecht

	n	KI-SDS < -2s		-2s < KI-SDS < -1s		Eng.Ref.Ber		+1s < KI-SDS < +2s		+2s < KI-SDS	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
JU											
EA	92	2	2,2	5	5,4	61	66,3	22	23,9	2	2,2
MA	22	0	0,0	1	4,5	15	68,2	4	18,2	2	9,1
IA	10	0	0,0	1	10,0	7	70,0	2	20,0	0	0,0
Ges.JU	124	2	1,6	7	5,6	83	67,0	28	22,6	4	3,2
MÄ											
EA	19	3	15,8	5	26,3	7	36,8	4	21,1	0	0,0
MA	15	3	20,0	0	0,0	11	73,3	1	6,7	0	0,0
IA	2	0	0,0	1	50,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0
ges.MÄ	36	6	16,7	6	16,7	19	52,7	5	13,9	0	0,0

Geschlecht $p \leq 0,01$; Asthmatyp $p \leq 0,01$ (EA:MA; EA:IA; MA:IA), Geschlecht nicht einbezogen

Von 124 ermittelten Knochenindizes der Jungen liegen nur zwei Messungen unterhalb der negativen doppelten Standardabweichung (1,6%). Doppelt so viele Messungen (3,2%) sind oberhalb der doppelten Standardabweichung gemessen worden. Im Gegensatz dazu ist bei sechs der 36 Mädchen (16,7%) ein KI-SDS unterhalb der -2s-Grenze nachzuweisen und kein Wert liegt oberhalb +2s. Dieser Unterschied ist statistisch hoch signifikant ($p \leq 0,01$) und graphisch in Abbildung 8 erfaßt.

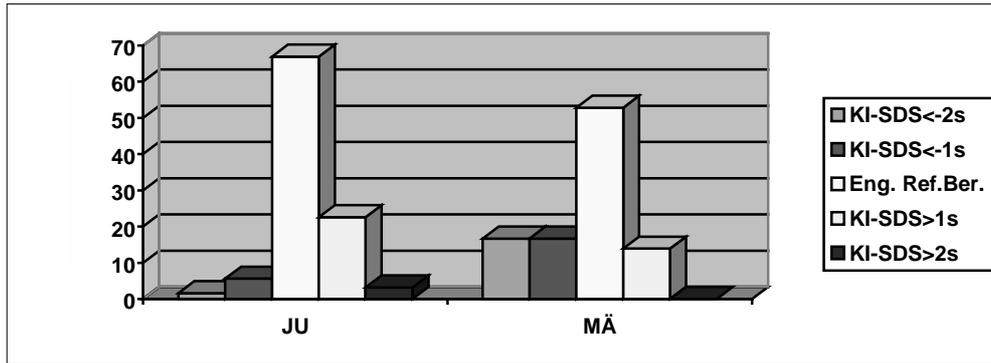


Abbildung 8 Knochenindex-SDS, relative Verteilung

Aus dem Vergleich der Säulendiagramme ergibt sich bei Mädchen ein deutliches Übergewicht retardierter KI-SDS. Jungen weisen dagegen vermehrt höhere Werte auf, erreichen aber kaum den Bereich KI-SDS > +2s.

Aus der Tabelle 17 lassen sich asthmatypabhängige Verteilungsunterschiede ablesen. Lediglich die Jungen des extrinsic Asthmatyps weisen mit 2,2% der Werte Messungen unterhalb der negativ doppelten Standardabweichung auf. 15,8% der Mädchen sind im Gegensatz dazu von retardierten Knochenindizes betroffen.

Während beim Vorliegen des Mischtypasthmas Jungen in 9,1% der Fälle einen erhöhten KI-SDS besitzen (2 von 22 Untersuchungen), sind Mädchen dieses Typs durch einen niedrigen KI-SDS charakterisiert (3 von 15 unterhalb -2s; 20,0%).

Beim intrinsic Asthmatyp liegt eine unauffällige Verteilung bei Jungen und Mädchen vor.

Die asthmatypbezogenen Verteilungsunterschiede des Knochenindex-SDS sind signifikant ($p \leq 0,01$). Es läßt sich beweisen, daß die oben genannte Verteilung des KI-SDS bei extrinsic und Mischtypasthmatikern verschieden zu den Parametern der intrinsic Asthmatiker ist.

3.4.4. Knochenindex und Asthmaschweregrad

Eine Abhängigkeit des Knochenindex vom Asthmaschweregrad besteht nicht. Auch unter Verwendung der Kontingenztafelanalyse ergibt sich kein Zusammenhang ($p=0,28$). Daher erfolgt keine separate Darstellung der Werte.

3.5. Meßergebnisse unter Einbeziehung der Knochenreifedifferenz

3.5.1. Knochenreifedifferenz in Abhängigkeit von der Körperhöhe

In der vorliegenden Arbeit spielt die Ermittlung der Knochenreifedifferenz eine besondere Rolle. Neben der Frage der Verteilung bei den untersuchten Kindern insgesamt ist der Zusammenhang von mittlerer Knochenreifedifferenz und Körperhöhen-SDS von Bedeutung. Eine Übersicht über die ermittelten Daten erfolgt in Tabelle 18.

Tabelle 18 Zusammenhang von mittl. KH-SDS und mittl. KR, LA und KA (alle in Jahren)

KH-SDS JU	n	LA	±s	KA	±s	KRD	±s
x<-2s	8	10,0	3,5	8,1	3,6	1,5	1,4
x<-1s	17	11,3	3,3	10,2	3,7	0,9	0,9
Eng.Ref.Ber.	80	9,6	4,1	8,6	4,2	0,8	1,1
x>1s	14	8,4	3,1	7,7	3,3	0,5	1,1
x>2s	3	10,7	5,5	9,5	4,7	0,4	0,5
KH-SDS MÄ							
x<-2s	3	9,9	3,6	8,3	3,8	1,2	1,1
x<-1s	10	8,4	2,7	6,7	2,8	1,4	1,1
Eng.Ref.Ber.	19	9,2	4,9	8,8	5,3	0,1	0,7
x>1s	4	9,3	2,3	9,0	2,6	-0,1	0,2
x>2s	0	--	--	--	--	--	--

$r_{\text{ges.}} -0,24, p \leq 0,01$; $r_{\text{JU}} -0,16, \text{n.s.}$ $r_{\text{MÄ}} -0,59, p \leq 0,01$

Ein erhöhter KH-SDS ist nicht mit einem entsprechend angehobenen Knochen- und Lebensalter verbunden. Andererseits zeigt sich, daß eine erhöhte Knochenreifedifferenz besonders dann auftritt, wenn die Kinder auffällig klein für ihr Alter sind. Die Knochenreifedifferenz nimmt so mit steigendem KH-SDS ab (von $1,5 \pm 1,4$ auf $0,4 \pm 0,5$ bei Jungen bzw. von $1,2 \pm 1,1$ auf $-0,1 \pm 0,2$ bei Mädchen). Diese Beziehung ist insgesamt statistisch signifikant ($r -0,24, p \leq 0,01$).

Bezieht man den Asthmatyp in die Berechnung des Korrelationskoeffizienten ein, so zeigt sich, daß die oben genannte Beziehung von Körperhöhen-SDS und Knochenreifedifferenz bei Jungen und Mädchen gilt, die an extrinsic Asthma erkrankt sind (JU: $r -0,25; p \leq 0,01$; MÄ: $r -0,76; p \leq 0,01$). In den anderen Asthmatypen ist in beiden Geschlechtern keine signifikante Korrelation nachzuweisen.

3.5.2. Knochenreifedifferenz bei den verschiedenen Asthmatypen

In Punkt 3.5.1. wird ein unterschiedliches Verhältnis von KRD und KH-SDS je nach Asthmatyp aufgezeigt. Die Angaben der KRD in Tabelle 19 erfolgen bezogen auf den jeweiligen Asthmatyp, um die Frage zu klären, ob es asthmatypabhängige Unterschiede der Ausprägung und Verteilung der KRD gibt.

Tabelle 19 Zusammenhang von mittl. KRD (J) und Asthmatyp; Darstellung in Jahresgruppen

LA (J)	KRD>3J		KRD>2J		KRD>1J		Eng.Ref.Ber.		KRD<1J	
JU	KRD	±s	KRD	±s	KRD	±s	KRD	±s	KRD	±s
EA	3,5	0,19	2,9	0,7	1,5	0,3	0,3	0,5	-1,4	0,0
MA	0	--	2,2	0,1	1,5	0,3	0,3	0,3	--	--
IA	0	--	2,6	--	1,1	--	0,3	0,3	-1,3	0,3
Ges. JU	3,5	0,19	2,8	0,6	1,5	0,3	0,3	0,4	-1,4	0,2
MÄ										
EA	3,4	--	2,7	0,6	1,5	0,1	0,0	0,4	-1,8	--
MA	0	--	2,4	--	1,4	0,4	0,0	0,5	--	--
IA	0	--	-	--	--	--	-0,2	0,0	--	--
Ges.MÄ	3,4	--	2,6	0,5	1,4	0,3	0,0	0,4	-1,8	--
Ges.alle	3,5	0,21	2,8	0,6	1,5	0,3	0,2	0,5	-1,4	0,2
JU	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
EA	7	7,6	7	7,6	16	17,4	60	65,2	2	2,2
MA	0	0,0	3	13,6	2	9,1	17	77,3	0	0,0
IA	0	0,0	1	10,0	1	10,0	6	60,0	2	20,0
Ges.JU	7	5,6	11	8,9	19	15,3	83	67,0	4	3,2
MÄ										
EA	1	5,3	2	10,5	3	15,8	12	63,2	1	5,2
MA	0	0,0	1	6,7	4	26,6	10	66,7	0	0,0
IA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	100	0	0,0
Ges. MÄ	1	2,8	3	8,3	7	19,4	24	66,7	1	2,8
Ges.alle	8	5,0	14	8,8	26	16,3	107	66,8	5	3,1

Dreidimensionale Kontingenztafelanalyse: Asthmatyp $p \leq 0,05$ EA:MA, EA:IA, MA:IA

Im Gegensatz zu einer Normalverteilung besteht bei 8,8% der Kinder (14 von 160) ein um mindestens 2 Jahre jüngeres Knochen- als Lebensalter. Bei weiteren 8 Kindern ist die Knochenreifedifferenz größer als 3 Jahre (5,0%). Zusätzlich sind 26 von 160 Kindern (16,3%) mehr als 1 Jahr im Knochenalter retardiert.

Die Kinder, die an einem Asthma des extrinsic Typs erkrankt sind, sind von einer erhöhten KRD am stärksten betroffen. Diese Beobachtung ist statistisch signifikant.

Ausschließlich bei Vorliegen des extrinsic Asthmas treten Knochenreifedifferenzen von mehr als 3 Jahren auf. Betroffen sind hiervon insgesamt 7 der 92 Jungen (7,6%) und ein von 19 Mädchen (5,3%).

3.5.3. Knochenreifedifferenz und Knochenmineralgehalt

Um eine Aussage zu treffen, ob ein Zusammenhang von veränderten Knochenmineralgehaltsdaten und aufgetretenen Knochenreifedifferenzen besteht, erfolgt eine Übersichtsdarstellung der Werte in Tabelle 20.

Tabelle 20 Zusammenhang von mittl. KMG-SDS und KRD, LA und KA (alle in Jahren)

KMG-SDS JU	n	LA	±s	KA	±s	KRD	±s
x<-2s	2	14,7	4,57	13,5	6,36	0,9	1,20
x<-1s	16	9,4	4,58	7,8	4,52	1,1	1,26
Eng.Ref.Ber.	80	9,6	4,00	8,6	4,05	0,8	0,98
x>1s	21	9,6	2,78	9,0	3,17	0,4	1,31
x>2s	5	10,8	4,87	9,4	4,68	0,8	1,30
KMG-SDS MÄ							
x<-2s	3	13,1	4,76	12,2	5,06	0,7	0,80
x<-1s	8	8,4	4,54	6,7	4,51	1,3	1,41
Eng.Ref.Ber.	20	8,6	4,17	8,1	4,76	0,2	0,96
x>1s	5	9,2	2,46	8,5	2,85	0,4	0,51
x>2s	0	--	--	--	--	--	--

$r_{\text{ges.}} -0,19, p \leq 0,05$; $r_{\text{JU}} -0,18, p \leq 0,05$; $r_{\text{MÄ}} -0,33, p \leq 0,06$

Das mittlere Lebensalter der Kinder mit Knochenmineralgehalten unterhalb der doppelten Standardabweichung ist mit $14,7 \pm 4,6$ bzw. $13,1 \pm 4,8$ relativ hoch.

Es besteht ein positiv-signifikanter Zusammenhang von KMG-SDS und KRD ($r -0,19$; $p \leq 0,05$). Die Knochenreifedifferenz nimmt also ab, wenn die Retardierungen des Knochenmineralgehaltes ebenfalls zurückgehen. Dieser Effekt ist bei den Jungen gegenüber den Mädchen weniger streng ausgeprägt, aufgrund der hohen Probandenzahl aber dennoch signifikant. Eine entsprechende Korrelation ist mit 5%-Irrtumswahrscheinlichkeit bei den Mädchen nicht nachzuweisen, ein Zusammenhang aber trotzdem wahrscheinlich ($p \leq 0,06$).

3.5.4. Knochenreifedifferenz und Knochenbreite

In der Tabelle 21 wird ein Überblick über das mittlere Lebensalter, das Knochenalter und die Knochenreifedifferenz und deren Beziehung zum mittl. KBR-SDS gegeben.

Tabelle 21 Zusammenhang von mittl. KBR-SDS und KR D, LA und KA (alle in Jahren)

KBR-SDS JU	n	LA	±s	KA	±s	KRD	±s
x<-2s	5	7,8	5,71	7,3	6,08	0,2	1,12
x<-1s	22	10,5	3,65	8,7	3,84	1,3	1,00
Eng.Ref.Ber.	75	9,5	3,92	8,5	4,03	0,7	1,08
x>1s	16	11,8	3,05	10,4	3,42	0,9	1,20
x>2s	6	6,6	3,21	6,4	3,78	0,1	0,56
KBR-SDS MÄ							
x<-2s	3	11,4	1,71	9,8	1,04	1,2	0,47
x<-1s	6	9,7	3,40	8,0	4,19	1,3	1,40
Eng.Ref.Ber.	22	8,6	4,68	8,0	5,19	0,3	1,06
x>1s	5	8,6	3,67	8,1	3,76	0,3	0,22
x>2s	0	--	--	--	--	--	--

$r_{\text{ges.}} -0,11$, n.s.; $r_{\text{JU}} -0,07$, n.s.; $r_{\text{MÄ}} -0,33$, $p \leq 0,06$

Aus dem deskriptiven Vergleich läßt sich kein Zusammenhang der Parameter in der Jungengruppe feststellen. Bei den Mädchen ergibt sich eine indirekte Korrelation, da die KR D von $+1,2 \pm 0,47$ auf $+0,3 \pm 0,22$ sinkt, wenn der SDS der Knochenbreite sinkt. Diese Tendenz ist aufgrund der geringen Probandenzahl nur mit einer 6%igen Irrtumswahrscheinlichkeit signifikant. Es gilt also mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 6% ausschließlich bei Mädchen, daß sich der Knochenbreitenmeßwert normalisiert, wenn das Knochenalterdefizit abnimmt.

Unter Berücksichtigung des Asthmatyps kann man bei extrinsic Asthmatikerinnen eine signifikante Korrelation von KBR-SDS und KR D nachweisen ($r -0,57$, $p \leq 0,02$). Es läßt sich nur für diese Patientengruppe belegen, daß mit überproportionaler Zunahme der Knochenbreite das Ausmaß der Knochenreifedifferenz abnimmt. Berechnet man den Korrelationskoeffizienten in den einzelnen Altersgruppen, so zeigt sich, daß nur 5-8 jährige Mädchen eine streng positive Korrelation von Knochenreifedifferenz und Knochenbreiteabweichung aufweisen ($r 0,60$, $p \leq 0,05$).

3.5.5. Knochenreifedifferenz und Knochenindex

In Tabelle 22 erfolgt die Angabe des Knochen- und Lebensalters sowie der Knochenreifedifferenz bezogen auf den KI-SDS.

