

## » Lungenfunktionsreferenzwerte im Schulalter<sup>1</sup>

J. C. Baars, G. Ihorst, J. Forster<sup>1</sup>, T. Frischer<sup>2</sup>,  
W. Karmaus<sup>3</sup>, M. Henschen, J. Kühn

Universitäts-Kinderklinik, Arbeitsgruppe für Pneumologie,  
Allergologie und Mukoviszidose  
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. M. Brandis), Freiburg

<sup>1</sup> St. Josefskrankenhaus, Freiburg

<sup>2</sup> Universitäts-Kinderklinik, Allgemeines Krankenhaus, Wien,  
Österreich

<sup>3</sup> Michigan State University, East Lansing, MI, USA

**Zusammenfassung:** Die praktische Nutzung von Lungenfunktionsdaten hängt stark von der Güte der Referenzwerte ab.

**Methode:** Bei  $n = 2615$  Schulkindern im Alter zwischen 6 und 12 Jahren wurden 15404 spirometrische Messungen nach üblichen Richtlinien durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit wird die Gültigkeit von Referenzgleichungen aus der Literatur für unsere Messdaten überprüft. **Ergebnis:** Der natürliche Logarithmus ( $\ln$ ) von forcierter Vitalkapazität (ml) und Einsekundenvolumen (ml) wird basierend auf der Regressionsgleichung  $\ln y = a + b \cdot \ln x$  ( $y = \text{FVC}$ ,  $\text{FEV}_1$  (ml);  $x = \text{Körperlänge}$  (cm)) erklärt. Die lineare Regressionsanalyse wurde getrennt für Mädchen ( $\ln \text{FVC} = -4.8789 + 2.5504 \cdot \ln \text{Länge}$ ,  $\ln \text{FEV}_1 = -4.3078 + 2.4070 \cdot \ln \text{Länge}$ ) und Knaben ( $\ln \text{FVC} = -4.5241 + 2.4917 \cdot \ln \text{Länge}$ ,  $\ln \text{FEV}_1 = -3.7338 + 2.2985 \cdot \ln \text{Länge}$ ) durchgeführt. Unsere Koeffizienten stimmen am besten mit Literaturangaben überein, die auf einer Population derselben Altersgruppe beruhen. Hingegen führen Gleichungen aus der Literatur für den Altersbereich von 6 bis 18 Jahren, anhand der Referenzwerte, zu einer Unterschätzung des von uns gemessenen Volumens, z.B. mit 6 Jahren (FVC -150 ml), und zu einer Überschätzung, z.B. mit 12 Jahren (FVC +120 ml). **Schlussfolgerungen:** Das Ausmaß der nachgewiesenen systematischen Abweichungen der Referenzwerte von den gemessenen Werten ist klinisch und epidemiologisch relevant. Um Fehlanschätzungen zu vermeiden, sollten für die Präadoleszenz, zumindest für die FVC und  $\text{FEV}_1$ , gesonderte Referenzwerte zugrunde gelegt werden.

**Lung Function Reference Data in School-Age Children:** The practical interpretation of lung function data depends to a very great extent on the quality of reference values. **Methods:** From a population of  $n = 2615$  schoolchildren between 6 and 12 years of age 15404 lung function measurements were taken in accordance with commonly accepted guidelines. In the present study the validity of reference equations from the literature is examined with regard to our measured data. **Results:** Employing linear regression analysis, the natural logarithm ( $\ln$ ) of forced vital capacity in ml (FVC) and expiratory volume in one second in ml ( $\text{FEV}_1$ ) were explained on the basis of the equation  $\ln y = a + b \cdot \ln x$  ( $y = \text{FVC}$ ,  $\text{FEV}_1$  (ml);  $x = \text{height}$  (cm)). Analyses were performed for girls ( $\ln \text{FVC} = -4.8789 + 2.5504 \cdot \ln \text{height}$ ,  $\ln \text{FEV}_1 = -4.3078 + 2.4070 \cdot \ln \text{height}$ ) and boys ( $\ln \text{FVC} = -4.5241 + 2.4917 \cdot \ln \text{height}$ ,  $\ln \text{FEV}_1 = -3.7338 + 2.2985 \cdot \ln \text{height}$ ), sepa-

