

Neue spirometrische Referenzwerte für Kinder und Jugendliche in Deutschland unter Berücksichtigung der Größe und nichtlinearer Alterseffekte: Die LUNOKID-Studie

New Spirometric Reference Values for Children and Adolescents in Germany Considering Height and Non-Linear Age Effects: The LUNOKID-Study

Autoren

A. Hüls¹, U. Krämer¹, M. Gappa², C. Müller-Brandes³, G. Seitner-Sorge¹, A. von Berg², A. Schuster⁴, C. Beckmann², S. Illi⁵, M. Wisbauer⁴, D. Berdel²

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

eingereicht 15. 9. 2012
akzeptiert 11. 12. 2012

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1326090>
Pneumologie 2013; 67: 141–149
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ursula Krämer
IUF – Leibniz-Institut für
umweltmedizinische
Forschung, Epidemiologie
Düsseldorf
Aufm Hennekamp 50
40225 Düsseldorf
kraemeru@uni-duesseldorf.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Bewertung der Lungenfunktion anhand von Referenzwerten ist für eine Diagnose von Lungenerkrankungen bei Kindern wichtig. Allerdings entsprechen die derzeit noch häufig verwendeten Werte von Zapletal et al. nicht mehr dem heutigen Entwicklungsstand von Kindern und Jugendlichen. Wir ermittelten neue Referenzwerte für Kinder aus Deutschland und geben sie gemeinsam mit ihren unteren Normwertgrenzen für ein dichtes Netz möglicher Alters- und Größenwerte an.

Material und Methoden: 4–18-jährige Kinder aus 3 Regionen in Deutschland wurden unter Feldbedingungen untersucht. 1943 Kinder waren gesund und hatten eine visuell akzeptable und internationalen Standards genügende Lungenfunktion. Wir benutzten das Regressionsmodell LMS, das von Stanojevic und Quanjer in diesem Zusammenhang eingeführt wurde.

Ergebnisse: Die in LUNOKID gemessenen Lungenfunktionswerte unterscheiden sich signifikant von den nach Zapletal et al. erwarteten Werten. Die Lungenfunktion hängt nicht nur von der Größe, sondern in nichtlinearer Weise auch vom Alter des Kindes ab, der Variationskoeffizient ist altersunabhängig.

Schlussfolgerungen: Um Fehldiagnosen zu vermeiden, sollten die Referenzwerte von Zapletal et al. nicht mehr verwendet werden. Die nicht-lineare Altersabhängigkeit entspricht den kürzlich von Stanojevic und Quanjer vorgelegten Ergebnissen.

Einleitung

Die Prüfung der Lungenfunktion ist auch bei Kindern und Jugendlichen ein wichtiger Bestandteil zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung von Atemwegserkrankungen [1]. Bei der klinischen Bewertung der Lungenfunktion ist die Qualität der ver-

Abstract

Background: Comparing children's lung function with reference values is important for diagnosing respiratory diseases. The values by Zapletal et al., commonly used nowadays, are not appropriate for the current stage of children's development. We have now developed new reference values and a lower limit of normal (LLN) for children in Germany, divided into small-range age and height categories.

Material and Methods: We examined 4- to 18-year-old children in 3 German communities under field conditions. 1943 children were healthy and had a visually acceptable lung function which also fulfilled international quality criteria. We used the regression model LMS, which was introduced by Stanojevic and Quanjer in this context.

Results: There were significant differences between the measured lung function and the predicted values according to Zapletal et al. The lung function did not only depend on the child's height, but also in a non-linear way on the age. The variation coefficient did not depend on age.

Conclusions: To avoid diagnostic errors, the currently often used reference values according to Zapletal et al. should no longer be used. The non-linear dependence on age corresponds to the recently published results by Stanojevic and Quanjer.

wendeten spirometrischen Referenzwerte entscheidend [2,3]. Geeignete Referenzwerte fehlen für Kinder und Jugendliche, vor allem für unter Sechsjährige, was die klinische Anwendung der Lungenfunktionsprüfung in dieser Altersgruppe zusätzlich erschwert [1]. Die bisher meist bei Kindern verwendeten spirometrischen Referenz-

werte stammen aus den 1970er, 1980er und 1990er Jahren und berücksichtigen nicht die Veränderungen des Körperbaus und der Entwicklung von Kindern in den letzten Jahrzehnten [4]. Außerdem basieren die zumeist verwendeten Referenzwerte nach Zapletal et al. [5] auf einem linearen Regressionsmodell, das lediglich die Größe, aber nicht das Alter des Kindes berücksichtigt. Vor allem während der Pubertät besteht jedoch kein linearer Zusammenhang zwischen der Größe und der Lungenfunktion des Kindes [6].

Daher wollen wir mittels der LUNOKID (Lungenfunktionsnormalwerte bei Kindern und Jugendlichen aus Deutschland)-Studie neue, spezifische Referenzwerte für die Beurteilung der Lungenfunktion von Kindern in Deutschland etablieren, die den aktuellen Entwicklungsprozess der Kinder berücksichtigen.

Im Rahmen der LUNOKID-Studie wurden multizentrisch Messungen der Lungenfunktion bei gesunden 4–18-jährigen europäischen oder türkischen Kindern in Deutschland unter Feldbedingungen durchgeführt. Als Basis für die Entwicklung von Referenzwerten wird ein neues, bisher in Deutschland jedoch noch nicht etabliertes Regressionsmodell verwendet, wie es von Stanojevic et al. [1] bzw. Quanjer et al. [7] in diesem Zusammenhang eingeführt wurde. Dieses berücksichtigt zur Berechnung von Referenzwerten und unteren Normwertgrenzen (englisch LLN: lower limit of normal) nicht nur die Körpergröße, sondern zusätzlich nichtlineare Alterseffekte.

Ziele der hier vorgelegten Auswertung waren:

- ▶ zu überprüfen, ob die von uns neu unter Verwendung von Optimalitätskriterien gefundenen Regressionsmodelle in Form und Art mit den Regressionsmodellen von Stanojevic et al. [1] bzw. Quanjer et al. [7] übereinstimmen.
- ▶ die spirometrischen Referenzwerte von FEV₁, FVC, FEV_{0,75} und FEV₁/FVC für 4–18-jährige Kinder und Jugendliche in Deutschland in anwenderfreundlicher tabellarischer Form anzubieten.
- ▶ die Bedeutung der zusätzlichen Berücksichtigung des Alters zu untersuchen und Abweichungen von den Referenzwerten von Zapletal et al. [5] zu quantifizieren. Damit soll untersucht werden, wie stark sich die Lungenfunktion der Kinder seit den 80er Jahren verändert hat.

Material und Methoden

Studiendesign und Studienpopulation

Bei der LUNOKID-Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie, in der die Lungenfunktion von gesunden 4–18-jährigen europäischen und türkischen Kindern aus Deutschland untersucht wurde. Um in die Studienpopulation aufgenommen zu werden, musste mindestens ein Elternteil des Kindes europäisch oder türkisch sein. Die Lungenfunktionsprüfungen erfolgten in den deutschen Städten Wesel, Düsseldorf und Hannover.