Tabelle 22 Zusammenhang von mittl. KI-SDS und den Mittelwerten der KRD, des LA und des KA (alle in Jahren)

KI-SDS JU	n	LA	±s	KA	±s	KRD	±s
x<-2s	2	13,5	2,86	11,2	3,18	1,8	0,00
x<-1s	7	11,8	6,55	10,2	6,04	0,7	0,80
Eng.Ref.Ber.	83	9,4	3,67	8,3	3,88	0,9	1,13
x>1s	28	10,3	3,51	9,5	3,72	0,5	1,04
x>2s	4	7,7	6,18	6,8	5,19	0,3	0,48
KI-SDS MÄ							
x<-2s	6	6,1	6,21	5,7	6,14	-0,1	0,49
x<-1s	6	8,3	4,40	6,5	4,31	1,4	1,35
Eng.Ref.Ber.	19	9,9	3,27	9,0	3,81	0,5	0,96
x>1s	5	10,2	3,33	10,1	4,77	0,1	1,17
x>2s	0	--	--	--	--	--	--

$r_{ges.}$ 0,01, n.s.; r_{JU} -0,15, n.s.; $r_{MÄ}$ 0,09, n.s

Die KRD der Jungen fällt mit steigendem KI-SDS von $1,8 \pm 0,0$ auf $0,3 \pm 0,48$. Für Mädchen gilt diese Beobachtung nicht. Weder bei Mädchen noch bei Jungen besteht jedoch eine signifikante Korrelation. Normalisiert sich der Knochen, der zuvor einen retardierten Knochenindex hatte, so hat dies also keine belegbaren Auswirkungen auf die Knochenreifedifferenz.

Es ist hierbei von Interesse, ob dieser Zusammenhang von Knochenindex und Knochenreifedifferenz in allen Asthmatypen fehlt, oder ob es Ausnahmen gibt. Ausschließlich bei Jungen, die zu den extrinsic Asthmatikern zählen, ist eine leicht negative Korrelation nachweisbar, die aufgrund der großen Probandenzahl statistische Signifikanz besitzt ($r=0,22$; $p \leq 0,05$). Nur in dieser Gruppe ist bei einer Normalisierung des Knochenindexes also auch von einer Normalisierung der Knochenreifedifferenz auszugehen.

Diese Angabe läßt sich auch in bezug auf das Lebensalter weiter präzisieren. Lediglich für Jungen des extrinsic Asthmatyps im Alter von 9 bis 12 Jahren gilt mit hinreichender Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5%, daß mit steigendem KI-SDS die KRD abnimmt.

4. Diskussion

4.1. Asthma und Kleinwuchs

Bereits 1940 bzw. 1948, also kurz vor Einführung der Glukokortikoide in die antiasthmatische Therapie, wurden durch Cohen et al. Wachstumsstörungen bei Kindern mit allergischen Erkrankungen beschrieben (28,29). Auch Ninan et al. fanden bei asthmakranken Kindern eine therapieunabhängige Kleinwüchsigkeit (112). In einer aktuellen Querschnittsstudie von Vorschulkindern zur Ermittlung von Ursachen einer retardierten Körperhöhe zeigte sich ein signifikant erhöhter Anteil von Asthmatikern und Ekzematikern mit retardierten Körperhöhen (154). Neben einer Wachstumsretardierung bei an Asthma bronchiale bzw. Rhinitis allergica erkrankten Kindern konnten Ferguson et al. ein normales Wachstumspotential der betroffenen Kinder nachweisen. Daraufhin vertraten sie die These, daß das beschriebene reduzierte lineare Wachstum der Atopiker eine „fundamentale Abnormalität“ der atopischen Disposition ist (51).

Diese Untersuchungen waren der Ansatz für die vorliegende Arbeit. Zunächst wurden nach bereits erwähnten Kriterien Kinder in die Studie aufgenommen und ihre anthropometrischen Daten erfaßt. Dabei zeigten sich Auffälligkeiten der Körperhöhe. Die in dieser Arbeit untersuchten 160 Kinder wiesen in Analogie zu den obengenannten Veröffentlichungen insgesamt eine Tendenz zu verringerten Körperhöhen auf. Mädchen sind dabei deutlich stärker betroffen als Jungen. Auch wurden vermehrt Werte unterhalb der doppelten Standardabweichung erreicht (8,3% der Mädchen, 6,5% der Jungen).

In der Literatur gibt es zahlreiche Angaben zu Körperhöhenretardierungen bei Asthmatikern. Sie unterscheiden sich in der Frage, ob Jungen oder Mädchen verstärkt von Kleinwuchs betroffen sind. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Cohen et al. und auch der vorliegenden Arbeit waren bei Ferguson et al. und in anderen Publikationen mehr kleinwüchsige Jungen als Mädchen gefunden worden (44,51,146,159). Der Anteil an Wachstumsretardierungen unterhalb der 3. Perzentile ist in mehreren Publikationen mit 6-10% der untersuchten Kinder angegeben und somit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleichbar (12,107,108). Demgegenüber fanden Chang et al. einen Anteil von bis zu 25% kleinwüchsiger Asthmatiker (27).

Trotz dieser hohen Rate erreichen Asthmatiker die normale Erwachsenengröße,

wie dies in einer groß angelegten Studie an insgesamt 2252 Männern und 1158 Frauen mit einer Asthmaanamnese im Alter von 17 Jahren in Israel untersucht wurde (142). Typisch für das Wachstumsmuster scheint nach mehreren Untersuchungen eine geschlechtsabhängige Zunahme des Körperhöhendefizits bis zum 14. Lebensjahr zu sein (65,67,159). Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit. Es fand sich in den vorliegenden Daten besonders häufig eine Wachstumsretardierung in den Altersgruppen der 5-8 jährigen Mädchen und der 9-12 jährigen Jungen (12,5%, 15,4%, vgl. S.12).

In zwei aktuellen Publikationen wird wieder in Frage gestellt, ob Asthmatiker wirklich gehäuft Körperhöhendefizite aufweisen (111,139). In beiden Studien wurde lediglich bei hoher Kortisontherapie eine Wachstumsverzögerung gefunden. Kritisch ist zu beiden Studien anzumerken, daß keine Referenzwerte der lokalen Bevölkerung zum Vergleich vorlagen, daß keine Differenzierung nach Asthmatyp und Geschlecht und nur eine ungenaue Altersabgrenzung (1-11 Jahre sowie 3-14 Jahre) erfolgte. In einer anderen Untersuchung zeigte sich bereits bei bis zu 3 jährigen Kindern eine leichte Verzögerung des Wachstums, die durch entsprechende Kortisontherapie verstärkt wurde (129).

Die Gründe für die wiederholt beschriebene und in der vorliegenden Studie eindeutig aufgetretene Neigung zu verringerten Körperhöhen sind umstritten. Möglicherweise kommt den Knochenmineralisationsstörungen hierbei eine wesentliche Rolle zu. Ein Zusammenhang von Körperhöhe und Knochenmineralisation ist bei Asthmatikern und bei gesunden Kindern (26,37,58,93) belegt. Demgegenüber besteht bei Erwachsenen, insbesondere bei den Frauen, kein Zusammenhang von Körperhöhe und Knochenmineralgehalt (20,57,85), so daß Bonjour et al. 1991 die These vertreten haben, daß ab einer kritischen Knochenmineralisation diese unabhängig von der Körperhöhe zunimmt (20). Ursache hierfür ist möglicherweise ein altersbedingt steigender hormoneller Einfluß auf den Knochenstatus (93). Es gibt eine Reihe von Publikationen, die sich mit dieser Problematik befassen (20,37,58). Die meisten dieser Untersuchungen beziehen sich jedoch nicht auf altersbezogene Normwerte.

Bestätigt wurde der Ansatz, die Knochenmineralisation als möglichen Faktor der Körperhöhenveränderungen zu untersuchen, durch eine Arbeit von Papadopulos. Es konnte durch diese Arbeitsgruppe bereits 1977 durch Untersuchungen der Röntgenaufnahme der sogenannten schwachen Hand ein enger Zusammenhang

von Atopie und nachfolgenden Veränderungen osteoporotischer Form nachgewiesen werden (118).

4.2. Diskussion der Ergebnisse der Skelettmineralisations- und Skelettreifungsdaten

Nur ein kleiner Teil der Literatur zur Wachstumsproblematik asthmakranker Kinder beschäftigt sich mit der Knochenmineralisation. Die Veröffentlichungen sind aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns schlecht vergleichbar.

- Körperhöhe und Knochenmineralisation

In der vorliegenden Arbeit läßt sich ein signifikanter Zusammenhang der Knochenmineralisation von der Körperhöhe ableiten. Nimmt die Körperhöhe mehr zu, als das im Rahmen des normalen Wachstumsprozesses zu erwarten ist, so steigt der Knochenmineralgehalt ebenfalls überproportional. Auch wird der Knochen entsprechend breiter. Ebenfalls nimmt der Knochenindex als ein Maß der Flächenmineralisationsdichte dann überproportional zu. Die Korrelation des KH-SDS mit dem KI-SDS gilt allerdings vorrangig für Jungen. Da deutlich weniger Mädchen untersucht wurden, ist die geringe Probandenzahl ein möglicher Grund für den fehlenden Nachweis dieser Beziehung.

Durch die Integration des Asthmatyps in die Untersuchungen kann belegt werden, daß die Beziehung von Knochenmineralisation und Körperhöhe besonders stark bei Vorliegen eines extrinsic Asthmas ausgeprägt ist, ja teilweise nur bei dieser Gruppe nachweisbar ist. Mit Ausnahme des Knochenmineralgehalts läßt sich bei intrinsic Asthmatikern keine Abhängigkeit der Knochenparameter von der Körperhöhe nachweisen. Es läßt sich hieraus schlußfolgern, daß eine enge Korrelation von Kleinwuchs und Knochenmineralisationsretardierungen bei entsprechender atopischer Veranlagung vorliegt.

Als weiterer wesentlicher Wert der Knochenmineralisation und -entwicklung wurde die Knochenreifedifferenz und damit das Knochenalter in die Untersuchungen einbezogen. Es läßt sich mit statistischer Signifikanz beweisen, daß sich mit steigender Körperhöhe die zunächst erhöhten Knochenreifedifferenzen normalisieren ($p \leq 0,01$).

Die enge Beziehung von Knochenmineralisationsmeßwerten und Körperhöhe überrascht nicht und ist durch eine Vielzahl von Untersuchungen belegt

(26,88,93,104). Einschränkend muß hier allerdings gesagt werden, daß in der vorliegenden Arbeit im Gegensatz zu den genannten Publikationen nicht der Meßwert im Vordergrund der statistischen Aufarbeitung stand, sondern der ermittelte SDS, da das individuelle Wachstumsmuster als Einflußfaktor eliminiert werden sollte. Es konnten so verstärkt die vom normalen Wachstum abweichenden Schwankungen beurteilt und erfaßt werden. Aus der fehlenden Beziehung zwischen Körperhöhen-SDS und Knochenmineralisation der intrinsic Asthmatiker läßt sich möglicherweise ein anderer pathophysiologischer Mechanismus der Knochenmineralisation vermuten (vgl. Kapitel 4.3.1.). In diesem Zusammenhang ist interessant, daß durch Slemenda et al. nachgewiesen wurde, daß die Körperhöhe besonders eng an den Knochenmineralgehalt kortikalen Knochens gebunden ist, das Gewicht aber mit trabekulären Knochenparametern assoziiert ist (145).

Neben der Knochenmineralisation besteht nach Untersuchungen mehrerer Arbeitsgruppen auch für die Knochenreifedifferenz eine enge Assoziation zur Körperhöhe (10,17,51). Dieser Zusammenhang läßt sich auch in der vorliegenden Arbeit belegen. Crowley et al. fanden sogar, daß bei Interpolation des retardierten Knochenalters keine retardierten Körperhöhen mehr nachweisbar waren (32).

Der Zusammenhang von Körperhöhe und Knochenmineralisation sowie der Knochenreifedifferenz ist in Übereinstimmung mit der überwiegenden Zahl der Veröffentlichungen nachgewiesen. Folglich mußte im nächsten Schritt geklärt werden, ob die beschriebene Kleinwüchsigkeit, besonders der extrinsic Asthmatiker, ihr Pendant in der Knochenmineralisation und –reifung findet und ob die am meisten von Kleinwüchsigkeit betroffenen Altersgruppen auch am stärksten von Knochenmineralisations- und Knochenreifungsstörungen tangiert werden.

- Verteilung der Knochenmineralisationswerte bezogen auf Referenzdaten
- Der mittlere KMG-SDS und der KBR-SDS der Jungen sind völlig unauffällig (+0,11 bzw. -0,06), die der Mädchen leicht verringert (-0,30 bzw. -0,32; Tab. 6,11). Während jedoch bei den Jungen im Vergleich zu einer Normalverteilung Werte oberhalb der doppelten Standardabweichung dominieren (4,0% bzw. 4,8%), stehen bei den Mädchen verringerte Daten im Vordergrund (jeweils 8,3%; Tab. 7, 12). Bei den Mädchen überwiegen Werte außerhalb der negativ-doppelten Standardabweichung.

Der beschriebene Unterschied zwischen Jungen und Mädchen wird am deutlichsten beim Vergleich der Knochenindizes. Die Mädchen weisen eine signifikante Tendenz zur Unterschreitung des Referenzbereichs des KI auf (16,7%). In der Literatur wird die doppelte Standardabweichung als kritische Schwelle zu pathologischen Werten genannt (3). Etwa zehnmal mehr Mädchen als Jungen sind von potentiell pathologisch niedrigen Knochenindexdaten betroffen (1,6%; Tab. 17).

Die Ausprägung der Knochenreifedifferenz unterscheidet sich im Gegensatz dazu nicht zwischen Jungen und Mädchen. Beide Geschlechter weisen in einem hohen Anteil Knochenreifedifferenzen von mehr als 2 Jahren auf (14,5% bzw. 11,1%).

Eine insgesamt deutliche Dominanz der Mädchen bei Werten unterhalb der negativen doppelten Standardabweichung ist mit dem Überwiegen von Körperhöhendefiziten der Mädchen vereinbar. Offensichtlich ist der Knochenindex ein besonders gutes Maß für die Darstellung dieses Unterschiedes, während das Knochenalter (bzw. die Knochenreifedifferenz) hierfür nur bedingt heranzuziehen ist. In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung ist eine Publikation von Li et al. zu sehen (91). Nach den Ergebnissen dieser Autoren ist der Knochenindex insbesondere zum Vergleich der individuellen Messung von einer Vergleichspopulation geeignet.

Interessant ist, daß von einer erhöhten Knochenreifedifferenz prozentual mehr Jungen betroffen sind (14,5% Tab. 19) als von Knochenmineralisationsstörungen und Kleinwüchsigkeit (KMG: 1,6%, Tab. 7; KBR: 4,0%, Tab. 12; KI 1,6%, Tab. 17; KH 6,5%, Tab. 25). Möglich wäre eine eigenständige Organmanifestation der Atopie in Form atopischer Pathomechanismen am Skelett, die sich in der Knochenreifedifferenz ausdrücken, wie das von Baum et al. vermutet wird (17). Auch ließe sich so das mehrfach beschriebene verzögerte Auftreten der Pubertät besser nachvollziehen, da der pubertäre Status eng an das Knochenalter assoziiert ist (vgl. 4.3.1.).

Die bisherigen Publikationen zur Knochenmineralisation sind in ihren Aussagen widersprüchlich. Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit ergab sich beim Vergleich der Knochenindizes von 30 asthmakranken und 97 gesunden Kindern

kein signifikanter Unterschied (79). Auch bei einer Untersuchung von 103 Asthmatikern und 194 Kontrollpersonen wurde kein Unterschied im mittleren Knochenmineralgehalt und in der Knochendichte ermittelt (113). Zu diesen beiden Studien ist kritisch anzumerken, daß der Ermittlung der Werte keine Referenzwerte zugrunde lagen und nur ungenügende Angaben über die Bestimmung der Kontrollpersonen erfolgten. Es wurde nicht differenziert nach Geschlecht und Asthmatyp. Die Messung erfolgte via DEXA an der trabekelreichen LWS. Trabekelreiche Knochenstrukturen sind vermehrt metabolischen Stimuli unterworfen. Daher sollte sorgfältig überprüft werden, ob vergleichende Untersuchungen zwischen asthmakranken und gesunden Kindern an der LWS geeignet sind. Auch Rüegsegger et al. äußerten sich kritisch in dieser Hinsicht zur trabekulären Knochendichtemessung (136).