rately. Our coefficients correspond best to the literature dealing with a population of the same age group. On the other hand, for example, if reference values are derived from equations from the literature for the age group 6 to 18 years, they result at 6 years in an underestimation of the volume measured by us (FVC -150 ml) and at 12 years to an overestimation (FVC + 120 ml). **Conclusions:** The extent of the proven systematic deviations of the reference values from the measured values is of clinical and epidemiological relevance. To avoid misinterpretations, special reference values should be applied for preadolescents, at least with regard to FVC and  $\text{FEV}_1$ .

### Einleitung

Lungenmechanische Messgrößen werden wesentlich vom Geschlecht und von anthropometrischen Größen wie der Körperlänge bestimmt. Um die sich ergebenden Relationen praktisch nutzbar zu machen, wurden Referenzgleichungen erstellt [1–3].

In den letzten Jahrzehnten wurden Quer- und Längsschnittstudien zur Lungenfunktionsentwicklung im Kindes- und Jugendalter durchgeführt [1–7]. Dabei wurde deutlich, dass lungenmechanische Messgrößen in Abhängigkeit von Ethnik, Lebensraum und Lebensumständen variieren [9]. Daneben haben neuere Untersuchungen gezeigt, dass die Lungenentwicklung auch vom Pubertätseintritt abhängt [4–6].

In der vorliegenden Arbeit werden die in einem großen Kollektiv von Schulkindern erhaltenen Messwerte für forcierter Vitalkapazität (FVC) und 1-Sekunden-Volumen ( $\text{FEV}_1$ ) auf ihre Abweichung gegenüber RW aus der Literatur untersucht.

### Material und Methoden

#### Studiendesign

Von 1994 bis 1999 wurden in zwei Gebieten Deutschlands (Baden-Württemberg [BW] und Südhessen [SH]) und in einem Gebiet Österreichs (Nieder-Österreich [NÖ]) in Form einer Längsschnittstudie ein- bis zweimal jährlich spirome-

trisch und mit einheitlichen Standards Lungenfunktionsuntersuchungen an Schulkindern durchgeführt. Die Messungen liefen über 44 Monate (1996–1999, zweimal jährlich) in BW, über 42 Monate (1994–1997, zweimal jährlich) in NÖ und über 31 Monate (1994–1997, einmal jährlich) in SH. Untersuchungsorte waren Ortschaften in ländlichen Gegenden. Alle Messungen fußten auf einem standardisierten Protokoll [8] und erfolgten im Einverständnis mit den lokalen Ethikkommissionen und nach schriftlicher Einwilligung der Eltern.

### Population

Die Studienteilnehmer besuchten zu Beginn der Messungen die erste oder zweite Grundschulklasse und waren bei Studienende, zum Zeitpunkt der letzten Spirometrie, 11,2 Jahre (Median 11,2 Jahre, 5–95%-Wert 10,1–12,3 Jahre) alt. Die Teilnahmequote betrug in BW 88%, in NÖ 94% und in SH 62%. In die statistische Auswertung gingen nur solche Kinder ein, deren Lungenfunktionsdaten auf technisch korrekten Messmanövern beruhten. Bei der Wahl weiterer Ausschlusskriterien für die Bestimmung von RW richteten wir uns nach den üblichen Empfehlungen aus der Literatur [1,4,6,9]. Ausgeschlossen wurden Kinder, die zwei oder mehr Zigaretten wöchentlich rauchten (Aktivraucher), Kinder, bei denen im Laufe ihres Lebens jemals Asthma bronchiale diagnostiziert worden war (nach eigener oder elterlicher Angabe) und an akuten Atemwegsinfektionen erkrankte Kinder. Die Anzahl der Kinder mit nicht-kaukasischer Ethnie war so gering, dass diese Kinder in der analysierten Population verbleiben konnten.