Die Untersuchungsreihe begann in Wesel mit einer 14-tägigen Pilotphase im Juni 2007, in der 80 Kinder untersucht wurden. Die Hauptphase wurde im August 2007 gestartet und im Juni 2009 beendet. Im Einzelnen ergaben sich pro Studienzentrum folgende Untersuchungszeiträume:

- ▶ Wesel: August 2007 bis Juni 2009
- ▶ Hannover: Oktober 2007 bis Februar 2009
- ▶ Düsseldorf: April 2008 bis März 2009

Um eine möglichst repräsentative Stichprobe zu erhalten, wurden nach Alter geschichtete randomisierte Stichproben aus allen

Schulklassen und Kindergartengruppen der Städte Düsseldorf und Hannover sowie des Kreises Wesel gezogen.

Die Messung der Lungenfunktion erfolgte bei allen Kindern der ausgewählten Klassen und Kindergartengruppen, deren Eltern nach schriftlicher Information einer Teilnahme an der Studie zugestimmt hatten und bei denen der Fragebogen zur Gesundheit des Kindes ausgefüllt wurde. Von den Kindern, für deren Teilnahme die schriftliche Einverständniserklärung der Eltern vorlag, die sich aber nicht beteiligt haben, wurde der Grund für die Nichtteilnahme (Verweigerung, Krankheit am Untersuchungstag, Umzug) über den Klassenleiter erfragt. Beide Dokumente wurden vom Klassen-/Kindergartenleiter für die Eltern ausgegeben und vom Kind zur Untersuchung mitgebracht. Jedes Kind einer mitwirkenden Schulklasse/Kindergartengruppe konnte an der Messung teilnehmen, unabhängig von Herkunft, Ethnie oder Ernährungsstatus.

Das jeweilige Studienteam bestand aus zwei zertifizierten Untersucherinnen. Die Untersuchung erfolgte nach festgelegten „Standard Operation Procedures“ (SOPs). Am Tag der Untersuchung wurden der Gesundheitszustand des Kindes innerhalb der letzten 6 Wochen sowie die Einnahme von Medikamenten und nitratreicher Kost am Tag der Untersuchung erfragt. Die Messung von Größe und Gewicht erfolgte durch ein transportables Stadiometer bzw. durch eine geeichte Waage. Die Kinder blieben dabei bekleidet, allerdings ohne schwere Kleidung oder Schuhe.

Für die Entwicklung neuer Referenzwerte wurden die Kinder ausgeschlossen, auf die folgende Kriterien zutrafen:

- ▶ akute Atemwegsinfektion der oberen Luftwege (Schnupfen, Angina, Otitis) und/oder Infektion der unteren Atemwege (Bronchitis) innerhalb der letzten 6 Wochen
- ▶ Fieber
- ▶ aus dem Fragebogen ersichtliche Grunderkrankungen, die die Messergebnisse beeinflussen könnten, insbesondere Asthma und/oder obstruktive, asthmoide, spastische Bronchitis
- ▶ Frühgeborene (Entbindung vor der 37. Schwangerschaftswoche)
- ▶ chronisch krank
- ▶ Raucher(in)

Die Kinder, auf die diese Ausschlusskriterien nicht zutrafen, galten für diese Studie als „gesund“ [4].

Zur Überprüfung der visuellen Akzeptanz wurden sämtliche Spirometrie-Kurven (Fluss/Volumen, Fluss/Zeit) zentral einer externen Qualitätskontrolle unterzogen. Dabei wurde eine Messung als visuell akzeptabel eingestuft, wenn die Fluss/Volumen-Kurve einen raschen Anstieg zu einem eindeutigen Peak Flow zeigte und eine vollständige Expiration ohne Artefakte zu sehen war [3].

Die Ausatemzeit (forced expiratory time, FET) wurde nicht als Qualitätskriterium verwendet. Die Kinder sollten lediglich wenigstens eine Sekunde ausgeatmet haben (siehe auch die kritische Diskussion über FET in Quanjer et al. [7]).

Lungenfunktionsmessung

Die Lungenfunktion wurde mittels Spirometer (Handgerät EasyOne® der Firma ndd Medizintechnik (Zürich, Schweiz)) geprüft, während die Kinder und Jugendlichen in aufrechter Position auf einem Stuhl saßen. Beide Füße standen sicher auf dem Boden oder auf einem Hocker. Es wurden bei der Lungenfunktionsmessung Nasenklemmen verwendet. Nach Erklärung und Demonstration des Manövers wurden die Probanden entsprechend der ERS/ATS-Kriterien [2] gebeten, erst ruhig ein- und aus-

zuatmen, dann einen maximal tiefen Atemzug zu nehmen, um anschließend so stark und so lange wie möglich auszuatmen. Begleitend wurden sie von einer der beiden Untersucherinnen intensiv angespornt, um die bestmöglichen Ergebnisse zu erreichen. Gemessen wurden unter anderem die folgenden Lungenfunktionsparameter:

- ▶ Forciertes Expirationsvolumen in 0.5/0.75/1 Sekunde(n) (FEV_{0.5}, FEV_{0.75}, FEV₁)
- ▶ Forcierte Vitalkapazität (FVC)
- ▶ Peak Flow (PEF)
- ▶ Zurückextrapoliertes Volumen (BEV)
- ▶ Forcierte Expirationszeit (FET)

Sämtliche Spirometrie-Kurven (Fluss/Volumen, Fluss/Zeit) wurden zentral einer externen Qualitätskontrolle durch visuelle Inspektion unterzogen. Ziel waren mindestens 3 visuell akzeptable Lungenfunktionen bei maximal 9 Versuchen. Alle Versuche wurden anonymisiert gespeichert.

Nur die technisch einwandfreien Messungen wurden auf Reproduzierbarkeit überprüft und gingen in die weitere Auswertung ein. Die Reproduzierbarkeit ist bei Kindern unter 6 Jahren (und älteren Kindern mit einem FVC unter 1.0 L) gewährleistet, wenn sich der zweitgrößte Wert des FVC (bzw. des FEV₁) um weniger als 0.100 Liter oder um weniger als 10% von dem größten Wert des FVC (bzw. FEV₁) unterscheidet [3]. Bei älteren Kindern und Erwachsenen ist die Reproduzierbarkeit gewährleistet, wenn der Unterschied zwischen den zwei größten Werten des FVC (bzw. des FEV₁) höchstens 0.150 Liter beträgt [2].

Als beste Kurve wurde die Kurve mit der höchsten Summe aus FEV_{0.5} oder FEV₁ und FVC definiert.

Bei der Entwicklung der neuen Referenzwerte wurden Kinder berücksichtigt, deren Lungenfunktionsmessung folgende Kriterien erfüllt:

- ▶ FET mindestens 1 Sekunde
- ▶ visuelle Akzeptanz
- ▶ Reproduzierbarkeit [3]
- ▶ BEV höchstens 80 ml oder höchstens 12.5% des FVC bei unter Sechsjährigen, sonst BEV höchstens 150 ml oder 5% des FVC [3]

Statistische Methoden

Getrennt nach Geschlecht soll für die Lungenfunktionsparameter FEV₁, FVC, FEV₁/FVC und FEV_{0.75} jeweils ein passendes Regressionsmodell ermittelt und angepasst werden, mit dem neue Referenzwerte berechnet werden können.