Papadopulos et al. beschrieben im Gegensatz zu den vorgenannten Publikationen Veränderungen der Knochenstruktur bei allergischen Asthmatikern ohne wesentliche Beeinflussung durch Kortikoide bereits 1977. Durch Interpretation der Röntgenaufnahme der linken Hand gelang es ihnen, osteoporotiforme Struktur-anomalien nachzuweisen (118). Diese könnten sich in veränderten Knochenmineralisationsdaten widerspiegeln.

Bei Untersuchungen von Baum et al. 1992 sind 26,5% der Jungen und 22,9% der Mädchen von einer Knochenreifungsverzögerung betroffen (17). In dieser Arbeit wird die These aufgestellt, daß die KRD als Ergebnis einer eigenständigen Organmanifestation der Atopie aufzufassen ist und eine wesentliche Teilursache asthmatypischer Brustkorbdeformierungen darstellt (17). In einer groß angelegten Studie bei 370 asthmakranken Jungen zwischen 2 und 20 Jahren ist eine altersunabhängige erhöhte Knochenreifedifferenz festgestellt worden (66). Der hohe Anteil von Knochenreifedefiziten bei allergischen Asthmatikern ist ebenfalls zu erkennen in einer Studie an 15 Kindern mit schwerem allergischen Asthma (114). Dabei wird in dieser Arbeit mit der Kortisontherapie ein anderer kausaler Mechanismus vermutet (vgl. S.57).

Wesentliche Stütze der These einer Atopieassoziation der Körperhöhen- und Knochenalterdefizite ist ihr Nachweis auch bei allergischen Rhinitikern und Ekzematikern (34,51,82).

- Asthmatyp und Skelettmineralisation

Folgt man der These, daß Körperhöhenretardierungen Folge atopieassoziierter Pathomechanismen sein könnten und bezieht man den engen Zusammenhang zu

Veränderungen der Knochenmineralisation asthmakranker Kinder mit ein, so wäre zu erwarten, daß Unterschiede der Skelettmineralisation in Abhängigkeit vom Asthmatyp auftreten und extrinsic Asthmatiker davon besonders betroffen sind.

Beim Knochenmineralgehalt bestätigt sich tendentiell eine Sonderstellung des extrinsic Asthmatyps, da bei diesem Asthmatyp jeweils die niedrigsten Mittelwerte des KMG-SDS gefunden wurden (Tab. 6).

Der prozentuale Anteil von Werten unterhalb der doppelten Standardabweichung ist bei Mädchen dieses Asthmatyps mit 10,5% deutlich erhöht. Nur bei Vorliegen des extrinsic Asthmatyps wurden bei Jungen Werte unterhalb der doppelten Standardabweichung gemessen (2,2%), während ansonsten eher eine Tendenz zu akzelerierten Werten besteht (3,3% der extrinsic Asthmatiker und 9,1% der Jungen vom Mischasthmatyp). Weder bei Jungen noch Mädchen des intrinsic Typs ist ein KMG-Wert außerhalb des 2s-Bereichs gemessen worden. Diese Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen bzw. zwischen den Asthmatypen sind signifikant (vgl. Tab.10).

Die Ergebnisse bezogen auf die Knochenbreite und den Knochenindex sind hiermit vergleichbar: Mädchen haben in einem hohen Anteil eine retardierte Knochenbreite bzw. einen retardierten Knochenindex, Jungen nicht (Tab.12 und 17). Die zwei Mädchen des intrinsic Asthmatyps zeigten keine Retardierungstendenz.

Das Knochenalter ist in bezug zum Asthmatyp beim extrinsic Asthmatiker am stärksten verringert (Jungen $0,87 \pm 1,1$ J, Mädchen $0,57 \pm 1,2$ J). Der prozentuale Anteil von Knochenreifedifferenzen über 2 Jahre liegt bei 15,2% bzw. 15,8%. Während auch die Mischtypasthmatiker einen ähnlich hohen Prozentsatz besitzen, sind die intrinsic Asthmatiker hiervon nicht betroffen. Der Verteilungsunterschied zwischen den Asthmatypen ist signifikant. Erwähnenswert scheint zu sein, daß nicht nur der prozentuale Anteil, sondern auch die Schwere der Knochenalterretardierung möglicherweise asthmatypabhängig sein könnte. In der vorliegenden Arbeit sind ausschließlich beim extrinsic Asthmatyp Knochenreifedifferenzen von mehr als 3 Jahren ermittelt worden (7,6% der Jungen; 5,3% der Mädchen, Tab.26 und 27).

Zusammenfassend zeigt sich, daß Knochenmineralisationsabweichungen und auch Knochenalterdefizite nicht generell aufgetreten sind. Der prozentuale Anteil auffälliger Werte ist erhöht bei Vorliegen eines extrinsic oder Mischtypasthmas. Wesentlich mehr Kinder sind von erhöhten Knochenreifedifferenzen betroffen als von veränderten Knochenmineralisationsparametern. Es sind deutliche Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen aufgetreten.

In den publizierten Studien wurde in der Auswertung der Daten selten nach dem Asthmatyp unterschieden. Auch erfolgte keine generelle Unterscheidung zwischen Jungen und Mädchen. Dennoch sind die Angaben aus dem Schrifttum mit den eigenen Ergebnissen teilweise in Einklang zu bringen.

Bei einer Untersuchung an 19 atopischen Asthmatikern wurde unter Berücksichtigung der Altersnormwerte eine signifikant erniedrigte Knochendichte im Schenkelhals und im Femurschaft nachgewiesen (31). Eine für Asthmatiker typische verspätete Pubertät bewirkt bei 20-23 jährigen Frauen eine signifikant niedrigere Knochendichte als in einer Vergleichsgruppe (49). Auch Howman und Gastein (71) weisen durch regionale Knochendichtebestimmung eine Verringerung der Dichte von Schenkelhals und mittlerem Femurschaft bei allergischen Asthmatikern nach. In einem anderen Studiendesign untersuchten Ip et al. prämenopausale, zuvor mit Kortison behandelte Frauen. Dabei zeigte sich ebenfalls ein herabgesetzter Knochenindex, ohne daß die Kortisontherapie hierauf einen nachweisbaren Effekt hatte. Es wird in dieser Publikation ausdrücklich hervorgehoben, daß eine asthma- bzw. atopiebedingte Knochenmineralisationsstörung möglich ist (74).

Von den vorliegenden Ergebnissen abweichende Resultate brachte eine Studie, bei der über DEXA die Knochendichte der Wirbelkörper L2-L4 gemessen wurde. Es fanden sich keine Unterschiede der untersuchten Asthmatiker im Vergleich zu einer gesunden Vergleichspopulation (99). In einer Studie, die 21 asthmakranke und 14 gesunde Kinder einbezog, ergaben sich bei den männlichen Asthmatikern sogar Knochenindizes, die höher lagen als bei den gesunden Kindern (69). Diese Ergebnisse sind jedoch aufgrund der sehr geringen Probandenzahl nicht signifikant und möglicherweise nur als Zufallsbefunde zu werten. Außerdem lagen den Untersuchungen keine Altersnormwerte zugrunde, es wurde über den Asthmatyp keine Aussage getroffen und es erfolgte keine Trennung des Geschlechts. Ob die vergleichende Messung trabekulären Knochens sinnvoll ist, muß kritisch hinterfragt werden. Somit ist ein Vergleich dieser Daten nur schwer möglich.

Die publizierten Resultate in bezug auf die Knochenreifedifferenz entsprechen den vorliegenden Ergebnissen. In einer Veröffentlichung von Baum et al. zeigte sich bei einer Untersuchung von 243 Asthmatikern eine signifikant erhöhte Knochenreifedifferenz bei allergischen Asthmatikern (13). In einer sehr groß angelegten Studie von 598 atopisch belasteten Kindern (Asthma bronchiale bzw. Rhinitis allergica) konnte, vergleichbar zu den vorliegenden Ergebnissen, eine signifikante Herabsetzung des Knochenalters nachgewiesen werden (51). Auch Boot et al. weisen eine Knochenalterretardierung bei Asthmatikern nach (21).

- Lebensalter und Knochenmineralisation

In der vorliegenden Arbeit wurde Kleinwüchsigkeit bei 5-8 jährigen Mädchen und 9-12 jährigen Jungen ermittelt. Infolge des engen Zusammenhangs von Körperhöhe und Knochenmineralisation ließe sich vermuten, daß auch Knochenmineralisationsstörungen in diesen Altersgruppen geschlechtsbezogen verschieden auftreten. Durch mehrere Publikationen ist ein catch-up-growth mit nachfolgender normaler Erwachsenengröße bei Asthmatikern beschrieben (51,67). Ein vergleichbares Phänomen der Knochenmineralisation ist somit zu erwarten.

Unter Voraussetzung eines engen Zusammenhangs der Knochenmineralisation zur verzögerten Pubertät müßten vermehrt präpubertäre Kinder von Mineralisationsstörungen betroffen sein. Bei ursächlicher Störung der Knochenmineralisation durch Glukokortikoidtherapie dürfte keine Altersgruppe besonders auffallen.

Auffällig sind die Altersgruppen der 9-12 jährigen und die der über 16 jährigen Jungen hinsichtlich der Verteilung des KMG-SDS, da in beiden Altersgruppen ein hoher Anteil von Werten oberhalb des engeren Referenzbereichs ermittelt wurde (27,1% bzw. 20,0%). Die Mädchen sind im Alter von 9-12 Jahren ebenfalls bemerkenswert, allerdings im Gegensatz zu den Jungen aufgrund eines hohen Prozentsatzes von Retardierungen (27,3%). Bei Jungen und Mädchen erfolgt in der ältesten Gruppe keine volle Normalisierung der Werte (Tab. 4).

Auch der KBR-SDS ist bei 9-12 jährigen Mädchen auffällig durch einen niedrigen mittleren Gesamtwert und durch einen hohen relativen Anteil eines retardierten KBR-SDS (-0,65, 18,2%). Im Gegensatz zu den Ergebnissen des

KMG-SDS sind 5-8 jährige Jungen von Knochenbreiteabweichungen am stärksten betroffen (10,5% Retardierungen, 13,2% Akzelerationen). Einschränkend muß allerdings erwähnt werden, daß die Standardabweichung der KBR-Referenzwerte bei Jungen dieses Alters besonders klein ist (vgl. Tab. 8, 9 und Abb. 4).

Retardierungen des KI-SDS sind nur bei 9-12 und 13-16 jährigen Jungen aufgetreten. Im Gegensatz dazu sind insbesondere die jüngsten Mädchen davon betroffen (80% < -2s). Da die Standardabweichung des Knochenindexreferenzwertes in dieser Altersgruppe klein und andererseits der Meßwert ebenfalls niedrig ist, sind Abweichungen des Meßwertes von erheblichen Veränderungen des SDS begleitet. Mit 7,7% weist aber auch ein deutlich erhöhter Anteil der 5-8 jährigen Mädchen einen KI-SDS unterhalb -2s auf.

Aus den vorliegenden Daten läßt sich zeigen, daß sowohl der KMG als auch die KBR nicht immer einen catch-up-Prozeß erfahren.

Durch Martin et al. wurde belegt, daß Östrogene vermehrten Einfluß auf die Knochenbreite besitzen, während Androgene in erster Linie die Knochendichte (bzw. den Knochenindex) beeinflussen (97). Die größten Abweichungen der Knochenbreite von Referenzwerten treten in der vorliegenden Studie bei Mädchen im Alter von 9-12 Jahren auf (Tab. 9: 18,2% < -2s). Insgesamt sind die 9-12 jährigen Kinder hinsichtlich der Knochenmineralisation auffällig. Damit läßt sich ein Zusammenhang zur verzögerten Pubertät möglicherweise infolge einer Dysregulation oder Dysfunktion der Sexualhormone der allergischen Asthmatiker erklären (vgl. Punkt 4.3.1.).

In der Literaturrecherche fanden sich zahlreiche Untersuchungen, die eine positive signifikante Korrelation von Lebensalter und Knochenmineralisation belegen (26,88,93,114), dabei allerdings die jeweilige Altersnorm teilweise nicht berücksichtigen (26,58). Als Aussage würde sich hieraus lediglich formulieren lassen, daß mit zunehmendem Lebensalter sowohl die Mineralisation als auch die Breite des Knochens ansteigen. Eine derartige Feststellung läßt sich auch in der vorliegenden Arbeit bestätigen.

Unter Einbeziehung von Altersreferenzdaten fanden Martinati et al. bei einer Untersuchung von 64 präpubertären Asthmatikern keinen unterschiedlichen

Knochendichtewert, wobei dieser Publikation ein anderes, schlecht vergleichbares Studiendesign zugrunde lag (99).

Weit häufiger als über die Knochenmineralisation wurde in der Literatur über Knochenreifungsparameter berichtet. Dabei wurden von Baum et al. 5-8 jährige Kinder hervorgehoben (12,13,17). Andere Autoren beschrieben eine Retardierung des Knochenalters insbesondere bei 7-11 jährigen Jungen (96). Es ist schwierig, die Publikationen zu vergleichen, da häufig verschiedene Altersgruppen gebildet wurden. Beispielsweise wurden von Hauspie et al. eine Altersgruppe von 6 bis 13 jährigen Kindern gebildet, bei denen leichte Entwicklungsverzögerungen des Knochenalters nachgewiesen wurden (n=370) (67).

- Asthmaschweregrad und Therapieausmaß

In der vorliegenden Arbeit ergab sich kein Zusammenhang von Knochenmineralisation und Asthmaschweregrad. Indirekt wird damit impliziert, daß die Kortikoidtherapie (im Asthmaschweregrad 3 integriert) keinen Einfluß auf den Knochenstatus hat.

In der Literatur gibt es zu dieser Untersuchung widersprüchliche Angaben. Am häufigsten wurde ein Einfluß der Asthmaschwere auf die Körperhöhe der Kinder untersucht. Da ein enger Zusammenhang von Körperhöhe und Knochenmineralisation in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen ist, kommt diesen Untersuchungen auch eine wesentliche Bedeutung hinsichtlich der Knochenmineralisation zu. Ein Einfluß der Asthmaschwere auf die Körperhöhe wurde einerseits beschrieben (45,67,108,146,159). Von Efthimiou et al. wurden andererseits 40 Publikationen zusammenfassend genannt, bei denen kein oder kaum ein Effekt der Glukokortikoidtherapie auf die Körperhöhe bei Asthmatikern gefunden wurde (42).

Die Unabhängigkeit der Knochenmineralisation vom Asthmaschweregrad ließ sich bei einer Untersuchung von 103 Asthmatikern und 194 altersbezogenen Kontrollen nachweisen (113), allerdings bei Messung trabekulären Knochens. Bestätigt wurde diese These auch durch Studien von Kinberg et al. (79), Inoue et al. (73) und von Martinati et al. (99). Den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit entsprechen auch zahlreiche andere Untersuchungen, die sich sowohl auf die Körperhöhe (51,67,80) als auch auf die Knochenmineralisation (10,22,81) bzw. die Knochenreifeffferenz / das Knochenalter (12,17,153) beziehen.

Nicht in allen Publikationen erfolgte eine Einteilung des Asthmaschweregrades analog den Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga. Häufig wurde ein Bezug ausschließlich zur Steroiddosis hergestellt. Indirekt ergibt sich dadurch ein Hinweis auf die Asthmaschwere. In derartigen Studien von Packe et al. und Boot et al. wurde in Abhängigkeit von der Steroiddosis eine Reduzierung der Knochendichte bei Asthmatikern beschrieben (21,117). In anderen Studien zeigte sich, daß Prednison offensichtlich in erster Linie den trabekulären Knochen beeinflusst (101,131). Untersuchungen von Oberger et al. zur Skelettreifung brachten analoge Ergebnisse (114).

Die teilweise verringerte Körperhöhe bei Asthmatikern und die verspätete Pubertät wurden häufig auf die Asthmaschwere zurückgeführt (45, 67, 108, 146). Diese Aussage stellten Balfour-Lynn et al. in Frage (10). Auch Hopp et al. sowie Volovitz et al. konnten trotz Glukokortikoidtherapie weder Unterschiede der Körperhöhe, der Knochenmineralisation noch der Knochenreifung/des Knochenalters aufzeigen (70,153).

In Analogie dazu ergibt sich auch aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang von Glukokortikoidtherapie bzw. Asthmaschweregrad und Kleinwuchs bzw. Knochenmineralisationsstörungen.