### Lungenfunktionsuntersuchungen

Die Lungenfunktionsmessungen fanden vormittags statt. Ablauf und Ausrüstung waren an allen Untersuchungsstellen gleich, und das Messpersonal war auf gleiche Weise geschult worden. Die Spirometrie wurde mit Hilfe eines MasterScopes (Software Release 4.0, der Firma Jaeger, Würzburg) gemäß ATS Richtlinien [10] (technische Ausstattung, Validierung und Qualitätskontrolle sowie Durchführung: am stehenden, mit einer Nasenklemme versehenen Kind). Jedes Kind führte maximal drei Versuche mit jeweils mindestens zwei forcierten Atemmanövern durch, wobei mindestens zwei reproduzierbare Fluss-Volumen-Kurven (Differenz der FVC-Werte höchstens 5%) erforderlich waren. Die jeweils höchsten erreichten FVC und FEV<sub>1</sub>-Werte gingen in die statistische Analyse ein. Die Instrumente wurden täglich kalibriert.

Für jeden Probanden wurde vor jedem Test Körperlänge und Gewicht mittels täglich neu geeichter Geräte (Personen-Messgerät, KaWe und Personenwaage Seca Optima 760, Hamburg) bestimmt.

### Statistische Methoden

Zur Beschreibung des Zusammenhanges zwischen FVC, FEV<sub>1</sub> und den anthropometrischen Messungen wurden entsprechend empfohlener Verfahren [1,11,12] lineare Regressionsmodelle für die Logarithmen der Körperlänge, des Alters und des Gewichtes als Einflussfaktoren für die Logarithmen von FVC und FEV<sub>1</sub> aufgestellt. Wie bereits in der Literatur begründet [1], erhält man auf diese Weise auch bei Mehrfachmessungen erwartungstreue Schätzungen der Regressionskoeffi-

zienten. Ein etwaiger Vorteil durch Verwendung der Generalized Estimation Equation (GEE)-Methode [13] zur Berücksichtigung der Autokorrelation wurde dennoch untersucht. Ferner wurden getrennt nach Geschlecht für jeden Probanden RW nach Literaturangaben [1–3] berechnet. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die Abweichungen zwischen Referenz- und Ist-Wert als SD-Score (SDS) ausgedrückt:  $SDS = (Ist - Referenz) / SD(Ist)$ .

Die Normierung auf Werte mit einer Varianz von 1 erlaubt eine bessere Einschätzung der Abweichung. Die SD(Ist) ist dabei abhängig von der Körperlänge. Bei der Modellierung dieses Zusammenhanges folgten wir der Methode von Rosenthal [4]: bei der Einteilung der Daten in 5 cm-Körperlängensklassen wurde der Variationskoeffizient (VC) des jeweiligen Lungenfunktionsparameters pro Klasse bestimmt. Für den Bereich, in dem der Variationskoeffizient als konstant angesehen werden kann, wird SD(Ist) approximiert durch VC · RW. Für den Bereich, in dem dies nicht der Fall ist, wurde eine lineare Beziehung aufgestellt:  $VC = a + b \cdot \text{Körperlänge}$ , so dass SD(Ist) approximiert werden kann durch  $(a + b \cdot \text{Körperlänge}) \cdot RW$ . Zur Darstellung der Ergebnisse wurden die Probanden nach Geschlecht getrennt in elf Körperlängensklassen eingeteilt. In den einzelnen Längensklassen wurden die Mittelwerte von Körperlänge, Alter und Gewicht sowie Median, Mittelwert und Standard-Deviation (SD) des FVC und der FEV<sub>1</sub> bestimmt. Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Statistical Analysis System (SAS) [14] durchgeführt.