Die Umsetzung erfolgt mit der Statistik-Software R [8] und dem R-Paket *gamlss* [9].

Verwendet wird das „Generalisierte additive Modell für Lage, Variation und Form“ (GAMLSS). GAMLSS ist ein statistisches semi-parametrisches Regressionsmodell für eine univariate Zielvariable. Die Zielvariable darf bei diesem Modell aus einer großen Auswahl von Verteilungen stammen, in denen sowohl die Lage und die Variation als auch die Schiefe und die Kurtosis berücksichtigt werden können. Eine Übersicht über die möglichen Verteilungen ist in R. Rigby und D. Stasinopoulos, „Generalized additive models for location, scale and shape“ [9] zu finden. Es werden sowohl stetige als auch diskrete Verteilungen zugelassen [9]. Die einfachste Verteilung ist dabei die Normalverteilung, die nur Parameter für die Lage und die Variation enthält. Weitere Verteilungen sind die Box-Cox-Cole-Green (BCCG) Verteilung, die zudem die Schiefe berücksichtigt und die Box-Cox-Power Exponentialverteilung, in der sowohl die Schiefe als auch die Kurtosis modelliert werden können [10].

Da bei der BCCG Verteilung sowohl die Schiefe (Lambda, L) als auch der Median (Mu, M) und der Variationskoeffizient (Sigma, S) in Abhängigkeit von den Einflussvariablen modelliert werden können, wird dieses Modell auch LMS genannt [1]. Der Variationskoeffizient ist definiert als

$$S = 100 \times \frac{STD}{Median}$$

wobei STD die Standardabweichung bezeichnet.

Die Verteilung der Zielvariablen Y ist durch die Parameter Lambda (L), Mu (M) und Sigma (S) so definiert, dass die transformierte Zielvariable

$$z = \frac{\left(\frac{Y}{M}\right)^L - 1}{L \times S}$$

ein approximativ standardnormalverteilter z-Score ist.

Da bei unserer Untersuchung angenommen werden kann, dass keine Kurtosis vorliegt, wird, wie in Stanojevic et al. [1] und in Qanjer et al. [7], die BCCG Verteilung gewählt.

Die Parameter Mu, Lambda und Sigma werden abhängig von Größe und Alter des Kindes modelliert.

Der Median ergibt sich in diesem Modell als

$$M = \exp(a + b \times \ln(\text{Größe}) + c \times (\text{Alter})^p + s),$$

der Variationskoeffizient als

$$S = \exp(d + e \times (\text{Alter})^p + t)$$

und die Schiefe ist durch $L = h$ gegeben.

Die Koeffizienten a, b, c, d, e und h werden im Modell geschätzt. Die sogenannten Spline Parameter s und t können aus den geschätzten Koeffizienten für jedes Alter berechnet werden.

Die Anpassung des Modells wird anhand des Schwarz-Bayes-Kriteriums (SBC) vorgenommen [10]. Das SBC ist definiert als $SBC = -2LL + df \times \ln(n)$,

wobei LL die Log-Likelihood, n die Stichprobengröße und df die absolute Anzahl der Freiheitsgrade im Modell bezeichnet.

Die Modellwahl erfolgt schrittweise nach folgendem Schema:

1. Modellierung von Mu (M) in Abhängigkeit von Größe und Alter. Es werden die Freiheitsgrade der Spline Kurve für die Altersabhängigkeit gewählt. Aufgestellt werden die Modelle für 1–5 Freiheitsgrade. Ergibt sich ein minimaler SBC-Wert für 5 Freiheitsgrade, wird zusätzlich ein Modell mit 6 oder mehr Freiheitsgraden aufgestellt. Für alle Modelle wird der SBC-Wert berechnet und das Modell mit dem kleinsten SBC-Wert ausgewählt.
2. Modellierung von Sigma (S) in Abhängigkeit vom Alter. Aufgestellt werden Modelle für 1–3 Freiheitsgrade und ein Modell für Sigma als festen Faktor 0.1. Ergibt sich ein minimaler SBC-Wert für 3 Freiheitsgrade, wird zusätzlich ein Modell mit 4 oder mehr Freiheitsgraden aufgestellt. Für alle Modelle wird der SBC-Wert berechnet, und diese werden mit dem besten Modell aus Schritt 1 verglichen.
3. Modellierung von Lambda (L). Es wird ein Modell aufgestellt, bei dem Lambda als 0.5 gewählt wird. Der SBC-Wert von diesem Modell wird mit dem SBC-Wert des besten Modells aus Schritt 2 verglichen. Das Modell mit dem kleinsten SBC-Wert ist das nach dem SBC optimierte Modell.

Gewählt wird folglich das Modell, das von allen Modellen aus den 3 Schritten zu dem kleinsten SBC-Wert führt.

Wichtig für die Diagnose von Atemwegserkrankungen ist neben dem Median, der den Wert angibt, den ein Kind durchschnittlich erreichen sollte, auch das untere 5%-Quantil, das hier als „Lower Limit of Normal“ (LLN) bezeichnet wird.

Tab. 1 Auswahl der Untersuchungspopulation (hierarchisch angeordnet).

N	% bezogen auf Studienpopulation	
9419		Fragebögen verteilt
5427		Fragebögen ausgefüllt
3133	100%	„gesunde“, europäische oder türkische Kinder von 4 bis einschließlich 18 Jahren
3133	100%	FET mindestens 1 s
2262	72.20%	Messung visuell akzeptabel
1943	62.02%	ATS Kriterien (Reproduzierbarkeit und BEV) erfüllt

Der LLN kann aus M, S und L und wie folgt berechnet werden:

$$LLN = M \times (-1.645 \times S + 1)^L$$

Weitere Informationen über den Umgang mit dem R-Paket *gamlss* finden sich in Quanjer et al., „GAMLSS in action“ [11].

Die Untersuchung, ob die Regressionsmodelle von Zapletal et al. [5] zur Beurteilung der Lungenfunktion der Kinder und Jugendlichen aus LUNOKID geeignet sind, erfolgt anhand eines Vergleichs der Verteilungen der in LUNOKID gemessenen FEV₁ und FVC mit den Werten, die nach Zapletal et al. [5] zu erwarten wären.

Dafür wird die relative Differenz der geometrischen Mittelwerte in den verschiedenen Altersgruppen, bezogen auf die Werte aus LUNOKID, berechnet. Bei einer relativen Differenz von mindestens 5% sprechen wir von einem relevanten Unterschied.

Außerdem wird ein zweiseitiger Wilcoxon-Rangsummen-Test zur Untersuchung der statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Verteilungen durchgeführt. Verglichen wird die Verteilung von den gemessenen FEV₁ (bzw. FVC) aus LUNOKID und die Verteilung von den FEV₁ (bzw. FVC), die die LUNOKID-Kinder nach Zapletal et al. haben sollten. Die Nullhypothese lautet Gleichheit der Verteilungen und getestet wird zum Niveau 5%.

Ergebnisse

Verteilung der Studienpopulation

Es wurden insgesamt 9419 Fragebögen verteilt, von denen 5427 ausgefüllt wurden.