Zahlreiche Studien zur Rolle des Asthmaschweregrades führen einander widersprechende Ergebnisse an. Die Studien sind miteinander aber nur schlecht vergleichbar. Wolthers nannte als Gründe für die widersprüchlichen Ergebnisse Unterschiede der Dosierung, der Therapiedauer, der Applikationsform, des Studiendesigns und verschiedene Medikationen (161). Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei inhalativen Dosen unter 250 µg/Tag für Kinder keine systemischen Nebenwirkungen beobachtet wurden (42), und somit in diesem Bereich auftretende Veränderungen der Knochen- und Körperhöhenparameter andere Ursachen haben müssen. Wolthers gab als kritische Dosis 800 µg/Tag bei Verwendung von Nebhalern an (161).

Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Untersuchung von 32 steroidpflichtigen Asthmatikern und 55 Patienten mit Osteoporose. Vergleichend betrachtet traten bei Asthmatikern deutlich mehr pathologische Frakturen auf, obwohl der Knochenindex oberhalb der kritischen Schwelle lag (34% gegenüber 9%). Dabei war der Knochenindex weder von der Behandlungsdauer noch von der

Steroiddosis oder der kumulativen Gesamtdosis abhängig. Hieraus wurde abgeleitet, daß sich die Osteoporose auf dem Boden unterschiedlicher Mechanismen aufbauen könnte, und der „asthmaassoziierten Osteoporose“ ein anderer Pathomechanismus zugrunde liegt (95). Neben der Osteoporose wurden auch für steroidabhängige Asthmatiker verschiedene Regulative vermutet, die zur Senkung der Knochenmasse und erhöhter Brüchigkeit führen können (102,133, vgl. Kapitel 4.3.1.).

- Zusammenhang von Knochenreifedifferenz und Knochenmineralisation

Der Zusammenhang von Knochenmineralisation und Knochenreiferetardierung bei Asthmatikern ist bislang wenig untersucht worden. In der vorliegenden Arbeit ergibt sich ein direkter Zusammenhang von Knochenmineralgehalt mit Knochenreifungsstörungen. Sowohl die Knochenbreite als auch der Knochenindex scheinen jedoch unabhängig von der Knochenreifedifferenz zu sein. Dieser fehlende Zusammenhang überrascht, da die Knochenreifung doch wesentlich durch eine Zunahme der Knochenmineralisation und der Knochendichte bestimmt wird.

Mädchen des extrinsic Asthmatyps weisen eine Abhängigkeit der Knochenreifedifferenz zur Knochenbreite auf, Jungen zum Knochenindex. Erklärbar ist dieses Phänomen durch die deutlich erhöhte Knochenreifedifferenz der extrinsic Asthmatiker sowie durch die unterschiedliche Beeinflussung der Knochenmineralisation durch Androgene und Östrogene. Während Androgene vermehrt mit Knochendichteänderungen assoziiert sind, unterliegen Knochenbreiteänderungen vermehrt einem Östrogeneinfluß (97). Bei 5-8 jährigen Mädchen besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abweichungen der Knochenbreite von der Altersnorm und der Knochenreifedifferenz. 9-12 jährige Jungen weisen einen derartigen Zusammenhang des KI-SDS zur KRD auf. Analogien zu den in diesen Altersgruppen auffälligen Daten der Körperhöhe sind offensichtlich. Ursächlich denkbar wären Störungen des Hormonhaushalts bzw. der hormonellen Wirksamkeit bei atopischen Asthmatikern (s.Kap. 4.3.1.).

In einer Untersuchung von 135 gesunden kaukasischen Kindern im Alter von 1 bis 15 Jahren zeigte sich eine Korrelation der Knochendichte trabekulären Knochens zum Knochenalter (58). Es sind bislang keine Untersuchungen über einen Zusammenhang von Knochenalter und Knochenmineralisation an kortikalem Knochen bei asthmakranken Kindern publiziert, so daß die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ein Novum darstellen.

Die eingangs gestellte Frage nach einer Skelettmineralisationsstörung der Asthmatiker läßt sich insbesondere für atopieassoziierte Asthmatypen bejahen. Daher ist zu vermuten, daß die Atopie selbst Ursache dieser Störungen ist. In diesem Zusammenhang ist ein Zusammenspiel verschiedener pathophysiologischer Mechanismen denkbar, deren meßbares Ergebnis letztlich eine Knochenmineralisationsstörung darstellt. Ein wesentliches Argument für eine Atopieassoziation der veränderten Werte von Körperhöhe und Knochenmineralisation ist das Auftreten von Körperhöhendefiziten auch bei Rhinitikern und Ekzematikern ohne daß hiervon die Erwachsenengröße beeinflusst wird (51,82,100, 119).

Während eine enge Korrelation von Knochenmineralisationsstörung und Körperhöhendefizit besteht, ist eine Verbindung von Körperhöhe zur Knochenreife-differenz nur bei Mädchen nachweisbar. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Störungen der Knochenmineralisation und einer veränderten Knochenreifung ist nur für den Knochenmineralgehalt, nicht aber für den Knochenindex und die Knochenbreite möglich gewesen.

4.3 Pathophysiologische Aspekte des Asthma bronchiale, die zu Störungen der Skelettmineralisierung bzw. der Körperhöhe beitragen können

Kleinwuchs asthmakrankter Kinder wurde häufig in Verbindung gebracht mit der Schwere der Krankheit, bzw. der daraus resultierenden Therapie, aber nur selten mit pathophysiologischen atopieassoziierten Veränderungen (108). Es ist festzuhalten, daß die bekannten Körperhöhenveränderungen von Knochenmineralisationsstörungen begleitet sind. Folgende mit der Atopie assoziierte Pathomechanismen könnten als Ursache hierfür in Betracht kommen.

4.3.1. Hormonelle Veränderungen

- Kortison und PGE 2

Durch eine Kortikoidtherapie des Asthma bronchiale mit täglicher Applikation von Kortison wird möglicherweise eine verminderte Produktion von PGE 2 herbeigeführt. Nachgewiesen ist, daß Osteoblasten, die unter Dexamethasoneinfluß wachsen, eine deutlich verringerte PGE 2-Synthese aufweisen (72,147). Dieser für die glukokortikoidinduzierte Osteoporose wesentliche Zusammenhang wäre

bei Asthmatikern, die höherdosiert mit Kortikoiden behandelt werden, für einen Abfall der Knochendichte im Rahmen systemischer Nebenwirkungen verantwortlich zu machen. Bereits 1968 konnten Kerrebijn et al. nachweisen, daß der wachstumshemmende Effekt der Glukokortikoide am Skelettsystem stärker wirksam ist als bei der Körperhöhenentwicklung (78). Das PGE 2 ist als Entzündungsmediator wesentlich an der Klinik und Pathophysiologie des Asthma bronchiale bzw. der eosinophilen Bronchitis beteiligt. Außerdem ist ein Einfluß des PGE 2 auf die hypophysäre Wachstumshormonausschüttung beschrieben (25). Daraus läßt sich schlußfolgern, daß bei asthmakranken Kindern, die therapiebedingt oder streßinduziert endogen einen erhöhten Kortisonspiegel aufweisen, dadurch eine Beeinflussung der PGE 2-Ausschüttung erfolgt. Dies würde eine Reduzierung der GH-Freisetzung nach sich ziehen. Eine reduzierte GH-Ausschüttung führt zu einer reduzierten Osteoblastenaktivität (141). Baum et al. konnten jedoch nachweisen, daß das GH bei präpubertären Asthmatikern nicht verringert ist (14). Auch O`Leary et al. fanden bei 110 präpubertären Asthmatikern keine veränderten Wachstumshormonkonzentrationen (115). Andererseits berichteten David et al. von einer Untersuchung, in der eine Verringerung der nächtlichen Ausschüttung von Wachstumshormonen bei einigen Kindern, die an atopischer Dermatitis erkrankt waren, nachgewiesen wurde (35). Diskutiert wird neben den genannten Wirkungen des Kortisons auch eine direkte Aktivitätssuppression der alkalischen Phosphatase durch Glukokortikoide (83) sowie eine reduzierte Kollagensynthese (33) und eine Depression der Knochenbildung und -resorption (33,147). Durch die Arbeitsgruppe um Ryan wurde der Knochenmineralgehalt von Frühgeborenen mit und ohne bronchopulmonale Dysplasien verglichen. Dabei traten zwischen den Gruppen trotz hochdosierter Kortikoidgabe und deutlich vermehrter Hypoxämien keine Unterschiede auf (138). Die streßbedingte Erhöhung der körpereigenen wie auch die externe Zufuhr von Glukokortikoiden ist demzufolge nicht allein für ein Knochenmineralisations- und Wachstumsdefizit verantwortlich zu machen.

- PGE 2 und Wachstumshormon

Der Spiegel von PGE 2 ist wahrscheinlich infolge der atopischen Disposition erhöht (12,90). Dies müßte zu einer verstärkten Bildung von Wachstumshormonen führen, wie das in vitro nachgewiesen ist (103). In der Literatur sind verschiedene Untersuchungen über die Rolle des Wachstumshormons bei Asthmatikern beschrieben worden, die in ihrer Aussage differieren.

Baum zeigte, daß präpubertäre extrinsic Asthmatiker erhöhte Mittelwerte des GH-24h-Profiles sowie des maximalen Peaks aufweisen. Sekretionsmuster und Schlafphasenabhängigkeit waren aber unauffällig (12). Die Arbeitsgruppen um Baum und Wolthers fanden einen unveränderten Serumspiegel von IGF I (12,160). Demnach müßte eine Störung der Wirksamkeit des GH vorliegen, um das Körperhöhen- und Knochenmineralisationsdefizit zu erklären.

Da durch PGE 2 die GH-Ausschüttung beeinflußt wird, paßt in diesen Kontext, daß bei langer Wirkdauer überhoher PGE 2-Konzentrationen die Knochenresorption vermehrt stimuliert wird (128). Diese Überlegungen führten zur These, daß erhöhten PGE 2-Konzentrationen eine Schlüsselrolle im pathophysiologischen Gefüge der atopischen Disposition zukäme. Sie wären nicht nur bedeutsam für die bislang klassischen Atopien, wie Asthma bronchiale, endogenes Ekzem und Rhinitis allergica, sondern auch für atopiebedingte Störungen im Hormonhaushalt und der Skelettentwicklung (14).

- Androgene/Östrogene

Mehrere Publikationen belegen einen Mangel von Androgenen bei Asthmatikern, wobei die Rolle der Kortikoide hierbei umstritten ist (125,132). In der publizierten Literatur ist der Einfluß der Androgene neben den Östrogenen auf das Wachstum belegt (97,134). Ein Testosteronmangel führte nach einer Untersuchung von Devogelaer et al. (38) an 16 Jungen mit angeborenem Hypogonadismus zu deutlich verringerten Knochendichtewerten. Außerdem konnten Devogelaer et al. nachweisen, daß durch Testosterontherapie der KMG im distalen Radius signifikant anstieg (38). Auch ist eine hemmende Wirkung des Testosterons auf die Stoffwechselaktivität des Knochens belegt (132). Eine Störung im Hormonhaushalt von Androgenen kann Veränderungen der Knochenmineralisation und darüberhinaus eine verspätete Pubertät erklären.

- Schilddrüsenhormone

In einer Untersuchung ließ sich bei Asthmatikern ein erhöhter Spiegel des Trijodthyronins nachweisen (51), was als Kompensationsmechanismus des Körpers gegenüber atopietypischen Veränderungen interpretiert wurde (51, 149). In anderen Publikationen wurde eine gesteigerte Serumkonzentration des Trijodthyronins bzw. ein Hyperthyreoidismus als ursächlich bei der Entstehung von Osteoporose genannt (105,156). Es wird diskutiert, daß die erhöhte Trijodthyroninkonzentration zu einem verstärkten Knochenumbau führt und

daneben die Knochenresorption stimuliert. An et al. vertraten die Auffassung, daß der Hyperthyreose eine wesentliche additionelle Rolle für die Osteoporose zukommt (8).

- Vitamin D und sekundärer Parathyreoidismus

Unerläßlich für die Knochenneubildung ist Calcium. Die Konzentration von Calcium ist von einer Vielzahl verschiedener Faktoren abhängig, so z.B. von der Ernährung (89,140), der sportlichen Aktivität, der genetischen Veranlagung, wie auch von Rasse, Alter und Geschlecht (140). Sie wird durch verschiedene körpereigene Faktoren reguliert, zu denen ganz wesentlich das Vitamin D₃ gehört. Die Funktion des Vitamin D₃ besteht in der Erhöhung des Calciumserumgehalts. Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus bei Vitamin D₃-Mangel könnte Knochenmineralisationsstörungen verursachen, da das zur Mineralisation benötigte Calciumangebot deutlich verringert ist. Es käme zu einer Entmineralisierung des Knochens, die sich in einer veränderten Knochentextur widerspiegeln würde. Ein möglicher Calciummangel würde auch die nachgewiesene Knochenmineralisationsstörung erklären. Kruse et al. wiesen nach, daß Glukokortikoide zu einer erhöhten Phosphatausscheidung im Urin führen und daraus eine Hypocalcämie resultiert (83). Die Hypocalcämie könnte so durch medikamentöse Therapie bzw. durch endogene Mehrausschüttung hervorgerufen werden. Amatuni et al. und auch andere Arbeitsgruppen fanden jedoch bei entsprechenden Untersuchungen nicht den zu erwartenden erniedrigten, sondern einen erhöhten Calciumserumspiegel (7,43,48,123). Zu entgegengesetzten Ergebnissen (Hypocalcämie und Hypermagnesiämie) kamen unter anderem Petrov et al. (121).

Ungeklärt ist auch die Ursache der mehrfach, z.T. gegensätzlich beschriebenen Magnesiumaffektionen bei Asthmatikern (43,48,121,123). Nach gegenwärtigen Kenntnissen ist Magnesium inaktiv bei der Hormonmodulation (98).

4.3.2. Eingeschränkte körperliche Aktivität, soziale Deprivation

In Untersuchungen von Cole und Cole bzw. von Voss et al. wurde festgestellt, daß das Knochenalter eng mit sozialen Einflußfaktoren verknüpft ist. Genannt werden der familiäre Autobesitz, Arbeitslosigkeit der Eltern (154), die Wohnungsgröße (30) sowie Unterschiede hinsichtlich dörflichem oder städtischem Wohnumfeld (54); Faktoren, die aber allenfalls als sekundäre

Indikatoren für das soziale Umfeld eines Kindes gewertet werden können. Daneben wird debattiert, daß chronisch Kranke weniger körperliche Aktivität aufweisen und folglich eine geringere Muskelmasse besitzen. Regelmäßiger Sport beeinflusst den Knochenstatus positiv (40). Auch andere Größen wie Alter, Rasse und Geschlecht werden in diesem Zusammenhang genannt (18,91,93,144), wobei diesen Kriterien sicher nicht eine so entscheidende Rolle zukommt.

4.3.3. Verspätete Pubertät

In der Literatur wird mehrfach auf eine verspätete Pubertät bei Asthmatikern hingewiesen, zum Teil werden damit vorliegende Körperhöhendefizite erklärt (10,51,66,125). Price schlußfolgert in Analogie zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, daß die Skelettreifungsverzögerung eine Erscheinungsform der Atopie sein könnte und belegt ein verzögertes Einsetzen der Pubertät bei Asthmatikern (124). In diesen Kontext paßt die Publikation von Balfour-Lynn, der bei 30 von 66 Kindern mit Asthma bronchiale ein für verspätete Pubertät typisches Wachstumsmuster nachwies (10). Die enge Verknüpfung des pubertären Status mit der Knochenmineralisation ist in der Literatur belegt (93,145). Dieser Zusammenhang ist jedoch abhängig von der gemessenen Region und war im proximalen Anteil des distalen Radius nicht signifikant (145).

Auch die Knochenreifedifferenz (bzw. die Abweichung des Knochen- vom Lebensalter) steht in enger Beziehung zum pubertären Status (58,62,108). Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen hinsichtlich der Knochenmineralisation sind möglicherweise durch ein unterschiedliches Wachstumsmuster zu erklären. Bei Mädchen bricht das Knochenwachstum 2-4 Jahre nach der Menarche ab (20,85).