### Ergebnisse

Von insgesamt 2925 Kindern der ursprünglichen Population (Gesamtpopulation) gingen 2615 (89,4%) in die statistische Analyse ein (Tab. 1). Diese analysierte Population setzte sich zusammen aus 998 Kindern aus BW, 611 Kindern aus SH und 1006 Kindern aus NÖ. Der Anteil weiblicher Probanden betrug 49,9%.

Von der Analyse ausgeschlossen wurden 310 Probanden. Darunter waren 277 Kinder mit der Diagnose Asthma bronchiale (NÖ 11,2%, SH 8,9% und BW 8,0%), 15 Kinder als Aktivraucher (NÖ 0,4%, BW 1%), ein Proband mit Mukoviszidose und 17 Kinder mit nicht verwertbaren Lungenfunktionsmanövern.

In Tab. 2 sind die stetigen Merkmale der Population zu Studienbeginn aufgeführt. Auffällig war in der Population aus NÖ im Vergleich zu den anderen beiden Gebieten ein geringfügig höherer Bodymass-Index (BMI), sowie in der Population aus SH im Vergleich zu den anderen beiden Gebieten ein im Median um sechs Monate höheres Alter. Ansonsten zeigten alle relevanten Merkmale der analysierten Population, wie in Tab. 2 ersichtlich, im Vergleich zur Gesamtpopulation und im Vergleich der drei Teilpopulationen untereinander ähnliche Verteilungen.

Bei Anwendung von zwei Referenzgleichungen aus der Literatur (Tab. 3) zeigen sich im hier untersuchten Kollektiv für den Logarithmus der Körperlänge höhere Regressionskoeffizienten als bei Luttmann et al. [1] (z.B. In FVC für Mädchen  $b = 1.9684$  vs.  $1.7225$ ) und niedrigere Regressionskoeffizienten als bei Zapletal et al. [2] (z.B. In FVC für Mädchen  $b = 2.5504$  vs.  $2.8181$ ).

**Tab. 1** Dichotome Merkmale der Studienpopulation

| Variablen    |   | Gesamtpopulation<br>n = 2925 (%) | analysierte Population<br>n = 2615 (%) | analysierte Population in den Teilgebieten |                |                 |
|--------------|---|----------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|----------------|-----------------|
|              |   |                                  |                                        | BW n = 998 (%)                             | SH n = 611 (%) | NÖ n = 1006 (%) |
| Geschlecht   | M | 1 509 (51,6)                     | 1 309 (50,1)                           | 492 (49,3)                                 | 313 (51,2)     | 504 (50,1)      |
|              | F | 1 416 (48,4)                     | 1 306 (49,9)                           | 506 (50,7)                                 | 298 (48,8)     | 502 (49,9)      |
| Asthma       |   | 277 (9,5)                        | 0                                      | 0                                          | 0              | 0               |
| Aktivraucher |   | 15 (0,7)                         | 0/*                                    | 0                                          | *              | 0               |

BW = Baden-Württemberg; SH = Südhessen; NÖ = Nieder-Österreich; M = männlich; W = weiblich; \* wegen niedrigen Alters keine Aktivrauchanamnese erhoben