Insgesamt war bei 3133 „gesunden“ europäischen oder türkischen Kindern im Alter von 4 bis 18 Jahren sowohl der Fragebogen als auch die Lungenfunktionsmessung vorhanden.

Von 62% dieser Studienpopulation konnte die Lungenfunktion für die Entwicklung neuer Referenzwerte verwendet werden (● **Tab. 1**). Diese Kinder hatten eine visuell akzeptable und zusätzlich den ATS Kriterien genügende Lungenfunktion.

In ● **Tab. 2** sind die Verteilung der Studienpopulation hinsichtlich verschiedener möglicher Einflussgrößen und die Verteilung der betrachteten Lungenfunktionsparameter dargestellt. Die Kriterien werden dabei alters- und geschlechtsspezifisch betrachtet. Bei den Lungenfunktionsparametern wird das geometrische Mittel berechnet, da die Werte logarithmisch normalverteilt sind und logarithmiert ins Modell eingehen.

Das neue Regressionsmodell und die daraus berechneten Referenzwerte

Um ein neues, spezifisches Regressionsmodell im Rahmen der LUNOKID-Studie zu entwickeln, wurde schrittweise nach dem LMS gesucht, das den SBC-Wert minimiert. Das nach dem SBC optimierte Regressionsmodell enthält bezüglich aller untersuchten

Tab. 2 Verteilung der Stichprobe hinsichtlich verschiedener möglicher Einflussgrößen und die Verteilung der betrachteten Lungenfunktionsparameter (n = 1943). Das Intervall [x,y] bezeichnet das Intervall von (einschließlich) x bis (ausschließlich) y.

Kriterien	Jungen (n=904)	Mädchen (n=1039)
Alter in Jahren; Anzahl (%)		
[4,6) Jahre	148 (16.4)	142 (13.7)
[6,10) Jahre	271 (30.0)	297 (28.6)
[10,15) Jahre	322 (35.6)	336 (32.3)
[15,19) Jahre	163 (18.03)	264 (25.4)
Größe in cm; Mittelwert (STD)		
[4,6) Jahre	112 (5.5)	111 (5.4)
[6,10) Jahre	131 (9.2)	130 (8.9)
[10,15) Jahre	157 (11.6)	154 (10.0)
[15,19) Jahre	177 (7.6)	166 (6.2)
Gewicht in kg; Mittelwert (STD)		
[4,6) Jahre	20.2 (3.2)	19.8 (3.1)
[6,10) Jahre	29.5 (6.9)	29.0 (6.8)
[10,15) Jahre	49.7 (14.5)	48.3 (11.9)
[15,19) Jahre	72.3 (14.2)	62.7 (10.9)
BMI; Mittelwert (STD)		
[4,6) Jahre	16.1 (1.7)	16.0 (1.6)
[6,10) Jahre	17.0 (2.2)	16.9 (2.5)
[10,15) Jahre	19.9 (3.8)	20.0 (3.5)
[15,19) Jahre	23.1 (4.2)	22.6 (3.4)
Studienzentrum, Anzahl (%)		
Wesel	461 (51.0)	561 (54.0)
Hannover	303 (33.5)	334 (32.1)
Düsseldorf	140 (15.5)	144 (13.9)
Mutter hat in der Schwangerschaft geraucht; Anzahl (%)		
ja	141 (15.6)	183 (17.6)
nein	763 (84.4)	855 (82.4)
FEV ₁ in Liter; Geometrisches Mittel (STD)		
[4,6) Jahre	1.13 (0.16)	1.06 (0.17)
[6,10) Jahre	1.66 (0.34)	1.57 (0.27)
[10,15) Jahre	2.62 (0.65)	2.54 (0.54)
[15,19) Jahre	4.11 (0.59)	3.27 (0.39)
FVC in Liter; Geometrisches Mittel (STD)		
[4,6) Jahre	1.25 (0.20)	1.18 (0.20)
[6,10) Jahre	1.94 (0.43)	1.80 (0.32)
[10,15) Jahre	3.10 (0.77)	2.91 (0.60)
[15,19) Jahre	4.82 (0.73)	3.75 (0.47)
FEV ₁ /FVC in Liter; Geometrisches Mittel (STD)		
[4,6) Jahre	0.90 (0.20)	0.90 (0.20)
[6,10) Jahre	0.85 (0.43)	0.87 (0.32)
[10,15) Jahre	0.84 (0.77)	0.87 (0.60)
[15,19) Jahre	0.85 (0.73)	0.87 (0.47)
FEV _{0.75} in Liter; Geometrisches Mittel (STD)		
[4,6) Jahre	1.04 (0.15)	0.99 (0.16)
[6,10) Jahre	1.51 (0.31)	1.45 (0.25)
[10,15) Jahre	2.38 (0.57)	2.32 (0.49)
[15,19) Jahre	3.61 (0.54)	2.98 (0.38)

Lungenfunktionsparameter einen festen Variationskoeffizienten S. Damit ist S unabhängig von Alter und Größe.

Dieses Ergebnis führt zu einer Vereinfachung des Regressionsmodells im Vergleich zu dem von Stanojevic et al. [1] und Quanjer et al [7]. Somit ergeben sich für FEV₁, FVC, FEV₁/FVC und FEV_{0.75} für den Median (M), den Variationskoeffizienten (S) und die Schiefe (L) folgende Formeln:

$$M = \exp(a + b \times \ln(\text{Größe}) + c \times (\text{Alter})^p + s)$$

$$S = d$$

$$L = h$$

Tab. 3a Übersicht über die geschätzten Koeffizienten aus dem neuen Regressionsmodell im Vergleich mit dem Modell aus Stanojevic et al. und dem Modell von Zapletal [5].

Mädchen		Modell	a	b	c	p	d	e	h
FEV₁									
Stanojevic	LMS		-10.2793	2.1987	0.0341	0.25	-1.8473	-0.0816	1.0000
Zapletal	lineares Modell		-2.6056	2.7413	0.0000	0.00	0.1000	0.0000	0.0000
neues Modell	LMS		-9.8107	2.0723	0.0242	0.25	0.1000	0.0000	1.2504
FEV₁/FVC									
Stanojevic	LMS		0.4998	-0.0794	-0.1186	0.25	-3.3947	0.3267	4.0880
neues Modell	LMS		0.4906	-0.1300	0.0026	0.25	-2.8376	0.0000	2.3578
FVC									
Stanojevic	LMS		-11.0342	2.3341	0.1453	0.25	-1.7676	-0.1231	1.0000
Zapletal	lineares Modell		-2.7040	2.8181	0.0000	0.00	0.1000	0.0000	0.0000
neues Modell	LMS		-10.4663	2.2377	0.0210	0.25	0.1000	0.0000	0.5000
FEV_{0.75}									
Stanojevic	LMS		-10.1576	2.1386	0.0214	1.00	-1.8781	-0.0248	1.0000
neues Modell	LMS		-9.6452	2.0204	0.0253	1.00	0.1000	0.0000	1.3156

Tab. 3b Übersicht über die geschätzten Koeffizienten aus dem neuen Regressionsmodell im Vergleich mit dem Modell aus Stanojevic et al. und dem Modell von Zapletal [5].