Unbekannt ist bislang die Ursache der verspäteten Pubertät bei Asthmatikern ebenso wie ihr Zusammenhang zur Knochenmineralisation bei Mädchen. In der vorliegenden Studie wurde der pubertäre Status der Kinder nicht erhoben, ein unmittelbarer Zusammenhang von Mineralisation (KBR und KI) und Reife des Knochens wurde nicht nachgewiesen (mit Ausnahme des Knochenmineralgehalts). Die Pubertät setzt erst ab einer bestimmten Knochenreife ein. Daher ist davon auszugehen, daß es auch keinen unmittelbaren Zusammenhang von pubertärem Status und Knochenmineralisation gibt.

Die Störungen der Knochenmineralisation sind so eher als Ausdruck einer hormonellen Dysfunktion zu sehen, wobei eine eindeutige Aussage noch aussteht.

4.4. Radiologische und statistische Grundlagen der Studie

In die Untersuchung wurden 160 Kinder der Asthma-Sprechstunde der Universität Halle-Wittenberg einbezogen. Mit 92 Jungen und 19 Mädchen überwog die Zahl der extrinsisch Asthmatiker deutlich gegenüber den anderen Asthmatypen. Dieses Verhältnis besitzt im Hinblick auf die statistische Auswertung gewisse Nachteile, unter anderem bei der Berechnung von Korrelationen. Die Probandenzahlen sind jedoch ausreichend, um signifikante Resultate zu erlangen.

Die Messung der Knochenparameter erfolgte durch das Single Photon Absorptiometry Verfahren, kurz SPA genannt. Gegenwärtig existiert eine breite Vielfalt möglicher Verfahren der Knochendichtemessung, z.B. die Double Photon Absorptiometry (DPA), das Double Energy X-Ray Absorptiometry Verfahren (DEXA), die Quantitative Computed Tomography (QCT), sowie verschiedene Ultraschallverfahren. Einen Überblick über die genannten Verfahren gibt die Zusammenstellung von Jergas et al. (75). Unter diesen Techniken ist die SPA das älteste Verfahren. Bereits 1963 erfolgten Knochendichtemessungen durch Cameron et al. (23). Die gängigsten gegenwärtigen Verfahren stellen die DEXA- und QCT-Technik dar. Dennoch hat sich die SPA unter bestimmten Gesichtspunkten als aktuelle Methode behaupten können. Folgende Vorteile besitzt die SPA-Technik:

- Die korrigierte Variation der SPA, die die Ungenauigkeit der Wiederauffindbarkeit des Meßorts bezeichnet, beträgt 1,6% (DEXA 1,2%), die Korrelation zu den Ergebnissen der DEXA ist sehr hoch mit $r = 0,975$; $p < 0,0001$ (157). Im Vergleich zu QCT ist die Präzision des SPA-Verfahrens mit 1-3% in einer Zusammenstellung verschiedener Publikationen durch Greenfield deutlich genauer als das QCT-Verfahren (1-5%) (60). Der Variationskoeffizient für die Messung des Knochenmineralgehalts durch SPA liegt bei 0,8%, der von DEXA ist mit 0,7% leicht besser. Andererseits ist die Variationsbreite bei Messungen der Knochenmineralisationsflächendichte durch SPA mit 0,8% niedriger als durch DEXA mit 1,4% (110). In neueren Untersuchungen wurde festgestellt, daß die

Variationsbreite der Messung des KMG zwischen DEXA und SPA am Radius in etwa gleich hoch ist (41).

- Ein wesentlicher Vorteil der SPA liegt in der deutlich niedrigeren Strahlenbelastung mit weniger als 1 Mikrosievert (DEXA 2-3 μSv) (46).

- Verfahren, die an der Wirbelsäule angewandt werden, wie beispielsweise QCT, messen i.d.R. selektiv spongiösen Knochen, der 8 bis 10 mal sensibler gegenüber Stoffwechseleinflüssen ist (92). Diese Meßmethoden haben ihre Grenzen bei zusammengesinterten Wirbelkörpern und werden durch den immer noch relativ hohen Fettfehler limitiert (92). Dennoch wird in dieser Studie die DE-QCT als Erstdiagnostik zum Ausschluß einer Osteoporose empfohlen, da so die wahre Knochendichte trabekulären Knochens meßbar ist. Der häufigste Meßort der SPA ist der distale Radiusbereich, der aus 95% Kortex und nur 5% spongiösen Trabekeln aufgebaut ist. Es besteht so eine gewisse Unempfindlichkeit des Meßverfahrens gegenüber metabolischen / medikamentösen Einflüssen (23,99).

- Bei SPA muß im Gegensatz zu QCT kein Phantom zur Bestimmung des Knochenmineralgehaltes verwandt werden (53). Außerdem ergeben sich bei Verfahren wie QCT Positionierungsfehler in einer Größenordnung von bis zu 4% durch geringfügiges Verschieben der vertebrealen Schichten (24). Dennoch wird dem QCT-Verfahren in einer Studie eine höhere Genauigkeit der Korrelation zu zentralen Frakturen zugestanden, allerdings aber festgestellt, daß die SPA in der Genauigkeit der Separierung peripherer Frakturen der QCT überlegen ist. Es wird von Need und Nordin vorgeschlagen, das SPA-Verfahren des Unterarms zur ersten Standarduntersuchung beim Screening der Osteoporose zu machen (109). Ein Grund hierfür ist, daß das Verhältnis Kortex/Trabekel des distalen Unterarms repräsentativ für das gesamte Skelett erscheint (109). Lang et al. führen aus, daß populationsbezogene Messungen durch SPA aufgrund der hohen Präzision sehr sinnvoll sind (86). Insbesondere zur Ermittlung des KMG bei Kindern wird SPA nach wie vor angewandt (40,52,86).

- Die SPA wird in der Literatur aufgrund der Präferenz für kortikalen Knochen als das optimale Verfahren bei hyperparathyreoten Zuständen genannt (4,116).

Aufgrund dieser Vorteile wird das in der vorliegenden Untersuchung verwandte Verfahren der SPA in zahlreichen Publikationen für Screeninguntersuchungen bei bestimmten Indikationen, insbesondere für Kinder, empfohlen (19,91,137).

Die SPA-Technik besitzt allerdings auch eine Reihe von Nachteilen:

- Der am häufigsten aufgeführte Kritikpunkt bezieht sich auf die Limitierung der Messung in der Peripherie. Die geringe Korrelation von peripheren Knochenindexwerten (kortikalisreich) mit zentralen Daten (trabekelreich) ist ein Hauptkritikpunkt der SPA (86,126). Durch die Begrenzung auf Kortikalis-knochen ist eine Darstellung der Verluste an trabekulärem Knochen nicht möglich (86). Daraus resultiert eine Insensitivität gegenüber metabolischen Stimuli und ein begrenzter Wert bei Verlaufsuntersuchungen am Objekt (86).

- Außerdem ist die Übereinstimmung von erwarteten und real eingetretenen Vertebralfrakturen unter Verwendung des SPA-Verfahrens unbefriedigend (126). Eine derartige Aussage ist bei der häufigsten Indikation der Knochenmineralisationsmessung, der Osteoporosediagnostik, problematisch. Eine Ursache hierfür dürfte darin zu finden sein, daß bei einer zentralen Osteoporose die Peripherie nicht mitbeteiligt sein muß (137).

Die genannten Nachteile der SPA-Technik führten zu einer teilweisen Verdrängung aus dem klinischen Alltag. Sie beziehen sich aber in der Regel auf klinische Untersuchungen möglicher Osteoporoserisiken und sind nicht auf das kindliche Skelett bezogen. Veröffentlichungen belegen, daß Knochendichteverminderungen aufgrund chronischer Erkrankungen im Kindesalter sowohl den kortikalen als auch den trabekulären Knochen betreffen. Es besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen der Messung der kortikalisreichen Radiusbereiche und der trabekulären LWS (151). Neu entwickelte Methoden, wie die volumenbezogene (31) bzw. die laterale (99,130) Knochendichtemessung haben sich bislang noch nicht generell durchsetzen können.

Zahlreiche Publikationen berichten über teilweise erheblich differierende Normwerte der Knochenbreite und des Knochenmineralgehaltes (19,39,47,54, 77). Eine Übernahme derartiger Daten ist schwierig, da geographische, kulturelle und ernährungsphysiologische Unterschiede bestehen (19) sowie systematische Fehler bei verschiedenen Verfahren und Studiendesigns auftreten (84). Für die

Regionen Halle und Berlin wurden bereits vor 20 Jahren Normwerte der Knochenmineralisation bei Kindern und Erwachsenen ermittelt (50,63,64). Von Vorteil für die vorliegende Arbeit war, daß alle Untersuchungen an dem Gerät durchgeführt werden konnten, an dem auch die Normwerterstellung erfolgte. Oben genannte Probleme konnten so ausgeschlossen werden.

4.5. Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit stellen eine Basis und einen Anfang für die weitere Erforschung des veränderten Knochenstatus bei Atopikern dar. Sie weisen auf Knochenmineralisationsveränderungen und Knochenreifungsstörungen als Begleiterscheinung der Atopie hin. Hieraus ergeben sich Ansätze für künftige Untersuchungen:

Wenn die Atopie die Ursache von Skelettveränderungen bei Atopikern ist, müßte sich das am Knochenpräparat als pathologischem Korrelat zeigen. Denkbar sind Untersuchungen bei offenen Osteosynthesen in kinderchirurgischen Zentren.

Wenn die Störung der Knochenmineralisation bedingt ist durch einen zu niedrigen Calciumserumgehalt, dann wäre eine zeitweilige Vitamin D₃-Substitution zu diskutieren. Bei einer Gabe von Vit. D₃ und oraler Calciumsubstitution konnte in einem Tierversuch an Ratten sowohl die Härte als auch die Stärke des Knochens verbessert werden (5). Eine signifikante Zunahme der Knochenmineralisation wurde bei dieser Therapie beschrieben (2). Auch die Applikation von Calcitonin wurde als mögliches Therapieschema diskutiert. Die Calcitonintherapie war effektiver bei der Behandlung steroidinduzierter Osteoporosen bei Asthmatikern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die ein Jahr lang lediglich mit Calcium behandelt wurde. Sie führte zu einer Senkung der erhöhten alkalischen Phosphatase im Serum (94). Eine derartige Therapie bei prädisponierten Kindern wäre zu erwägen, um dadurch Knochenstörungen regulieren zu können.

Unbekannt ist auch, wie hoch der Einfluß der genetischen Komponente auf das Körperhöhendefizit ist. In einer Studie wurden bei 128 atopischen Ekzematikern und 117 gesunden Kindern die Körperhöhen der Eltern ermittelt. Dabei unterschieden sich die Körperhöhen der Eltern nicht voneinander im Gegensatz zu deutlichen Differenzen bei den Kindern (122). Dieses Ergebnis deckt sich mit der

Beobachtung, daß sich die Endkörperhöhen der Atopiker und der Gesamtbevölkerung nicht unterscheiden (55,67). Zur besseren Erfassung des Körperhöhen-defizits und der Knochenmineralisation unter Beachtung genetischer Komponenten sollten die elterlichen Körperhöhen einbezogen werden. Es gibt einige neuere Publikationen, die die Körperhöhe von Kindern, die Atopiker sind, im Hinblick auf mögliche Auswirkungen im Erwachsenenalter ermitteln. Sowohl bei Patienten mit atopischer Dermatitis (159) als auch bei Asthmatikern (143) wurden normale Körperhöhen bzw. Knochenindizes (1) im Erwachsenenalter nachgewiesen.

Ungeklärt ist die Frage, ob der Anteil pathologischer Frakturen im Kindes- und Erwachsenenalter bei Atopikern erhöht ist und ob sich später ein vermehrtes Osteoporoserisiko ergibt (21). Bei steroidinduziertem Knochenschwund war trotz höherer Knochendichte die Rate an pathologischen Frakturen höher als bei der Involutionsosteoporose (95). In einigen Untersuchungen wurden Veränderungen bei Asthmatikern beschrieben, die denen der Osteoporose ähneln (95,118). Teilweise wurde die chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung als Risikofaktor für eine spätere Osteoporose angeführt (56). Die Einführung neuer Knochenmarker eröffnet hier sensitivere diagnostische Möglichkeiten (36).

Analog einer Studie von Li et al. sollte insbesondere der Knochenmineralgehalt in einer Longitudinalstudie z.B. unter Verwendung eines US-Verfahrens untersucht werden. So sind bessere Aussagen zu individuellen Schwankungen möglich (91).

Betrachtet man Knochenreife- und Knochenmineralisationsstörungen als selbständige Manifestationsformen der Atopie, so müßten sie teilweise monosymptomatisch auftreten. Neben einer Einbeziehung der Atopie in die Differentialdiagnose entsprechender Symptome müßte eine epidemiologische Studie an Atopikerfamilien derartige Monosymptomatiken gehäuft aufzeigen.

5. Zusammenfassung

Wachstumsstörungen bei Asthmatikern sind schon mehr als 50 Jahre bekannt und wurden bislang vorrangig als Folge der Steroidtherapie interpretiert. Da sowohl Dosis als auch Applikationsform schwerere systemische Nebenwirkungen zunehmend unwahrscheinlicher machen, müssen auch andere Pathomechanismen als möglicherweise ursächlich diskutiert werden.

In die vorliegende Studie wurden 160 Kinder der Asthmasprechstunde der Universität Halle-Wittenberg einbezogen. Es wurde das Lebensalter und die Körperhöhe erfaßt und mittels des Single Photon Absorptiometry Verfahrens der Knochenmineralgehalt und die Knochenbreite gemessen sowie der Knochenindex berechnet. Aus einer Röntgenaufnahme der sog. „schwachen“ Hand wurde nach der Methode von Thiemann und Nitz das Knochenalter und die Knochenreifedifferenz ermittelt. Aus anamnestischen Angaben und laborchemischen Tests erfolgte die Bestimmung des individuellen Asthmaschweregrades und des vorliegenden Asthmatyps. Um altersunabhängige Daten zu erlangen, erfolgte die Berechnung des Standard Deviation Scores. Die statistische Auswertung erfolgte durch t-Test und Varianzanalysen.

In der vorliegenden Studie wurde bei 6,6% der Jungen und 8,3% der Mädchen Kleinwüchsigkeit nachgewiesen. Dabei sind insbesondere die Kinder, die am extrinsic Asthmatyp erkrankt sind, von verringerten KH-Werten betroffen (KH-SDS $-0,23 \pm 1,2$ bzw. $-0,32 \pm 0,9$). Darüber hinaus zeigte sich eine Altersauffälligkeit der 5-8 jährigen Mädchen und der 9-12 jährigen Jungen.

Im weiterführenden Schritt wurden Knochenmineralisations- und Knochenreifungsparameter erfaßt. Dabei zeigte sich, daß jeweils 8,3% der Mädchen Retardierungen des Knochenmineralgehalts und der Knochenbreite aufwiesen, während nur 1,6% bzw. 4,0% der Jungen davon betroffen waren. Wiederum war der Anteil an Retardierungen bei Vorliegen des extrinsic Typs am größten, 10,5% der Mädchen haben einen KMG-SDS bzw. einen KBR-SDS $< -2s$. Der Knochenindex war sogar bei 16,7% der Mädchen retardiert unterhalb der doppelten negativen Standardabweichung, während nur 1,6% der Jungen betroffen waren (hochsignifikanter Unterschied).

Ohne signifikanten Unterschied ließen sich bei Jungen und Mädchen positive Knochenreifedifferenzen zeigen (JU $0,86 \pm 1,1$; MÄ $0,57 \pm 1,2$). Extrinsic Asthmatiker wiesen mit 15,2% (JU) bzw. 15,8% (MÄ) den höchsten Anteil retardierter Knochenreifedifferenzen von mehr als 2 Jahren auf. Es ergab sich eine positive Korrelation zum Knochenmineralgehalt, in der Gesamtgruppe aber keine Korrelation zur Knochenbreite und zum Knochenindex des proximalen Radius. Ausnahmen waren die extrinsic Asthmatikerinnen mit einer signifikanten Korrelation zur Knochenbreite und die Jungen dieses Asthmatyps mit einer negativen Korrelation zum Knochenindex ($r -0,57, p \leq 0,02$ bzw. $r -0,22, p \leq 0,05$). Ursache hierfür ist möglicherweise die unterschiedlich gewichtete Beeinflussung durch Sexualhormone, die bei Atopikern besonders bedeutsam sein könnte. Ein in der Einleitung vermuteter kausaler Zusammenhang von Skelettmineralisationsstörung und Knochenreifedefizit läßt sich nicht belegen.