**Tab. 2** Stetige Merkmale anhand Median und 5–95% Wert\* jeweils zu Studienbeginn

| Variablen bei Studienbeginn | Gesamtpopulation                   | analysierte Population             | analysierte Population in den Teilgebieten |                                      |                                       |
|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
|                             | n = 2925<br>Median<br>(5–95% Wert) | n = 2615<br>Median<br>(5–95% Wert) | BW n = 998<br>Median<br>(5–95% Wert)       | SH n = 611<br>Median<br>(5–95% Wert) | NÖ n = 1006<br>Median<br>(5–95% Wert) |
| Alter (Jahre)               | 8,0<br>(6,9–9,0)                   | 8,0<br>(6,9–9,0)                   | 7,9<br>(6,9–9,0)                           | 8,2<br>(7,7–9,0)                     | 7,8<br>(6,8–8,9)                      |
| Körperlänge (cm)            | 129,1<br>(119–140)                 | 129,0<br>(119–140)                 | 128,2<br>(118,0–139,7)                     | 132,0<br>(122,0–141,0)               | 128,0<br>(118,0–138,0)                |
| Gewicht (kg)                | 27<br>(21–40)                      | 27<br>(21–40)                      | 27<br>(21–39)                              | 28,5<br>(22–41)                      | 27<br>(21–40)                         |
| BMI                         | 16,39<br>(14,08–21,89)             | 16,39<br>(14,08–21,89)             | 16,34<br>(13,97–21,60)                     | 16,36<br>(13,92–21,94)               | 16,48<br>(14,31–22,49)                |
| FVC (l)                     | 1,91<br>(1,43–2,47)                | 1,91<br>(1,43–2,47)                | 1,92<br>(1,42–2,48)                        | 1,98<br>(1,56–2,57)                  | 1,82<br>(1,40–2,38)                   |
| FEV <sub>1</sub> (l)        | 1,67<br>(1,27–2,15)                | 1,68<br>(1,27–2,16)                | 1,67<br>(1,25–2,14)                        | 1,75<br>(1,40–2,23)                  | 1,62<br>(1,26–2,12)                   |

BW = Baden-Württemberg; SH = Südhessen; NÖ = Nieder-Österreich; FVC = Forcierte Vitalkapazität; FEV<sub>1</sub> = 1-Sekunden-Kapazität; BMI = Bodymass-Index; \*Jeder Proband ging nur einmal in diese Tabelle ein. Durchschnittliche Beobachtungsdauer: 32 Monate (von erster bis letzter Spirometrie). Durchschnittliche Anzahl Spirometrien: pro Proband 5 Spirometrien

Um die Auswirkungen der Unterschiede zwischen den Referenzgleichungen zu veranschaulichen, wurden diese auf die vorliegenden Messdaten angewendet (Tab. 4 und 5). Median, Mittelwert und SD der beiden Lungenfunktionsparameter FVC (Tab. 4) und FEV<sub>1</sub> (Tab. 5) wurden jeweils für elf Körperlängenklassen getrennt nach Geschlecht berechnet. Alle Mehrfachmessungen an den einzelnen Probanden gingen in die Analyse ein.

Die individuelle Reproduzierbarkeit der Lungenfunktionsparameter anhand des Intra-Class-Koeffizienten beträgt 0,75 (FVC) und 0,67 (FEV<sub>1</sub>) (berechnet nach GEE; maximaler Wert 1,0).

Die SDS (Tab. 4 und 5) geben für jede Längenkategorie an, um wieviel SD die jeweiligen Ist-Werte der hier untersuchten Population von den berechneten RW aus der Literatur abweichen. Im Vergleich zu Luttmann et al. [1] (unterhalb 124 cm Körperlänge), Zapletal et al. [2] (unterhalb 144 cm) und Dockery et al. [3] (generell) haben wir durchschnittlich höhere Lungenfunktionswerte erhoben.

Die stärksten Abweichungen zeigen Kinder mit einer Körperlänge unter 120 cm. So liegt der SDS der FVC in der Längenkategorie unter 120 cm für Mädchen im Vergleich zu den nach

Luttmann et al. [1] berechneten RW bei 0,55 (Median) und im Vergleich zu den nach Zapletal et al. [2] berechneten RW bei 1,11 (Median). Allerdings ergibt sich mit größerer Körperlänge zunehmend eine Reduktion der Abweichungen gegenüber Luttmann et al. [1] und Zapletal et al. [2]. Dieser Verlauf wurde grafisch anhand von Ist-RW-Differenzen dargestellt (Abb. 1 und 2). Die Ist-Werte zeigen unterhalb einer Körperlänge von 130 cm die größten Abweichungen und zwar in den positiven Bereich. Sie nähern sich jedoch stetig mit zunehmender Körperlänge den RW nach Luttmann et al. [1] und Zapletal et al. [2] an. Für Knaben setzt sich der letztgenannte Verlauf in den negativen Bereich fort. Im Gegensatz dazu ist die Differenz zwischen den Ist-Werten und den RW nach Dockery et al. [3] bis zu einer Körperlänge von 150 cm etwa konstant (ca. + 150 ml).