Jungen		Modell	a	b	c	p	d	e	h
FEV₁									
Stanojevic	LMS		-11.1048	2.3395	0.1489	0.25	-1.8009	-0.1249	1.0000
Zapletal	lineares Modell		-2.8652	2.8729	0.0000	0.00	0.1000	0.0000	0.0000
neues Modell	LMS		-10.5595	2.2382	0.0207	0.25	0.1000	0.0000	0.7047
FEV₁/FVC									
Stanojevic	LMS		0.3138	-0.0332	-0.1504	0.25	-3.3908	0.3697	4.0480
neues Modell	LMS		1.0002	-0.2417	0.0050	0.25	-2.8171	0.0000	2.5856
FVC									
Stanojevic	LMS		-11.6897	2.4365	0.2796	0.25	-1.5854	-0.2471	1.0000
Zapletal	lineares Modell		-2.9236	2.9360	0.0000	0.00	0.1000	0.0000	0.0000
neues Modell	LMS		-11.7155	2.5165	0.0138	0.25	0.1000	0.0000	0.5000
FEV_{0.75}									
Stanojevic	LMS		-9.6034	2.0222	0.0268	1.00	-2.0319	-0.0088	1.0000
neues Modell	LMS		-9.9440	2.0934	0.0215	1.00	0.1000	0.0000	0.8791

Bei der Modellierung von FEV₁, FVC und FEV_{0.75} beträgt der Variationskoeffizient im neuen Modell S=d=0.1, also 10%.

Die Parameter a, b, c, p, d und h können [Tab. 3a](#) und [Tab. 3b](#) entnommen werden. Diese Tabellen enthalten außerdem die geschätzten Koeffizienten der Regressionsmodelle von Stanojevic et al. [1] und Zapletal et al. [5]. Der Parameter s kann in Abhängigkeit vom Alter in [Tabelle S1](#) im Internet abgelesen werden.

Somit ergeben sich beim FEV₁ für ein Mädchen im Alter von 7 Jahren und 6 Monaten mit einer Größe von 1.10m und einem gemessenen FEV₁ von 1.06 Litern folgende Werte für den Median (M), den Variationskoeffizienten (S) und die Schiefe (L):

$$M = \exp(-9.81065 + 2.07234 \times \ln(110) + 0.02416 \times (7.5)^{0.25} + 0.12764) = 1.102924$$

$$S = 0.1$$

$$L = 1.25038$$

Mit diesen Größen kann der z-Score, wie im Methodenteil beschrieben, berechnet werden:

$$z = \frac{\left(\frac{Y}{M}\right)^L - 1}{L \times S} = \frac{\left(\frac{1.06}{1.102924}\right)^{1.25038} - 1}{1.25038 \times 0.1} = -0.3872687$$

Für die klinische Anwendung können in den [Tabellen S2](#) im Internet nach dem Alter und der Größe des Kindes der mediane Sollwert der verschiedenen Lungenfunktionsparameter und der LLN direkt abgelesen werden.

Die Referenzwerte liegen für die Lungenfunktionsparameter FEV₁, FVC, FEV₁/FVC und FEV_{0.75} getrennt nach Geschlecht vor. Die Körpergröße ist dabei in Schritten von 1 cm angegeben und das Alter in 1 Jahresschritten.

Für ein Mädchen im Alter von 7 Jahren und 6 Monaten mit einer Größe von 1.10m kann somit in der Zeile „7 Jahre“ und der Spalte „110 cm“ der entsprechende Referenzwert abgelesen werden. Der LLN des FEV₁ beträgt in diesem Fall 0.8809 Liter und der mediane Sollwert, wie oben berechnet, 1.1029 Liter.

Durch die Verwendung ganzer Jahre wird, bezogen auf die exakte Berechnung der Referenzwerte, ein Fehler von maximal 2.8% gemacht. Um diesen Fehler zu minimieren, kann linear interpoliert werden oder die exakte Berechnung mit der obigen Regressionsformel vorgenommen werden. Dies ist vor allem bei Kindern sinnvoll, die gerade ein neues Lebensjahr erreicht haben oder bald ein neues Lebensjahr erreichen werden. Grund dafür ist, dass zum Beispiel zur Berechnung der Referenzwerte für ein

Kind im Alter zwischen 14.00 bis 14.99 Jahren das Alter 14.5 Jahre verwendet wurde.

Vergleich mit dem linearen Regressionsmodell von Zapletal et al.

Im Folgenden wird das neu entwickelte Regressionsmodell mit dem Regressionsmodell von Zapletal et al. [5] verglichen.

Der Vergleich erfolgt anhand der Lungenfunktionsparameter FEV₁ und FVC für beide Geschlechter getrennt.

Anhand des linearen Regressionsmodells von Zapletal et al. [5] ergeben sich für den Median und den Variationskoeffizienten folgende Formeln:

$$M = \frac{10^{a+b \times \log_{10}(\text{Größe})}}{1000}$$

S=d

Die Parameter a, b und d können in [Tab. 3a](#) und [Tab. 3b](#) abgelesen werden.

Die Lungenfunktion wird bei Zapletal et al. nur in Abhängigkeit der Größe modelliert. Das Alter wird nicht berücksichtigt (c=0).

Die Grafiken in [Abb. 1](#) und [Abb. 2](#) zeigen die Regressionskurve nach Zapletal et al. und das Regressionsmodell, das im Rahmen der LUNOKID-Studie entwickelt wurde, für die Lungenfunktionsparameter FEV₁ und FVC getrennt nach Geschlecht. Auf der y-Achse ist der mediane Sollwert (100%) nach Zapletal et al. für FEV₁ bzw. FVC abgetragen und auf der x-Achse das Alter in Jahren.

Der Sollwert ist der Wert, den ein Kind in dem jeweiligen Alter nach Zapletal et al. durchschnittlich erreichen sollte. Zudem ist der LLN in den Grafiken dargestellt. Dieser ist wichtig bei der Diagnose von Atemwegserkrankungen. Ein Lungenvolumen unter dem LLN ist ein Anzeichen für Atemwegserkrankungen. Da die abgetragenen Werte für die mediane Größe der betrachteten Kinder adjustiert sind, ergeben sich bei Zapletal et al. ein über das Alter konstanter Median und LLN. Bei dem neuen Regressionsmodell ist hingegen die Altersabhängigkeit zu erkennen.

Zur Überprüfung, ob die Unterschiede zwischen den Verteilungen relevant sind, werden die in LUNOKID gemessenen FEV₁ und FVC mit den Werten verglichen, die nach Zapletal et al. zu erwarten wären ([Tab. 4](#)).

Bei den Jungen ist in der Pubertät eine wesentlich schlechtere Lungenfunktion zu erkennen, als nach Zapletal et al. zu erwarten wäre ([Abb. 1](#)). Dieser Unterschied beträgt bei den 10- bis 15-jährigen Jungen beim FEV₁ 4.9% und beim FVC sogar 5.9%. Die Differenz ist somit beim FVC relevant und statistisch signifikant.