Enge Korrelationen der Knochenmineralisationsparameter KMG, KBR und KI sowie des Knochenreifeparameters KRD zur Körperhöhe wurden nachgewiesen.

Bei keinem ermittelten Knochenparameter konnte ein Zusammenhang zur Asthmaschwere bzw. dem damit verknüpften Therapieregime gefunden werden. Insbesondere inhalierte Kortikoide haben so offensichtlich nur einen untergeordneten Einfluß auf die Knochenmineralisation und sind nicht primär ursächlich für die beschriebenen Störungen verantwortlich.

Deutlich wurde eine Sonderstellung der extrinsic Asthmatiker. Eine initial vermutete Atopieassoziation ist belegt.

Es zeigte sich eine Altersbetonung der Knochenmineralisationsstörungen, da 9-12 jährige Asthmatiker in der Ausprägung retardierter Parameter der KH und des Knochens dominierten. Bei über 16 jährigen Patienten ist von einer Normalisierung des Knochenindex auszugehen, während der KMG und die KBR möglicherweise über dieses Alter hinaus gestört bleiben. Mädchen waren von derartigen Störungen schwerer und häufiger betroffen.

Viele Fragen im Hinblick auf die Pathogenese und Pathophysiologie der Atopie sind noch ungeklärt. Diese Arbeit soll einen Anstoß zu weiteren Untersuchungen

auf diesem Gebiet geben, um die verschiedenen Manifestationsformen der Atopie besser zu verstehen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit dokumentieren die Unabhängigkeit der Reifungs- und Mineralisationsparameter des Knochens von der Krankheitsschwere und belegen einen Zusammenhang zur atopischen Veranlagung. Von Bedeutung für die beschriebenen Veränderungen könnten in dem für die Pathophysiologie der Atopie wesentlichen PGE 2 zu finden sein. Daneben muß eine möglicherweise veränderte Wirksamkeit von Hormonen bei Asthmatikern gegenüber gesunden Kinder mit den entsprechenden Auswirkungen diskutiert werden. Die Häufung von Mineralisations- und Reifungsstörungen des Knochens im Alter von 9-12 Jahren insbesondere bei Mädchen läßt eine Assoziation zu Sexualhormonen, insbesondere dem Östrogen, vermuten. Weitere Untersuchungen sind nötig, um die Pathogenese der beschriebenen Symptome präziser zu beschreiben und besser verstehen zu können.

Die Langzeitwirkung der Knochenmineralisationsstörungen ist nicht geklärt. Ein Zusammenhang zur Ausprägung von osteoporotiformer Veränderungen im Alter wäre denkbar, künftige Untersuchungen werden hier weitere Erkenntnisse aufzeigen.

Im Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist anzunehmen, daß die Atopie über die bekannten Manifestationsformen auch am Knochen zu Veränderungen führen kann, die sich in Knochenmineralisations- und Knochenreifungsstörungen zeigen.

6. Literaturverzeichnis

1. Aalto-Korte K, Turpeinen M: Bone mineral density in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 136/2 (1997) 172-175
2. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, Cividino A, Pillersdorf S, Sebaldt RJ et al: Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year followup. *J Rheumatol* 23/6 (1996) 995-1000
3. Adam J: Einführung in die medizinische Biometrie. Gustav-Fischer-Verlag Jena 1992
4. Adams JE, Whitehouse RW, Adams PH, Davies M: The effects of primary hyperparathyroidism on trabecular and cortical bone mass. *Calcif Tissue Int* 46 (1990) 144
5. Aerssens J, Van-Audekercke R, Talalaj M, Van-Vlasselaer P, Bramm-E, Geusens P et al.: Effect of 1 alpha-vitamin D3 on bone strength and composition in growing rats with and without corticosteroid treatment. *Calcif Tissue Int.*55/6 (1994) 443-450
6. Allaway SL, Robinson D, Bailey AR, Hale AC: Bone density, biochemistry and life-style. *Methods Inf Med* 32 (1993) 233-236
7. Amatuni VG, Malaian KL: Kal`tsiireguliruiushchaia sistema pri bronkhial`noi astme. *Sovietskaia Meditsina* 10 (1990) 18-22
8. An PS, Sowinski J, Gembicki M: Changes of bone metabolism in hyperthyroid patients with osteoporosis. Preliminary results. *Radiol diagn* 28/6 (1987) 800-5
9. Bachmann KD, Ewerbeck H, Kleihauer E, Rossi E, Stalder G: Pädiatrie in Praxis und Klinik, Band II. Thieme-Verlag Stuttgart-New York, 2. Auflage 1990, 568-570
10. Balfour-Lynn L: Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child* 61 (1986) 1049-55
11. Barnes PJ: New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 83 (1989) 1013-1026
12. Baum WF: Anthropometrische und endokrinologische Untersuchungen asthmakranker Kinder - ein Beitrag zum Problem atopiebedingter Störungen von Wachstum und Entwicklung. Halle, Univ., Med. Fak. Habilitation 1992
13. Baum WF, Klöditz E, Brömme W, Bismarck M, Thiemann HH, Weingärtner R: Der Einfluß des Asthma bronchiale auf Wachstum und körperliche Entwicklung. *Ärztl. Jugendkd* 81 (1990) 379-383
14. Baum WF, Klöditz E, Hesse V, Jahreis G, Schneyer U, Giebler H: Steigerung

- der spontanen Wachstumshormon-Sekretion bei asthmakranken Kindern - Ein Symptom der atopischen Disposition? *Kinderärztl Praxis* 61 (1993) 323-328
15. Baum WF, Klöditz E, Schneyer U, Sitka U: Zum Einfluß des Beta-2-Mimetikums Terbutalin auf die Wachstumshormonsekretion präpubertärer asthmakranker Kinder. *Pneumologie* 51 (1997) 513-516
 16. Baum WF, Klöditz E, Schneyer U: Hemmung der Wachstumshormonsekretion durch Theophyllin bei asthmakranken Kindern. *Pneumologie* 50 (1996) 238-241
 17. Baum WF, Klöditz E, Thiemann HH: Die atopische Skelettretardierung als eine mögliche Ursache für Kleinwuchs und Brustkorbdeformierung asthmakranker Kinder. *Kinderärztl Praxis* 61 (1993) 285-290
 18. Bell NH, Shary J, Stevens J, Garza M, Gordon L, Edwards J: Demonstration That Bone Mass Is Greater in Black Than in White Children. *J Bone Min Res* 6/7 1991 719-23
 19. Bishop NJ, de Priester JA, Cole TJ, Lucas A: Reference values for radial bone width and mineral content using single photon absorptiometry in healthy children aged 4 to 10 years. *Acta Paediatr* 81 (1992) 463-468
 20. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R: Critical Years and Stages of Puberty for Spinal and Femoral Bone Mass Accumulation during Adolescence. *J Clin Endocrinol* 73/3 (1991) 555-563
 21. 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* 24/6 (1997) 379-84
 22. Boulet LP, Giguere MC, Milot J, Brown J: Effect of long-term use of high-dose inhaled steroids on bone density and calcium metabolism. *J Allergy Clin Immunol* 94/5 (1994) 796-803
 23. Cameron JR, Sorenson J: Measurement of bone mineral in vivo - an improved method. *Science* 142 (1963) 230-232
 24. Cann CE, Genant HK: Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography. *J Comp Ass Tomogr* (1980) 493-500
 25. Canonico PL, Sortino MA, Speciale C, Scapaguini U: Phosphoinositide hydrolysis and arachidonate metabolism as hormone receptor-coupling mechanisms in the anterior pituitary. *Endocrinology '85: Proceedings of the International Congress Endocrinology Excerpta Medica* (1986) 349-52
 26. Chan GM: Dietary Calcium and Bone Mineral Status of Children and

- Adolescents. *AJDC* 145 (1991) 631-634
27. Chang KC, Miklich DR, Barwise G: Linear growth of chronic asthmatic children: The effects of the disease and various forms of steroid therapy. *Clin Allergy Oxford* 12 (1982) 4 369-78
 28. Cohen MB, Abram LE: Growth patterns of allergic children: a statistical study using the grid technique. *J Allergy Clin Immunol* 19 (1948) 165-171
 29. Cohen M B, Weller R R, Cohen S: Anthropometry in children: Progress in allergic children as shown by increments in height, weight and maturity. *AJDC* (1940) 1058-1066
 30. Cole TJ, Cole AJL: Bone age, social deprivation and single parent families. *Arch Dis Child* 67 (1992) 1281-1285
 31. Cowell CT, Lu PW, Lloyd-Johnes SA, Briody JN, Allen JR, Humphries IR, et al.: Volumetric bone mineral density - a potential role in paediatrics. *Acta Paediatr Suppl.* 411 (1995) 12-16
 32. Crowley S, Hindmarsh PC, Matthews DR, Brook CGD: Growth and the growth hormone axis in prepubertal children with asthma. *J Paediatr* 126/2 (1995) 297-303
 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* 132/3Pt1 (1998) 409-413
 34. David J: Short Stature in Children with Atopic Eczema. *Acta Derm Venereol Suppl Stockh* 144 (1989) 41-44
 35. David TJ, Ferguson AP, Newton RW: Nocturnal growth hormone release in children with short stature and atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Sweden)* 71/3 (1991) 229-231
 36. Demers LM: Clinical usefulness of markers of bone degradation and formation. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 227 (1997) 12-20
 37. De Priester JA, Cole TJ, Bishop NJ: Bone growth and mineralisation in children aged 4 to 10 years. *Bone and Mineral* 12 (1991) 57-65
 38. Devogelaer JP, De-Cooman S, Nagant-de-Deuxchaisnes C: Low bone mass in hypogonadal males. Effect of testosterone substitution therapy, a densitometric study. *Maturitas* 15/1 (1992) 17-23
 39. Düppe H, Gärdsell P, Johnell O, Nilsson BE: Bone Mineral Content in Women: Trends of Change. *Osteoporos Int* 2 (1992) 262-265
 40. 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* 68/2 (1997) 97-103
41. Eckert P, Casez JP, Thiebaud D, Schnyder P, Burckhardt P: Bone densitometry of the forearm: comparison of single-photon and dual-energy X-ray absorptiometry. *Bone* 18/6 (1996) 575-579
 42. Efthimiou J, Barnes PJ: Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. *Eur Respir J* 11/5 (1998) 1167-1177
 43. Emel'ianov AV, Petrova MA, Lavrova OV, Guleva LI, Dolgodvorov AF, Fedoseev GB: Narusheniia mineral'nogo metabolizma na razlichnykh etapakh razvitiia bronkhial'noi astmy. *Terapevticheskii arkhiv* 67/8 (1995) 45-47
 44. Falliers CJ, Szentivanyi J, Mc Bride M, Bukantz S: Growth rate of children with intractable asthma. *J Allergy* 32 (1961) 420-434
 45. Falliers CJ, Tan LS, Szentevanyi J, Jorgensen JR, Bukantz SC: Childhood asthma and steroid therapy as influences on growth. *Am J Dis Child* 105 (1963) 127-137
 46. Faulkner KG, Glüer CC, Majumdar S, Lang P, Engelke K, Genant HK: Noninvasive Measurement of Bone Mass, Structure, and Strength: Current Methods and Experimental Techniques. *AJR* 157 (1991) 1229-1237
 47. Faulkner RA, Bailey DA, Drinkwater DT, Wilkinson AA, Houston CS, McKay HA: Regional and Total Body Bone Mineral Content, Bone Mineral Density, and Total Body Bone Tissue Composition in Children 8-16 Years of Age. *Calcif Tissue Int* 53 (1993) 7-12
 48. Fedosseev GB, Emel'ianov AV, Neskromnyi AG, Sinitsina TM, Emanuel VL: Rol' narushenii gomeostaza dvukhvalentnykh kationov v patogeneze i klinicheskoi kartine bronkhial'noi astmy: *Terapevticheskii arkhiv* 66/3 (1994) 8-12
 49. Fehily AM, Coles RJ, Evans WD, Elwood PC: Factors affecting bone density in young adults. *Am J Clin Nutr* 56 (1992) 579-586
 50. Fengler F, Franke J, Runge H, Kramer B: Peripherer Knochenmineralgehalt, bestimmt mittels Photonenabsorptionsmessungen an einer Bevölkerungsgruppe des Bezirkes Halle. *Beitr Orthop Traumatol* 28 (1981) 408-416
 51. Ferguson AC, Murray AB, Tze WJ: Short stature and delayed skeletal maturation in children with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 69/5 (1982), 461-466
 52. Fewtrell MS, Kinsey SE, Williams DM, Bishop NJ: Bone mineralization and turnover in children with congenital neutropenia, and its relationship to treatment with recombinant human granulocyte-colony stimulating factor. *Br*

- J Haematol 97/4 (1997) 734-736
53. Fischer M, Felsenberg D, Kempers B: Methoden der Knochendichtemessung heutiger Stand. *Kliniker* 22/1 (1993) 15-23
 54. Gärdsell P, Johnell O, Nilsson BE, Sernbo I: Bone Mass in an Urban and a Rural Population: A Comparative, Population-Based Study in Southern Sweden. *J Bone Min Res* 6/1 (1991) 67-75
 55. Gillam GL, Mc Nicoll KN, Williams HE: Chest deformity, residual airways obstruction and hyperinflation and growth in children with asthma
1. Prevalence findings from an epidemiologic study. *Arch Dis Child* 45 (1970) 783-788
 56. Gillepsy T, Gillepsy MP: Osteoporosis. *Radiol Clin North Am* 29/1 (1991) 77-83
 57. Gilsanz V, Gibbens DT, Carlson M, Boechat MI, Cann CE, Schulz EE: Peak trabecular vertebral density: a comparison of adolescent and adult females. *Calcif Tissue Int.* 43 (1988) 260-262
 58. Glastre C, Braillon P, David L, Cochat P, Meunier PJ, Delmas PD: Measurement of Bone Mineral Content of the Lumbar Spine by Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Normal Children: Correlations with Growth Parameters. *J Clin Endocrin Metabol* 70/5 (1990) 1330-1333
 59. Glüer CC, Engelke K, Faulkner KG, Genant HK: Aktueller Stand der Knochendensitometrie: I. Methodik der absorptiometrischen Standardverfahren. *Z Med Phys* 3 (1993) 6-11
 60. Greenfield MA: Current status of physical measurements of the skeleton. *Z Med Phys* 19/6 (1992) 1349-1357
 61. Greiling H, Gressner AM: *Klinische Chemie*, 2. Auflage Schattauer, Stuttgart, 1994
 62. Greulich WW, Pyle SI: *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Oxford University Press (1959)
 63. Großmann I, Mühlbach R, Fichtner S, Mühlbach B, Kawa B, Töpelmann I: Ergebnisse der Reihenuntersuchung zur quantitativen Bestimmung des Mineralgehaltes im Skelett. *Beitr Orthop Traumatol* 24 (1977) 137-141
 64. Großmann I, Runge H, Fengler F, Fichtner S, Mühlbach R, Töpelmann I, et al.: DDR-Normwerte für den absorptiometrisch ermittelten Knochenmineralgehalt im Radius. *Radiol diagn* 23/2 (1982) 111-120
 65. Hauspie R, Susanne C, Alexander F: A mixed longitudinal study of the growth in height and weight in asthmatic children. *Hum Biol Detroit* 48/2