Beim Vergleich zwischen den in der vorliegenden Arbeit empirisch erhobenen und den auf derselben Datenbasis durch lineare Regression errechneten „internen RW“ (Abb. 3) zeigt sich eine gute Anpassung bis zu einer Körperlänge von 155 cm. Anschließend ergibt sich auch hier eine zunehmende Abweichung. Die Anpassungsgüte (R<sup>2</sup>) der Ist-Werte an die internen RW über den gesamten Körperlängenbereich beträgt für die FVC bei Mädchen 75% und bei Knaben 71%. Für die FEV<sub>1</sub> beträgt sie bei Mädchen 68% und bei Knaben 64%.

**Tab. 3** Regressionskoeffizienten zur Ermittlung spirometrischer Referenzwerte (FVC und FEV<sub>1</sub> in ml) aus Körperlänge (cm), Alter (J), Gewicht (kg) nach eigenen Berechnungen verglichen mit früher veröffentlichten Angaben

| Parameter und Population                           | Ge-<br>schlecht | Luttmann et al. <sup>[1]</sup> |                           |                             |                           | Zapletal et al. <sup>[2]</sup> |                           | Dockery et al. <sup>[3]</sup> |                           |
|----------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|
|                                                    |                 | a<br>(Intercept)               | b (Koeff. v.<br>ln Länge) | c (Koeff. v.<br>ln Gewicht) | d (Koeff. v.<br>ln Alter) | a*<br>(Intercept)              | b (Koeff. v.<br>ln Länge) | a**<br>(Intercept)            | b (Koeff. v.<br>ln Länge) |
| <b>FVC</b>                                         |                 |                                |                           |                             |                           |                                |                           |                               |                           |
| Literaturangabe                                    | F               | -2.1232                        | 1.7225                    | 0.2465                      | 0.2017                    | -6.2262                        | 2.8181                    | -4.9493                       | 2.5507                    |
|                                                    | M               | -2.1417                        | 1.6927                    | 0.2875                      | 0.2484                    | -6.7319                        | 2.9360                    | -5.0223                       | 2.5805                    |
| analysierte Population<br>F n = 7717<br>M n = 7687 | F               | -2.7475                        | 1.9684                    | 0.1690                      | 0.0626                    | -4.8789                        | 2.5504                    | -4.8789                       | 2.5504                    |
|                                                    | M               | -1.8428                        | 1.7647                    | 0.1743                      | 0.1278                    | -4.5241                        | 2.4917                    | -4.5241                       | 2.4917                    |
| <b>FEV<sub>1</sub></b>                             |                 |                                |                           |                             |                           |                                |                           |                               |                           |
| Literaturangabe                                    | F               | -2.1595                        | 1.7269                    | 0.1974                      | 0.2406                    | -5.9996                        | 2.7413                    | -4.5698                       | 2.4476                    |
|                                                    | M               | -2.1156                        | 1.6906                    | 0.2227                      | 0.2891                    | -6.5974                        | 2.8729                    | -4.3531                       | 2.4130                    |
| analysierte Population<br>F n = 7615<br>M n = 7553 | F               | -2.8269                        | 2.0013                    | 0.1120                      | 0.0549                    | -4.3078                        | 2.4070                    | -4.3078                       | 2.4070                    |
|                                                    | M               | -1.4776                        | 1.6847                    | 0.1396                      | 0.1229                    | -3.7338                        | 2.2985                    | -3.7338                       | 2.2985                    |

ln = natürlicher Logarithmus; F = weiblich; M = männlich; \*um einen Vergleich mit Dockery und eigenen Berechnungen zu ermöglichen, wurde von log<sub>10</sub> nach ln umgerechnet. \*\* um einen Vergleich mit Zapletal und eigenen Berechnungen zu ermöglichen, wurden die Körperlängen von m in cm und FVC sowie FEV<sub>1</sub> von l in ml umgerechnet.