Bei den 4- bis 9- und bei den 15- bis 19-jährigen Jungen liegt die Lungenfunktion, die in LUNOKID gemessen wurde, beim FEV₁ und FVC deutlich über den Werten, die nach Zapletal et al. zu erwarten wären. Beim FEV₁ ist dieser Unterschied bei den 4- bis 6- und bei den 15- bis 19-jährigen relevant und statistisch signifikant. Beim FVC ist der Unterschied nicht relevant.

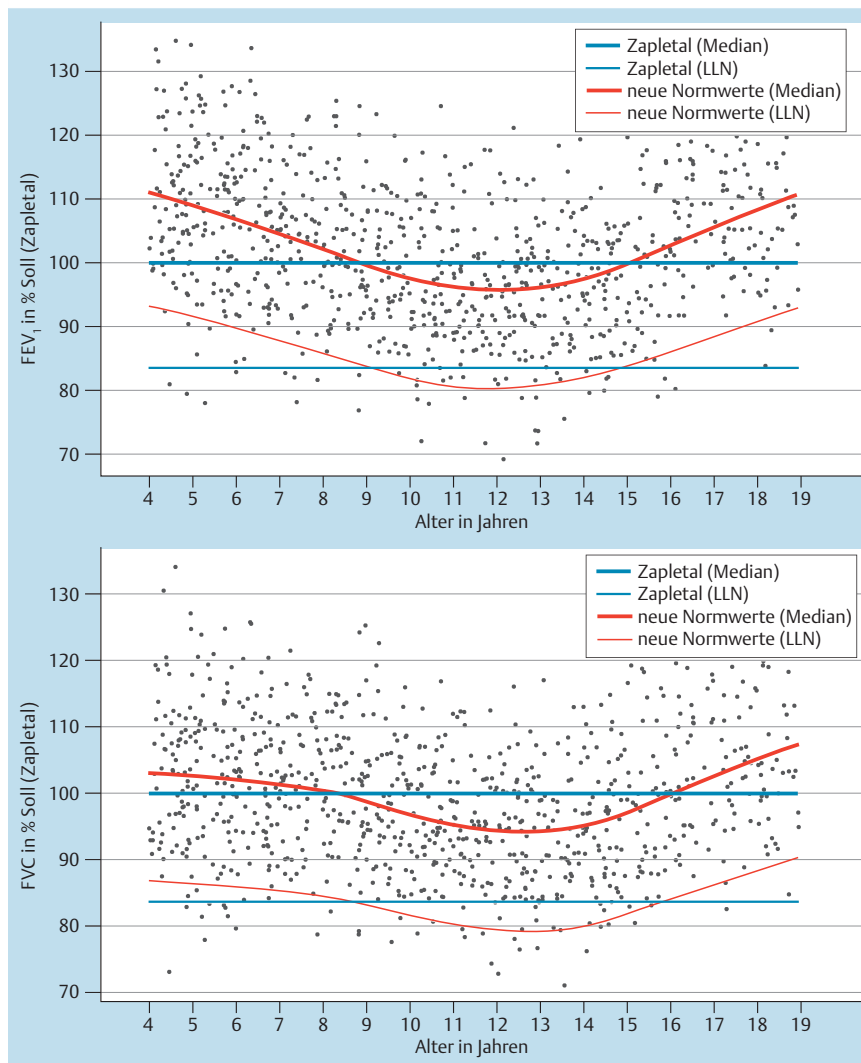


Abb. 1 FEV₁ und FVC bei Jungen in % der nach Zapletal et al. [5] erwarteten Werte.

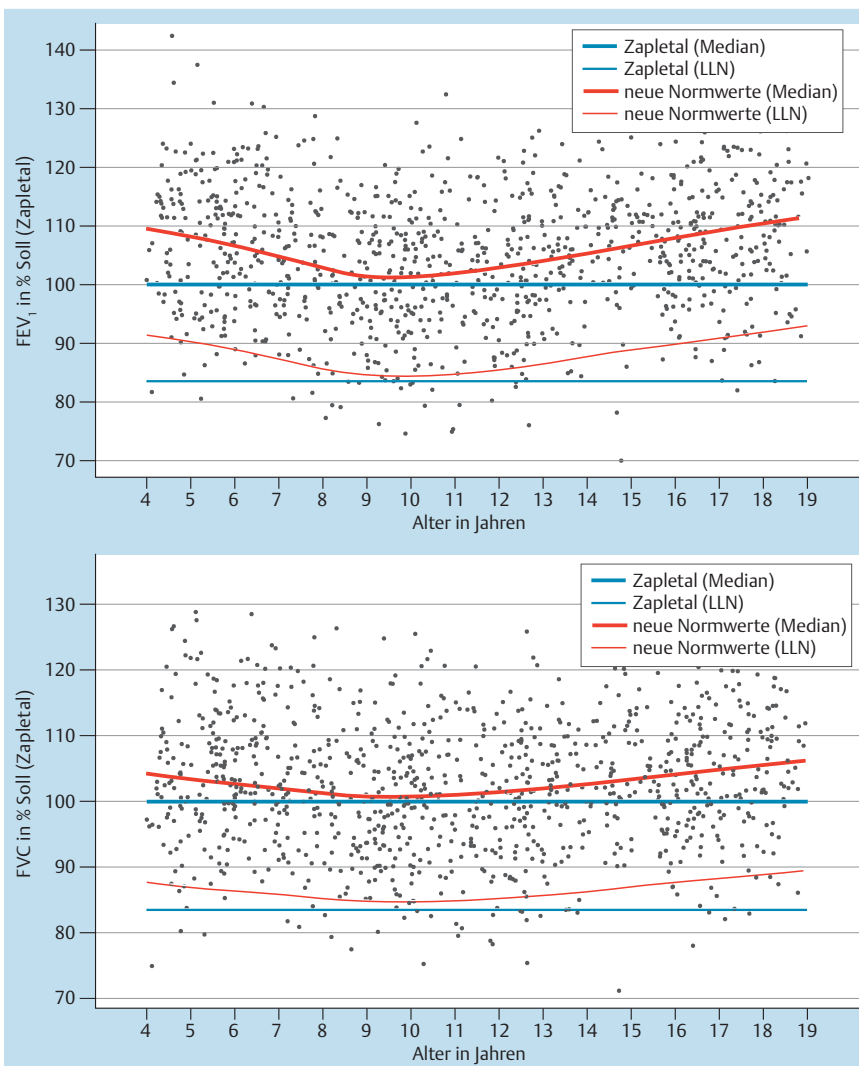


Abb. 2 FEV₁ und FVC bei Mädchen in % der nach Zapletal et al. [5] erwarteten Werte.

Tab. 4 Untersuchung der Unterschiede zwischen den in LUNOKID gemessenen FEV₁ (bzw. FVC) und den nach Zapletal erwarteten Werten ($X_{LUNOKID} - X_{Zapletal}$). Betrachtet wird dafür die relative Differenz der geometrischen Mittelwerte (rel. Diff.) in %, bezogen auf das geometrische Mittel aus der jeweiligen Altersgruppe in LUNOKID. Außerdem ist die absolute Differenz der geometrischen Mittelwerte (abs. Diff.) in Litern angegeben und der p-Wert des zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummen-Tests. Die Nullhypothese lautet Gleichheit der Verteilungen.