- (1976) 271-83
66. Hauspie R, Susanne C, Alexander F: Maturational delay and temporal growth retardation in asthmatic boys. *J Allergy Clin Immunol* 59/3 (1977) 200-206
 67. Hauspie R, Susanne C, Alexander F: De quelques facteurs influencant la taille et le poids chez les enfants asthmatiques. *Allerg Immunol* 8 (1976) 7
 68. Hesse V, Jäger U, Kromeyer K, Zellner K, Bernhardt I, Hofmann A: Aktualisierte Wachstumsdaten (Körperhöhe und Körpergewicht) 0-16 jähriger Kinder (Jenaer Studien). *Z Klin Med* 45 (1990) 1121-25
 69. Hopp RJ, Degan JA, Biven RE, Kinberg K, Gallagher GC: Longitudinal assessment of bone mineral density in children with chronic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 75/2 (1995) 143-148
 70. Hopp RJ, Degan JA, Phelan J, Lappe J, Gallagher GC: Cross-sectional study of bone density in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 20/3 (1995) 189-192
 71. Howman-Giles R, Gaskin K: Volumetric bone mineral density- a potential role in paediatrics. *Acta Paediatr. Suppl.* 411 (1995) 12-16
 72. Hughes-Fulford M, Appel R, Kumegawa M, Schmidt J: Effect of dexamethasone on proliferating osteoblasts: inhibition of prostaglandin E2 synthesis, DNA synthesis, and alterations in actin cytoskeleton. *Exp-Cell-Res.* 203/1 (1992) 150-156
 73. Inoue T, Doi S, Takamatsu I, Murayama N, Kameda M, Hayashida M et al.: Effects of inhaled beclomethasone on height growth and bone metabolism in children with asthma. *AERUGI Japanese J Allergology* 44(7) (1995) 678-684
 74. Ip M, Lam K, Yam L, Kung A, Ng M: Decreased Bone Mineral Density in Premenopausal Asthma Patients Receiving Long-term Inhaled Steroids. *Chest* 105 (1994) 1722-1727
 75. Jergas M, Glüer C, Grampp S, Köster O: Radiologische Diagnostik der Osteoporose Aktuelle Methoden und Perspektiven. *Akt Radiol* 2 (1992) 220-229
 76. Kales A, Kales JD, Sly RM, Scherf MB, Tan TL, Preston TA: Sleep patterns of asthmatic children: allnight electroencephalographic studies. *J Allergy Clin Immunol* 46 (1970) 300-308
 77. Karlsson MK, Gärdsell P, Johnell O, Nilsson BE, Akesson K Obrant KJ: Bone mineral normative data in Malmö, Sweden. *Acta Orthop Scand* 64/2 (1993) 168-172
 78. Kerrebijn KF, Kroon de JPM: Effect on height of corticosteroid therapy in asthmatic children. *Arch Dis Child* 43 (1968) 556-561
 79. Kinberg KA, Hopp RJ, Biven RE, Gallagher JC: Bone mineral density in

- normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 94/3 (1994) 490-497
80. Klein GL, Dungy CI, Galant SP: Growth and the nutritional status of nonsteroid-dependent asthmatic children. *Ann Allergy* 67 (1991) 80-84
 81. König P, Hillman L, Cervantes C, Levine C, Maloney C, Douglass B, et al.: Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Paediatr* 122/2 (1993) 219-226
 82. Kristmundsdottir F, David TJ: Growth impairment in children with atopic eczema. *J Rus Soc Med* 80 (1987) 9-12
 83. Kruse K, Büsse M, Kracht U, Kruse U, Wohlfahrt K: Kalzium- und Knochenstoffwechselstörungen unter Glukokortikoid-Behandlung. *Monatsschr Kinderheilkd* 136 (1988) 237-242
 84. Kuklencordt FM, Ringe JD: Physiologischer Anstieg des Mineralgehalts von Radius und Ulna im Wachstumsalter. *Fortschr Röntgenstr* 129/6 1978 (766-770)
 85. Landin L, Nilsson BE: Forearm Bone Mineral Content in Children. *Acta Paediatr Scand* 70 (1981) 919-923
 86. Lang P, Steiger P, Faulkner K, Glüer C: Current techniques and recent developments in quantitative bone densitometry. *Radiol Clin North Am* 29 (1991) 49-71
 87. Leboff MS, Fuleihan GEH, Angell JE, Chung S, Curtis K: Dual-Energy X-ray Absorptiometry of the Forearm: Reproducibility and Correlation with Single-Photon Absorptiometry. *J Bone Min Res* 7/7 (1992) 841-846
 88. Lee WTK, Leung SSF, Lui SSH: Relationship between long-term calcium intake and bone mineral content of children aged from birth to 5 years. *Br J Nutr* 70 (1993) 235-248
 89. Lee WTK, Leung SSF, Wang SH, Xu YC, Zeng WP, Lan J, Oppenheimer SJ, et al.: Double-blind, controlled calcium supplementation and bone mineral accretion in children accustomed to a low calcium diet. *Am J Clin Nutr* 60/5 (1994) 744-750
 90. Lewis RA, Robin JL: Arachidonic acid derivatives as mediators of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 76 (1985) 259-64
 91. Li JY, Specker BL, Ho ML, Tsang RC: Bone Mineral Content in Black and White Children 1 to 6 Years of Age. *AJDC* 143 (1989) 1346-1349
 92. Link J, Zwaan M, Weiss HD, Borgis KJ, Bätge B: Erste Ergebnisse der lumbalen Zweienergie-Röntgenabsorptiometrie (DEXA) im Vergleich mit der Doppelenergie - quantitativen Computertomographie (DE-QCT). *Fortschr*

- Röntgenstr 158/5 (1993) 475-478
93. Lloyd T, Rollings N, Andon MB, Demers LM, Eggli DF, Kieselhorst K, et al.: Determinants of Bone Density in Young Women. I. Relationships among Pubertal Development, Total Body Bone Mass, and Total Body Bone Density in Premenarchal Females. *J Clin Endocrinol Met* 75/2 (1992) 383-387
 94. Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guanabens N, Montserrat JM, Setoain J: Treatment of Steroid-induced Osteopenia with Calcitonin in Corticosteroid-dependent Asthma - A One-Year Follow-up Study. *Am Rev Respir Dis* 142 (1990) 104-107
 95. Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guanabens N, Montserrat JM, Setoain J: Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involuntional osteoporosis: a comparative study. *Thorax* 46 (1991) 803-806
 96. Maiello N, Del Giudice MM, Marana C, Capriston A, Salzano V: Rilievi sulla maturazione scheletrica e sull'acrescimento staturale in bambini astmatici in rapporto alla terapia cortisonica. *Pediatria* (1980) 61-80
 97. Martin LG, Milton SG, Connor TB, Levitzsky LL, Clarc JW, Camitta FD: Effect of androgen on growth hormone secretion and growth in boys with short stature. *Acta Endocrinol* 91 (1979) 201-212
 98. Martin R, Saller K: *Lehrbuch der Anthropologie*. 3. Aufl. Fischer, Stuttgart (1959)
 99. Martinati LC, Bertoldo F, Gasperi E, Micelli S, Boner AL: Effect on cortical and trabecular bone mass of different antiinflammatory treatments in pre-adolescent children with chronic asthma. *Am J Resp Crit Care* 153/1 (1996) 232-236
 100. Massarano AA, Hollis S, Devlin J, David TJ: Growth in atopic eczema. *Arch Dis Child* 68 (1993) 677-679
 101. Medici TC, Rügsegger P: Does alternate-day cloprednol therapy prevent bone loss? A longitudinal double-blind, controlled clinical study. *Clin Pharmacol Ther* 48 (1990) 455-460
 102. Mc Fadden ER, Scoggin CH, Williams MH: *Asthma bronchiale und bronchiale Hyperreagibilität*; Georg Thieme, Stuttgart-New York, 1982
 103. Michel D, Levfevre G, Labrie F: Interactions between growth hormone-releasing factor, prostaglandin E₂ and somatostatin on cyclic AMP accumulation in rat adenohypophysial cells in culture. *Mol Cell Endocrinol* 33 (1983) 255-264
 104. Miller JZ, Slemenda CW, Meaney FJ, Reister TK, Hui S, Johnston CC: The

- relationship of bone mineral density and anthropometric variables in healthy male and female children. *Bone and Mineral* 14 (1991) 137-152
105. Minne HW, Ziegler R: Entstehung der idiopathischen Osteoporose. *MMW* 127 (1985) 406-414
 106. Mohan S, Baylink DJ: Bone Growth Factors. *Clin Ortho Rel Res* 263 (1991)30-49
 107. Morris HG: Growth and skeletal maturation in asthmatic children: effect of corticosteroid treatment. *Pediatr Res* 9 (1975) 579-583
 108. Murray AB, Fraser B, Hardwick DF, Pirie G: Chronic asthma and growth failure in children. *Lancet* 2 (1976) 197-198
 109. Need AG, Nordin BEC: Which Bone To Measure? *Osteoporosis Int* 1 (1990) 3-6
 110. Nelson D, Feingold M, Mascha E, Kleerekoper M: Comparison of single-photon and dual-energy x-ray absorptiometry of the radius. *Bone and Mineral* 18 (1992) 77-83
 111. Neville RG, McCowan C, Thomas G, Crombie IK: Asthma and growth-- cause for concern? *Asthma and Growth in Tayside Children. Ann Human Biol* 23/4 (1996) 323-331
 112. Ninan TK, Russell G: Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth. *Arch Dis Child* 67 (1992) 703-705
 113. Nishimura Y, Nakata H, Maeda H, Yokohama M: (Bone mineral content in patients with bronchial asthma). *Nippon-Kyobu-Shikkan-Gakkai-Zasshi* 33/3 (1995) 300-305
 114. Oberger E, Taranger J, Bruning B, Engstrom I, Karlberg J: Long-term treatment with corticosteroids / ACTH in asthmatic children IV. Skeletal maturation. *Acta Paediatr Scand* 75/5 (1986) 744-749
 115. O'Leary PC, McIntyre E, Feddema P, LeSouef PN: Effect of asthma treatment on urinary growth hormone excretion in children. *Pediatr Pulmonol* 21/6 (1996) 361-366
 116. Ostlere SJ, Gold RH: Osteoporosis and Bone Density Measurement Methods. *Clin Orthop* 271 (1991) 149-163
 117. Packe GE, Robb O, Robins SP, Reid DM, Douglas JG: Bone density in asthmatic patients taking inhaled corticosteroids: comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate. *J R Coll Physicians Lond.* 30/2 (1996) 128-132
 118. Papadopoulos JS, Papdopoulos G, Douka Th, Varonos DD: Dauerstreß und Osteoporose. *Med. Welt* 28 (1977) 882-885

119. Patel L, Clayton PE, Jenney ME, Ferguson JE, David TJ: Adult height in patients with childhood onset atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 76/6 (1997) 505-508
120. Peter HH, Pichler WJ: *Klinische Immunologie*. 2. Auflage Urban und Schwarzenberg München, Wien, Baltimore 1996
121. Petrov D, Stoeva N: Vurkhu obmianata na natrii, kalii, kaltsii i magnezii pri bolni s infektsiozno-alergichna bronkhialna astma. *Vutreshni bolesti* 23/1 (1984) 85-90
122. Pike MG, Chang CL, Atherton DJ, Carpenter RG, Preece MA: Growth in atopic eczema: a controlled study by questionnaire. *Arch Dis Child* 64/11 (1989) 1566-1569
123. Planells E, Llopis J, Peran F, Aranda P: Changes in tissue calcium and phosphorus content and plasma concentrations of parathyroid hormone and calcitonin after long-term magnesium deficiency in rats. *J Am Coll Nutr* 14/3 (1995) 292-298
124. Price JF: Asthma, growth and inhaled corticosteroids. *Respir Med* 87 (1993) 23-6
125. Priftis K, Milner AD, Conway E, Honour JW: Adrenal function in asthma. *Arch Dis Child* 65 (1990) 838-840
126. Pun KK, Wong FHW: Importance of measurement of bone density in the management of osteoporosis. *Singapore Med J* 31 (1990) 390-396
127. Rachelefsky G, Fitzgerald S, Page D, Santamaria B: An Update on the Diagnosis and Management of Pediatric Asthma. *Nurse Pract* 18/2 (1993) 51-62
128. Raisz LG: Hormonal regulation of bone growth and remodelling cell and molecular biology of vertebrate hard tissues. *CIBA Foundation Symposium* 136 Wiley Chicester (1988) 226-238
129. Reid A, Murphy C, Steen HJ, McGovern V, Shields MD: Linear growth of very young asthmatic children treated with high-dose nebulized budesonide. *Acta Paediatr* 85 (1996) 421-424
130. Reid IR, Evans MC, Stapleton J: Lateral Spine Densitometry Is a More Sensitive Indicator of Glucocorticoid Induced Bone Loss. *J Bone Miner Res* 7/10 (1992) 1221-1225
131. 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. *Osteoporosis int* 2 (1992) 103-105
132. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP: Testosterone therapy in

- glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 156/11 (1996) 1173-1177
133. Riancho JA, Gonzalez-Macias J, Del Arco C, Amado JA, Freijanes J, Anton MA: Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 42 (1987) 962-966
 134. Rosenfeld RL, Furlanetto R, Bock D: Relationship of Somatomedin-C concentrations to pubertal changes. *J Paediatr* 103 (1983) 723-8
 135. Rubin K, Schirduan V, Gendreau P, Sarfarazi M, Mendola R, Dalksy G: Predictors of axial and peripheral bone mineral density in healthy children and adolescents, with special attention to the role of puberty. *J Paediatr* 123 (1993) 863-870
 136. Rügsegger P, Durand EP, Dambacher MA: Differential Effects of Aging and Disease on Trabecular and Compact Bone Density of the Radius. *Bone* 12 (1991) 99-105
 137. Runge H, Fengler F, Franke J, Koall W: Ermittlung des peripheren Knochenmineralgehaltes bei Normalpersonen und Patienten mit verschiedenen Knochenerkrankungen, bestimmt mit Hilfe der Photonenabsorptionstechnik am Radius. *Radiologe* 20 (1980) 505-514
 138. Ryan S, Congdon PJ, Horsman A, Rames JR, Truscott J, Arthur R: Bone mineral content in bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 62 (1987) 889-894
 139. Saha MT, Laippala P, Lenko HL: Growth of asthmatic children is slower during than before treatment with inhaled glucocorticoids. *Acta Paediatr* 86 (1997) 138-42
 140. Salem OA: Bone mass in disorders of calcium metabolism and abnormal parathyroid function. Departement of surgery, Huddinge University Hospital, Karolinska Institute Stockholm, Sweden (1991)
 141. Sartorio A, Conti A, Monzani M: New markers of bone and collagen turnover in children and adults with growth hormone deficiency. *Postgrad Med J* 69/817 (1993) 846-850
 142. Shohat M, Shohat T, Kedem R, Mimouni M, Danon YL: Childhood asthma and growth outcome. *Arch Dis Child* 62 (1987) 63-65
 143. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, Petterson T, Zimmermann D, Li JTC, et al.: Attained adult height after childhood asthma: Effect of glucocorticoid therapy. *Clin Immunol* 99 (1997) 466-474
 144. Slemenda CW, Miller JZ, Hui SL, Reister TK, Johnston CC: Role of Physical Activity in the Development of Skeletal Mass in Children. *J Bone Miner Res*

- 6/11 (1991) 1227-1233
145. Slemenda CW, Reister TK, Hui SL, Miller JZ, Christian JC, Johnston CC Jr: Influences on skeletal mineralization in children and adolescents: evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity. *J Pediatr.* 125/2 (1994) 201-207
 146. Snyder RJ, Collipp PJ, Greene JS: Growth and ultimate height of children with asthma. *Clin Pediatr* 6 (1967) 389-392
 147. Sorva R, Tahtela R, Turpeinen M, Juntunen-Backman K, Haahtela T, Risteli L, et al.: Changes in bone markers in children with asthma during inhaled budesonide and nedocromil treatments. *Acta Paediatr* 85/10 (1996) 1176-1180
 148. Stracke H: Physiologie des Knochenstoffwechsels. Wissenschaftliches Symposium Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg/ Justus von Liebig Universität Gießen, 3.11.93
 149. Szentivanyi A: The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 42 (1968) 203-232
 150. Thiemann HH, Nitz I: Röntgenatlas der normalen Hand im Kindesalter; Georg Thieme Verlag, Leipzig, (1986)
 151. Tsukahara H, Sudo M, Umezaki M, Hiraoka M, Yamamoto K, Ishii Y, et al.: Dual energy X-ray absorptiometry in the lumbar spine, proximal femur and distal radius in children. *Pediatr Radiol* 22 (1992) 560-562
 152. Ulijaszek SJ: Between-population variation in pre-adolescent growth. *Eur J Clin Nutr* 48 (Supp 1) (1994) 5-14
 153. Volovitz B, Amir J, Malik H, Kauschansky A, Varsano I: Growth and pituitary- adrenal function in children with severe asthma treated with inhaled budesonide. *N E J Med* 329 /23 (1993) 1703-1708
 154. Voss LD, Mulligan J, Betts PR: Short stature at school entry-an index of social deprivation? (The Wessex Growth Study). *Child Care Health Dev* 24/2 (1998) 145-156
 155. Wassermann SI: Mast cell biology. *J Allergy Clin Immunol* 86/4 (1990) 590-593
 156. Watts NB: Osteoporosis. *AFP* 38 (1988) 193-207
 157. Weinstein RS, New KD, Sappington LJ: Dual-Energy X-ray Absorptiometry Versus Single Photon Absorptiometry of the Radius. *Calcif Tissue Int* 49 (1991) 313-316
 158. Wettengel R, Berdel D, Cegla U, Fabel H, Geisler L, Hofmann D, et al.: Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zum Asthmanagement bei