In den Referenzwertgleichungen nach Zapletal et al.<sup>[2]</sup> und Dockery et al.<sup>[3]</sup> wurde ausschließlich die Körperlänge als individueller Parameter benutzt (ln RW = a + b\* ln Länge [in cm]) und in der Gleichung nach Luttmann et al.<sup>[1]</sup> wurden zusätzlich auch Gewicht und Alter des Kindes berücksichtigt (ln RW = a + b\* ln Länge [in cm] + c\* ln Gewicht [in kg] + d\* ln Alter [in Jahren]).

**Tab. 4** FVC Istwerte und deren Abweichung von den nach Luttmann et al. [1], Zapletal et al. [2] und Dockery et al. [3] berechneten Referenzwerten als SDS

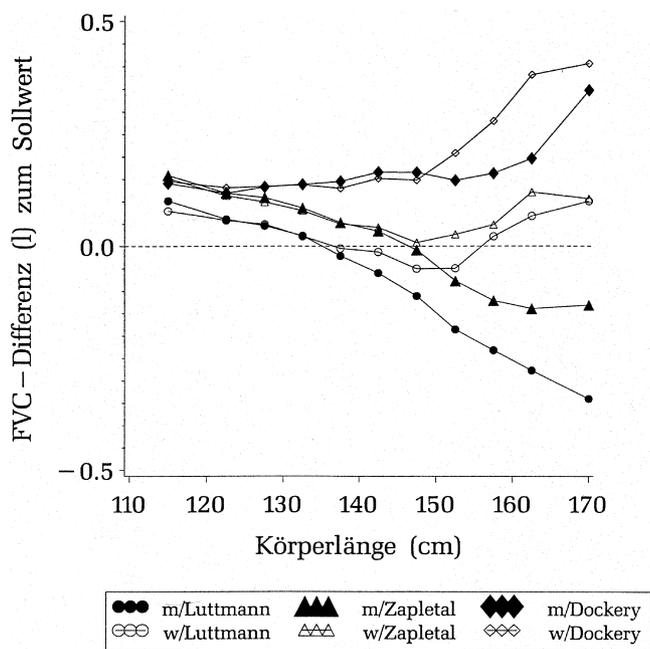
| Längen-<br>klasse (cm) | Ge-<br>schlecht | Anzahl<br>n | Median<br>FVC (l) | Mittel<br>FVC (l) | SD<br>(l) | Abw. vom Luttmann<br>et al.-RW* |            | Abw. vom Zapletal<br>et al.-RW* |            | Abw. vom Dockery<br>et al.-RW* |            |
|------------------------|-----------------|-------------|-------------------|-------------------|-----------|---------------------------------|------------|---------------------------------|------------|--------------------------------|------------|
|                        |                 |             |                   |                   |           | Median                          | 5-95%Wert  | Median                          | 5-95%Wert  | Median                         | 5-95%Wert  |
| < 120                  | M               | 94          | 1,60              | 1,59              | 0,18      | 0,65                            | -1,17-2,36 | 1,04                            | -0,71-3,19 | 0,91                           | -0,79-2,86 |
|                        | F               | 196         | 1,50              | 1,49              | 0,16      | 0,55                            | -1,08-2,24 | 1,11                            | -0,73-2,72 | 1,05                           | -0,77-2,67 |
| 120-124                | M               | 422         | 1,75              | 1,74              | 0,18      | 0,33                            | -1,13-1,81 | 0,72                            | -0,89-2,27 | 0,71                           | -0,88-2,26 |
|                        | F               | 531         | 1,64              | 1,64              | 0,18      | 0,36                            | -1,27-1,92 | 0,70                            | -1,08-2,41 | 0,81                           | -0,98-2,53 |
| 125-129                | M               | 974         | 1,92              | 1,93              | 0,19      | 0,23                            | -1,27-1,80 | 0,56                            | -0,99-2,25 | 0,71                           | -0,87-2,40 |
|                        | F               | 1100        | 1,80              | 1,80              | 0,18      | 0,27                            | -1,29-1,82 | 0,57                            | -1,01-2,19 | 0,76                           | -0,83-2,43 |
| 130-134                | M               | 1469        | 2,11              | 2,12              | 0,22      | 0,11                            | -1,39-1,67 | 0,40                            | -1,10-2,05 | 0,67                           | -0,88-2,37 |
|                        | F               | 1497        | 1,97              | 1,97              | 0,20      | 0,11                            | -1,41-1,73 | 0,40                            | -1,21-2,03 | 0,70                           | -0,97-2,37 |
| 135-139                | M               | 1713        | 2,31              | 2,31              | 0,24      | -0,09                           | -1,56-1,43 | 0,22                            | -1,34-1,90 | 0,64                           | -1,02-2,36 |