Lungenfunktionsparameter	Jungen			Mädchen		
	rel. Diff.	abs. Diff.	p-Wert	rel. Diff.	abs. Diff.	p-Wert
FEV ₁						
[4,6) Jahre	7.7	0.087	<0.0001	6.5	0.070	0.0004
[6,10) Jahre	2.4	0.039	0.2049	2.3	0.036	0.0984
[10,15) Jahre	4.9	-0.126	0.0045	2.6	0.067	0.1068
[15,19) Jahre	5.3	0.218	<0.0001	7.5	0.246	<0.0001
gesamt	1.3	0.028	0.7440	4.3	0.091	0.0051
FVC						
[4,6) Jahre	1.9	0.024	0.2952	3.2	0.038	0.1067
[6,10) Jahre	0.6	0.011	0.7650	1.1	0.020	0.3700
[10,15) Jahre	5.9	-0.182	0.0010	0.7	0.020	0.6590
[15,19) Jahre	2.2	0.105	0.0371	4.8	0.179	<0.0001
gesamt	1.1	-0.028	0.5437	2.2	0.052	0.1471

Auch bei den Mädchen (Abb. 2) ist die Altersabhängigkeit der Lungenfunktion erkennbar. Des Weiteren haben die Mädchen, die im Zuge der LUNOKID-Studie untersucht wurden, in jedem Alter eine bessere mittlere Lungenfunktion, als nach Zapletal et al. zu erwarten wäre. Relevant und statistisch signifikant sind diese Unterschiede beim FEV₁ für die 4- bis 6-jährigen und für die 15-

bis 19-jährigen. Beim FVC sind diese Unterschiede nicht ganz so ausgeprägt. Ein annähernd relevanter und statistisch signifikanter Unterschied von 4.8% wurde beim FVC für die 15- bis 19-jährigen Mädchen gemessen.

Diskussion

Mittels der LUNOKID-Studie haben wir neue, spezifische Referenzwerte für die Beurteilung der Lungenfunktion von Kindern in Deutschland entwickelt, die den aktuellen Entwicklungsstand der heutigen Kinder berücksichtigen. Außerdem werden, basierend auf dem bisher in Deutschland noch nicht etablierten Regressionsmodell zur Berechnung von Referenzwerten von Stanojevic et al. [1], bzw. Quanjer et al. [7], nichtlineare Alterseffekte berücksichtigt. Anhand der abgeleiteten geschlechtsspezifischen Referenzwerte können das mediane Soll-Lungenvolumen und der LLN anhand der Größe und des Alters des Kindes abgelesen werden. Die Referenzwerte werden getrennt nach Geschlecht für die Lungenfunktionsparameter FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC und $FEV_{0,75}$ angegeben.

Vergleich mit dem LMS Modell von Stanojevic und Quanjer

Das LMS Modell, das wir anhand der LUNOKID-Studie entwickelt haben, enthält im Gegensatz zu dem Modell von Stanojevic et al. [1] und Quanjer et al. [7] eine über das Alter konstante Variabilität der Lungenfunktion. Die Entscheidung für diese Annahme wurde anhand des objektiven Optimalitätskriteriums SBC getroffen. Ein Regressionsmodell mit über dem Alter konstanter Variabilität ist somit nicht nur einfacher, sondern für unsere Studienpopulation auch das optimale Modell.

In der Praxis wird für die Lungenfunktionsparameter FEV_1 und FVC üblicherweise von einem über das Alter konstanten Variationskoeffizienten von 10% ausgegangen. Diese Annahme wurde in Stanojevic et al. [12] und in Quanjer et al. [7] kritisiert. In dem LMS Modell von Stanojevic et al. [1] bzw. von Quanjer et al. [7] wird die Variabilität folglich in Abhängigkeit vom Alter modelliert. In den Modellen von Stanojevic et al. [1] und Quanjer et al. [7] steigt der Variationskoeffizient für Vorschulkinder bis auf 16% an. Aufgrund unserer Ergebnisse sind wir jedoch der Meinung, dass die bisherige Regel eines Variationskoeffizienten von 10% zumindest für Vorschulkinder aus Deutschland beibehalten werden kann. Voraussetzung ist jedoch eine strenge Einhaltung der Qualitätskriterien (siehe dazu „Stärken und Schwachstellen der LUNOKID-Studie“).

Vergleich mit dem linearen Regressionsmodell von Zapletal et al.

Der Vergleich mit dem bisher in der Praxis üblicherweise verwendeten linearen Regressionsmodell von Zapletal et al. [5] zeigt, dass es dringend notwendig ist, aktuellere Referenzwerte in der Spirometrie zu etablieren. Zum einen zeigt der direkte Vergleich mit den Messungen aus LUNOKID, dass vor allem die Mädchen heutzutage in jedem Alter eine bessere Lungenfunktion haben, als noch bei Zapletal et al. angenommen. Dadurch besteht das Risiko, dass aufgrund der veralteten Referenzwerte Atemwegserkrankungen durch die spirometrische Untersuchung nicht erkannt werden, da der LLN nach Zapletal et al. wesentlich niedriger liegt, als es heutzutage der Fall sein müsste.

Des Weiteren sollte bei aktuellen spirometrischen Referenzwerten auch die nicht lineare Altersabhängigkeit berücksichtigt werden. Vor allem bei Jungen zeigt sich in der Pubertät eine wesentlich schlechtere Lungenfunktion, als bei gegebener Größe zu erwarten wäre. Dadurch kann es passieren, dass Kinder fälschlicherweise als krank eingestuft werden.

Darstellung der Referenzwerte

Für die klinische Anwendung ist es sinnvoll, die Referenzwerte möglichst einfach und übersichtlich darzustellen. Die Referenzwerte von Stanojevic [1] müssen anhand von zwei verschiedenen Formeln berechnet werden, da sowohl der Median als auch der Variationskoeffizient, die beide zur Berechnung des LLN notwendig sind, in Abhängigkeit vom Alter modelliert werden.

Da wir in unserem neuen Regressionsmodell von einer über das Alter konstanten Variabilität ausgehen, müssen wir nur noch eine Formel für den Median angeben.

Noch einfacher ist die Darstellung in einer Tabelle, in der nur mit Wissen von Alter und Größe des Kindes der jeweilige Median und der LLN direkt abgelesen werden können. Um möglichst genaue Werte angeben zu können, ist die Körpergröße in Schritten von 1 cm angegeben. Da das Lungenvolumen anhand des Alters des Kindes nicht so stark variiert wie anhand der Körpergröße, reicht es, das Alter in Schritten von 1 Jahr darzustellen. In Quanjer et al. [13] wird von dieser Vereinfachung abgeraten, da es so zu einem Fehler von bis zu 8% kommen könne. Einen so großen Fehler konnten wir in LUNOKID nicht beobachten. Anhand unserer Daten kommen wir zu einem Fehler von maximal 2,8%. Daher spricht unserer Meinung nach nichts gegen die Berechnung der Referenzwerte in Schritten von 1 Jahr. Zur Berechnung genauerer Referenzwerte kann linear interpoliert werden oder die Regressionsformel direkt verwendet werden.