- Erwachsenen und bei Kindern. *Med Klin* 89 (1994) 57-67
159. Wittig HJ, Mc Laughlin ED, Belloit JD: Growth retardation in children with chronic asthma in the absence of prolonged steroid therapy. *Allergol Immunopathol Madrid* 6 (1978) 203-208
 160. Wolthers OD, Juul A, Hansen M, Müller J, Pedersen S: The insulin-like growth factor axis and collagen turnover during prednisolone treatment. *Arch Dis Child* 71 (1994) 409-413
 161. Wolthers OD: Long-, intermediate- and short-term growth studies in asthmatic children treated with inhaled glucocorticosteroids. *Eur Respir J*, 9 (1996) 821-827
 162. Zeitlin SR, Bond S, Wootton S, Gregson RK, Radford M: Increased resting energy expenditure in childhood asthma: does this contribute towards growth failure?. *Arch Dis Child* 67 (1992) 1366-1369

7. Anhang

Tabelle 23 Referenzwerte der Knochenmineralisation

Lebensalter JU	KMG g/cm	KMG-s	KBR cm	KBR-s	KI g/cm ²	KI-s
1	0,18	--	0,51	--	0,35	--
2	0,29	0,02	0,76	0,01	0,38	0,02
3	0,26	0,06	0,77	0,18	0,34	0,04
3,5	0,27	0,09	0,81	0,24	0,34	0,04
4	0,34	0,06	0,87	0,09	0,38	0,04
4,5	0,34	0,06	0,87	0,09	0,38	0,04
5	0,40	0,08	0,86	0,03	0,40	0,07
5,5	0,40	0,08	0,86	0,03	0,40	0,07
6	0,43	0,08	0,97	0,07	0,42	0,06
6,5	0,45	0,06	1,03	0,17	0,44	0,05
7	0,45	0,06	1,03	0,17	0,44	0,05
7,5	0,48	0,06	1,07	0,14	0,46	0,06
8	0,48	0,06	1,07	0,14	0,46	0,06
8,5	0,49	0,09	1,03	0,12	0,47	0,06
9	0,49	0,09	1,03	0,12	0,47	0,06
9,5	0,49	0,09	1,03	0,12	0,47	0,06
10	0,52	0,05	1,03	0,12	0,50	0,05
10,5	0,57	0,09	1,11	0,12	0,51	0,06
11	0,57	0,09	1,11	0,12	0,51	0,06
11,5	0,63	0,10	1,17	0,13	0,54	0,06
12	0,63	0,10	1,17	0,13	0,54	0,06
12,5	0,63	0,10	1,17	0,13	0,54	0,06
13	0,69	0,09	1,19	0,11	0,58	0,06
13,5	0,69	0,09	1,19	0,11	0,58	0,06
14	0,78	0,13	1,27	0,19	0,62	0,03
15	0,86	0,13	1,26	0,12	0,68	0,06
16	0,97	0,18	1,41	0,19	0,68	0,08
17	1,02	0,16	1,47	0,17	0,69	0,07
18	1,09	0,16	1,50	0,16	0,72	0,07
19	1,11	0,20	1,45	0,17	0,76	0,09
Lebensalter MÄ	KMG g/cm	KMG-s	KBR cm	KBR-s	KI g/cm ²	KI-s
2	0,23	--	0,73	--	0,32	--
3	0,41	0,21	1,02	0,28	0,40	0,11
4	0,30	0,06	0,76	0,12	0,39	0,03
5	0,31	0,06	0,77	0,13	0,40	0,01
6	0,42	0,06	1,00	0,22	0,43	0,07
7	0,42	0,06	1,00	0,22	0,43	0,07
8	0,47	0,08	0,96	0,12	0,49	0,04
9	0,50	0,06	1,00	0,09	0,51	0,05
10	0,52	0,08	1,04	0,11	0,49	0,05
11	0,58	0,09	1,10	0,12	0,53	0,05
11,5	0,64	0,08	1,12	0,10	0,57	0,07
12	0,67	0,12	1,17	0,11	0,58	0,06
13	0,67	0,12	1,17	0,11	0,58	0,06
14	0,77	0,15	1,21	0,15	0,63	0,06
15	0,77	0,15	1,21	0,15	0,63	0,06
16	0,87	0,19	1,28	0,14	0,68	0,05
17	0,89	0,09	1,30	0,13	0,69	0,04
18	0,89	0,09	1,30	0,13	0,69	0,04

Tabelle 24 Anzahl und prozentualer Anteil mittl. KH altersbezogen

LA	ges.	KH<-1s		Eng. Ref. Ber.		KH>1s	
JU	n	n	%	n	%	n	%
1-4	10	2	20,0	6	60,0	2	20,0
5-8	36	2	5,6	26	72,2	8	22,2
9-12	48	13	27,1	31	64,6	4	8,3
13-16	23	7	30,4	14	60,9	2	8,7
>16	5	1	20,0	3	60,0	1	20,0
Ges. JU	122	25	20,5	80	65,5	17	13,9
MÄ							
1-4	5	1	20,0	4	80,0	0	0,0
5-8	13	6	46,2	5	38,5	2	15,4
9-12	11	4	36,3	6	54,5	1	9,1
13-16	5	2	40,0	2	40,0	1	20,0
>16	2	0	0,0	2	100,0	0	0,0
Ges. MÄ	36	13	36,1	19	52,8	4	11,1

Tabelle 25 Anzahl, prozentualer Anteil, mittl. Körperhöhe und SDS klein- und hochwüchsiger Kinder, altersbezogen

LA	Körperhöhe <-2s					Körperhöhe >2s						
JU	n	%	MW	±s	SDS	±s	n	%	MW	±s	SDS	±s
1-4	1	10,0	83,0	--	-2,40	--	1	10,0	132	--	4,40	--
5-8	0	--	--	--	--	--	0	--	--	--	--	--
9-12	6	12,5	126,8	2,1	-2,66	0,6	1	2,1	170	--	2,00	--
13-16	1	4,3	146,0	--	-3,13	--	0	--	--	--	--	--
>16	0	--	--	--	--	--	1	20,0	204	--	2,06	--
Ges. JU	8	6,5	123,8	17,9	-2,70	0,5	3	2,5	168,7	36,01	2,99	1,4
MÄ												
1-4	0	--	--	--	--	--	0	--	--	--	--	--
5-8	2	15,4	114	0,0	-2,30	0,0	0	--	--	--	--	--
9-12	0	--	--	--	--	--	0	--	--	--	--	--
13-16	1	20,0	149	--	-2,00	--	0	--	--	--	--	--
>16	0	--	--	--	--	--	0	--	--	--	--	--
Ges. MÄ	3	8,3	125,7	20,2	-2,18	1,2	0	--	--	--	--	--

Tabelle 26 Anzahl, prozentualer Anteil, mittl. KH und SDS klein- und hochwüchsiger Kinder, asthmatypbezogen

Asthmatyp	Körperhöhe <-2s					Körperhöhe >2s						
JU	n	%	MW	±s	SDS	±s	n	%	MW	±s	SDS	±s
EA	7	7,6	129,6	7,5	-2,72	0,49	2	2,2	187	17	2,30	-0,3
MA	1	4,5	83	--	-2,40	--	1	4,5	132	--	4,38	--
IA	0	--	--	--	--	--	0	--	--	--	--	--
MÄ												
EA	1	5,2	149	--	-2,00	--	0	--	--	--	--	--
MA	1	6,7	114	--	-2,00	--	0	--	--	--	--	--
IA	1	50,0	114	--	-2,55	--	0	--	--	--	--	--

8. Thesen

1. Asthmatiker neigen zu Körperhöhenretardierungen, wovon besonders Mädchen (8,3%) und weniger deutlich auch Jungen (6,4%) betroffen sind.
2. Körperhöhenabweichungen der Asthmatiker vom altersbezogenen Normalwert korrelieren signifikant mit entsprechenden Veränderungen des Knochenmineralgehalts ($r\ 0,50;p\ll 0,01$), der Knochenbreite ($r\ 0,28;p\leq 0,01$) und des Knochenindex ($r\ 0,23;p\leq 0,01$). In der Ausprägung der Korrelation von Knochenindex und Körperhöhe unterscheiden sich an Asthma bronchiale erkrankte Jungen und Mädchen signifikant voneinander.
3. Asthmatiker neigen zu Veränderungen des Knochenmineralgehalts. Mädchen neigen zu Retardierungen (8,3% unterhalb $-2s$), Jungen eher zu erhöhten Werten (4,0% oberhalb $+2s$). Der Geschlechtsunterschied ist signifikant.
4. Asthmatiker tendieren zu Abweichungen der Knochenbreite. Auch die Knochenbreite ist bei Mädchen eher retardiert, bei Jungen eher akzeleriert aufgetreten (Mädchen 8,3% unterhalb $-2s$, Jungen 4,8% oberhalb $+2s$).
5. Der Knochenindex ist bei Mädchen auffällig niedrig. 16,7% der Mädchen sind von Retardierungen betroffen, demgegenüber besitzen 3,2% der Jungen akzelerierte Werte. Dieser Geschlechtsunterschied ist signifikant.
6. Die extrinsic Asthmatiker (Jungen wie Mädchen) weisen die niedrigsten mittleren Werte des SDS von KMG, KBR und KI auf. Sie unterscheiden sich deutlich von den nicht atopischen Asthmatikern der intrinsic Gruppe, die unauffällige Werte aufweisen.
7. Die Knochenreifedifferenz ist bei Asthmatikern erhöht. Jungen und Mädchen weisen in 14,5% bzw. 11,1% Werte von mehr als 2 Jahren auf.
8. Knochenreifedifferenzen von mehr als 2 Jahren treten insbesondere bei extrinsic Asthmatikern auf (insgesamt 15,2% der Jungen und 15,8% der Mädchen dieses Astmatyps). In diesen Zahlen enthalten sind die Kinder mit einer Knochenreifedifferenz von mehr als drei Jahren. Derart hohe

Knochenreifedifferenzen sind nur bei Kindern, die an einem Asthma des extrinsic Typs erkrankt sind, aufgetreten (insgesamt bei 7,6% der Jungen und 5,3% der Mädchen). Damit scheint auch die Schwere der Retardierung atopieassoziiert zu sein.

9. Die Veränderungen der Knochenreifung und -mineralisation der Asthmatiker sind unabhängig vom Asthmaschweregrad und der applizierten Kortikoiddosis.
10. Während ein enger Zusammenhang von Knochenreifedifferenz und Knochenmineralgehalt besteht ($r = -0,19, p < 0,05$), ist eine solche Beziehung zur Knochenbreite und zum Knochenindex nicht nachzuweisen.
11. Die Rate pathologischer Werte der Asthmatiker ist beim Knochenalter etwa doppelt so hoch wie bei der Körperhöhe und den Mineralisationsdaten der Mädchen (mit Ausnahme des KI) und differieren völlig bei den Jungen. Die beobachteten Phänomene könnten also nicht unmittelbar voneinander abhängen und Symptome zweier verschiedener Manifestationsformen der Atopie darstellen.
12. Knochenmineralisationsdefizite sind insbesondere bei 9-12 jährigen Mädchen aufgetreten. 5-8 jährige Mädchen sind mit einem hohen Anteil retardierter Knochenindexwerte auffällig. Der Knochenmineralgehalt der Jungen und Mädchen scheint im Gegensatz zum Knochenindex bei über 16 jährigen Probanden keine generelle Normalisierung zu erfahren.
13. Nicht jeder Asthmatiker weist Körperhöhendefizite, Knochenalterretardierungen und Knochenmineralisationsstörungen auf. Der prozentuale Anteil ist jedoch insbesondere bei den Mädchen erhöht. Dieses Phänomen tritt vor allem bei Patienten des extrinsic Asthmatyps beiderlei Geschlechts auf.
14. Die pathophysiologische Genese der beobachteten Veränderungen am Knochen eines Teils der Atopiker ist unklar. Eine wesentliche Rolle kommt hierbei möglicherweise dem PGE 2 sowie hormonellen Dysbalancen zu.

15. Von Bedeutung für künftige therapeutische Ansätze ist die Klärung einer Persistenz pathologischer Knochenmineralisationsparameter im Alter mit der Frage einer möglichen Osteoporoseinzidenzerhöhung sowie die Abklärung hormoneller Dysbalancen und Fehlfunktionen bei allergischen Asthmatikern.

16. Die Rolle des Kortisons als Ursache von Körperhöhen- und Knochenmineralisationsstörungen wird in der Literatur häufig überbewertet und kann nicht als zentrale Ursache der beschriebenen Veränderungen benannt werden.

Lebenslauf

Persönliche Daten	<p>Ansgar Malich geb. 22.11.1970 in Halle Ottogerd-Mühlmann-Str. 18 07743 Jena verheiratet, 1 Kind</p>
Schulausbildung	<p>1977-1984 Besuch der Schule (POS) „Otto Schlag“ 1984-1985 Besuch der Schule (POS) „Hutten“ 1985-1989 Besuch des Gymnasiums (EOS) „August-Hermann-Francke“ (altsprachlicher Zweig)</p>
Armeezeit	<p>1.11.1989- Ableistung des Grundwehrdienstes 1.2.1990</p>
Hochschulstudium	<p>Seit 1990 Humanmedizin in Halle 1992 Physikum 1992-1996 Stipendiat der Konrad-Adenauer-Stiftung 1993 1. Staatsexamen 1995 2. Staatsexamen 1996 Abschluß des Studiums der Humanmedizin</p>
Beruflicher Werdegang	<p>1.10.1996-30.4.1997 Tätigkeit als A.i.P. der Abteilung für Kinderchirurgie des St. Barbara-Krankenhauses Halle 1.5.1997-30.4.1998 Tätigkeit als A.i.P. der Klinik für Allgemeinchirurgie der BG Kliniken Bergmannstrost Halle seit 1.6.1998 Tätigkeit als Assistenzarzt am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena</p>

Danksagung

Für die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit schulde ich sehr vielen Personen Dank.

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Millner bedanken, der mich in die Problematik der Knochenmineralisationsstörungen bei Asthmatikern einführte.

Es ist mir ein besonderes Bedürfnis, Herrn PD Baum für die klinische Anregung zum Thema und seine stets wissenschaftsfördernde, konstruktive und ausdauernde Begleitung meiner Arbeit zu danken. Desweiteren bin ich ihm für seine Hilfestellungen in der Bearbeitung des Themas sehr zu Dank verpflichtet.

Mein Dank gilt ferner Herrn Prof. Kaiser, der mich mit seinem Rat in schwierigen Phasen dieser Arbeit wieder neu motivieren konnte sowie Frau OÄ Fleck, die mir die zeitlichen und organisatorischen Möglichkeiten bot, diese Arbeit zu beenden.

Frau Dr. Lautenschläger vom Institut für medizinische Biometrie möchte ich für ihre Beratung in statistischen Fragen sowie für die Bereitstellung der entsprechenden Computertechnik zur Bearbeitung der Daten besonderen Dank sagen.

Weiterhin möchte ich mich an dieser Stelle ganz herzlich bei den zahlreichen ungenannten Mitarbeitern der Martin-Luther-Universität bedanken, die an der Erfassung der Daten beteiligt waren. Ihnen kommt ein entscheidender Anteil am Gelingen der Arbeit zu.

Natürlich möchte ich in meinen Dank auch die Hauptpersonen, die 160 untersuchten Kinder und Jugendlichen einschließen. Dankend hervorheben möchte ich die beteiligten Eltern für ihr Entgegenkommen und ihr Verständnis.

Jena, den 6.2.1999

Ansgar Malich

Erklärung

Ich erkläre hiermit, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter sowie ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, daß ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Ich erkläre hiermit ferner, daß diese Promotion noch an keiner weiteren Fakultät eingereicht bzw. abgelehnt wurde. Ein früherer Promotionsversuch mit dieser oder einer anderen Dissertation ist nicht erfolgt. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Jena, den 10.2.1999

Ansgar Malich