Stärken und Schwachstellen der LUNOKID-Studie

Ein großer Vorteil der LUNOKID-Studie ist, dass die Referenzwerte speziell für Kinder in Deutschland entwickelt wurden. Da ethnische Faktoren einen Einfluss auf die Lungenfunktion haben können [14], ist es für die klinische Anwendung sinnvoll, dass die Studienpopulation, anhand derer die Referenzwerte entwickelt wurden, ethnisch möglichst gut an die Zielpopulation angepasst ist. Aus diesem Grund wurden für LUNOKID Kinder einbezogen, die sowohl europäischer als auch türkischer Abstammung sind und in Deutschland leben. Somit sind die Referenzwerte auch für Kinder aus Migrationsfamilien geeignet.

Außerdem ist es von Vorteil, dass die Daten alle aus der LUNOKID-Studie stammen, da wir so die Einhaltung der Qualitätskriterien bei der Messung der Lungenfunktion besser kontrollieren konnten. Bei Stanojevic et al. [1] und bei Quanjer et al. [7] stammen die Daten aus verschiedenen Studien und sogar aus verschiedenen Ländern, eine zentrale Überprüfung der Qualitätskriterien wurde nicht durchgeführt.

Eine Schwachstelle der LUNOKID-Studie könnte sein, dass die Studienpopulation nur aus drei deutschen Städten stammt. Es sollte daher untersucht werden, ob es eventuell leichte Abweichungen im Vergleich mit Kindern aus anderen Regionen in Deutschland gibt.

Außerdem sollte in weiteren Studien geprüft werden, wie hoch die klinische Relevanz dieser neuen Referenzwerte ist. Geeignet wäre dafür eine Studie, in der untersucht wird, bei wie vielen Kindern die neuen Referenzwerte tatsächlich zu einer sichereren Diagnose führen, als es anhand der Referenzwerte von Zapletal et al. möglich ist [5].

Schlussfolgerung

Mittels der LUNOKID-Studie haben wir neue, spezifische Referenzwerte für die Beurteilung der Lungenfunktion von Kindern in Deutschland entwickelt, die den aktuellen Entwicklungsprozess der heutigen Kinder berücksichtigen. Außerdem werden, basierend auf dem bisher in Deutschland noch nicht etablierten Regressionsmodell zur Berechnung von Referenzwerten von Stanojevic et al. [1] und Qvanjer et al. [7], nicht-lineare Alterseffekte berücksichtigt.

Die LUNOKID-Studie zeigt, wie wichtig es ist, dass in Deutschland neue spirometrische Referenzwerte etabliert werden. Die bisher verwendeten Referenzwerte von Zapletal et al. [5] entsprechen nicht der heutigen Entwicklung von Kindern und können zu Fehldiagnosen in der klinischen Anwendung führen. Da zudem die Altersabhängigkeit bei Zapletal et al. [5] nicht modelliert wird, sollten diese Referenzwerte in der Klinik nicht mehr verwendet werden.

Das von Stanojevic et al. [12] vorgestellte LMS Modell erachten wir von der Methodik als sehr sinnvoll. Eine Modellanpassung anhand der Studienpopulation der LUNOKID-Studie zeigt, dass für Kinder in Deutschland weiterhin von einer über das Alter konstanten Variabilität ausgegangen werden kann. Dies hat den Vorteil, dass mit Hilfe des neuen Regressionsmodells Referenzwerte tabellarisch so dargestellt werden können, dass für das Alter und die Größe eines Kindes der mediane Sollwert der Lungenfunktion und der LLN problemlos abgelesen werden können.

Förderung



Finanziell unterstützt wurde die Studie von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München; Aerocrine AB, Solna, Sweden; MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, Deutschland; AstraZeneca, Wedel, Deutschland; Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland, Astellas Pharma GmbH, München, Deutschland, und Deutsche Atemwegsliga.

Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein über die uneingeschränkte Förderung (s. o.) hinausgehender Interessenkonflikt besteht.

Institute

- ¹ Epidemiologie, IUF-Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung, Düsseldorf
- ² Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Marienhospital, Wesel
- ³ Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Hochschule, Hannover
- ⁴ Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf
- ⁵ Universitätskinderklinik, LMU, München

Literatur

- 1 Stanojevic S, Wade A, Cole TJ et al. Spirometry Centile Charts for Young Caucasian Children: The Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 547–552
- 2 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338
- 3 Beydon N, Davis SD, Lombardl E et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1304–1345
- 4 Berdel D, Beckmann C, von Berg A et al. Erhebung von Lungenfunktionsnormalwerten (Spirometrie) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Die LUNOKID-Studie. *Atemw.-Lungenkrkh* 2010; 10: 395–404
- 5 Zapletal A, Samánek M, Paul T et al. Lung Function in Children and Adolescents: Methods, Reference Values. Basel: Karger; 1987
- 6 Rosenthal M, Bain SH, Cramer D et al. Lung function in white children aged 4 to 19 years: I-Spirometry. *Thorax* 1993; 48: 794–802
- 7 Qvanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95 year age range: The global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324–1343
- 8 R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Wien, Österreich: R Foundation for Statistical Computing; 2011: 3-900051-07-0 <http://www.R-project.org/>
- 9 Rigby RA, Stasinopoulos DM. Generalized additive models for location, scale and shape, part 3. *Appl Statist* 2005; 54: 507–554
- 10 Cole TJ, Stanojevic S, Stocks J et al. Age- and size-related reference ranges: A case study of spirometry through childhood and adulthood. *Statist Med* 2009; 28: 880–898
- 11 Qvanjer PH, Stanojevic S, Stocks J, Cole TJ. GAMLSS in action. www.lungfunction.org
- 12 Stanojevic S, Wade A, Stocks J et al. Reference Ranges for Spirometry Across All Ages: A New Approach. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 253–260
- 13 Qvanjer PH, Hall GL, Stanojevic S et al. Age- and height-based prediction bias in spirometry reference equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 190–197
- 14 Whitrow MJ, Harding S. Ethnic Differences in Adolescent Lung Function: Anthropometric, Socioeconomic, and Psychosocial Factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1262–1267

Ergänzendes Material

Die **Tabellen S1** und **S2** finden Sie im Internet unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1326090>.

Tab.S1 Spline Parameter s in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht für FEV₁, FVC, FEV₁/FVC und FEV_{0.75}. Die Kenntnis dieses Parameters (zusammen mit der Anwendung der Koeffizienten aus Tabelle 3a oder 3b im Haupttext) ist notwendig für eine exakte Berechnung des erwarteten Medians und des erwarteten LLNs.

Tab.S2 Die spirometrischen Referenzwerte für die Lungenfunktionsparameter FEV₁, FVC, FEV₁/FVC und FEV_{0.75}. Der mediane Sollwert und der LLN können nach Alter und Größe des Kindes direkt abgelesen werden.

Jungen und Mädchen wurden getrennt ausgewertet.

Referenzwerte_FEV1_FVC_female

Referenzwerte_FEV1_FVC_male

Referenzwerte_FEV1dFVC_FEV075_female

Referenzwerte_FEV1dFVC_FEV075_male