|                        | F               | 1598        | 2,14              | 2,15              | 0,22      | -0,02                           | -1,49-1,56 | 0,22                            | -1,33-1,89 | 0,61                           | -1,00-2,33 |
| 140-144                | M               | 1390        | 2,53              | 2,53              | 0,27      | -0,22                           | -1,83-1,28 | 0,13                            | -1,56-1,70 | 0,67                           | -1,12-2,32 |
|                        | F               | 1241        | 2,35              | 2,36              | 0,25      | -0,05                           | -1,54-1,50 | 0,18                            | -1,38-1,79 | 0,67                           | -0,96-2,38 |
| 145-149                | M               | 926         | 2,75              | 2,76              | 0,30      | -0,36                           | -1,97-1,24 | -0,03                           | -1,70-1,64 | 0,61                           | -1,16-2,37 |
|                        | F               | 791         | 2,55              | 2,57              | 0,27      | -0,18                           | -1,54-1,36 | 0,03                            | -1,46-1,71 | 0,58                           | -0,98-2,37 |
| 150-154                | M               | 437         | 2,96              | 2,97              | 0,33      | -0,58                           | -2,15-1,02 | -0,25                           | -1,89-1,48 | 0,50                           | -1,28-2,36 |
|                        | F               | 483         | 2,81              | 2,83              | 0,31      | -0,16                           | -1,48-1,45 | 0,09                            | -1,40-1,85 | 0,75                           | -0,84-2,66 |
| 155-159                | M               | 188         | 3,20              | 3,22              | 0,34      | -0,64                           | -2,20-0,83 | -0,34                           | -1,85-1,19 | 0,52                           | -1,13-2,19 |
|                        | F               | 212         | 3,11              | 3,15              | 0,36      | 0,06                            | -1,19-1,80 | 0,14                            | -1,26-2,02 | 0,85                           | -0,64-2,87 |
| 160-164                | M               | 66          | 3,49              | 3,51              | 0,44      | -0,61                           | -2,17-0,75 | -0,33                           | -1,93-1,21 | 0,50                           | -1,26-2,19 |
|                        | F               | 72          | 3,42              | 3,42              | 0,48      | 0,14                            | -1,70-2,06 | 0,27                            | -1,53-1,99 | 0,92                           | -1,01-2,97 |
| 165-175                | M               | 27          | 3,93              | 3,93              | 0,55      | -0,54                           | -1,56-1,35 | -0,32                           | -1,65-1,32 | 0,59                           | -1,01-2,31 |
|                        | F               | 11          | 3,78              | 3,87              | 0,64      | 0,15                            | -0,68-2,83 | 0,19                            | -0,91-2,50 | 0,79                           | -0,42-3,30 |

FVC = Forcierte Vitalkapazität; SD = Standardabweichung; SDS = Standard Deviation Score; Abw. = Abweichung; M = männlich; F = weiblich; RW = Referenzwert; \* Abweichung als Standard-Deviation-Score (SDS) ausgedrückt ((Ist-Referenz)/SD[Ist]).

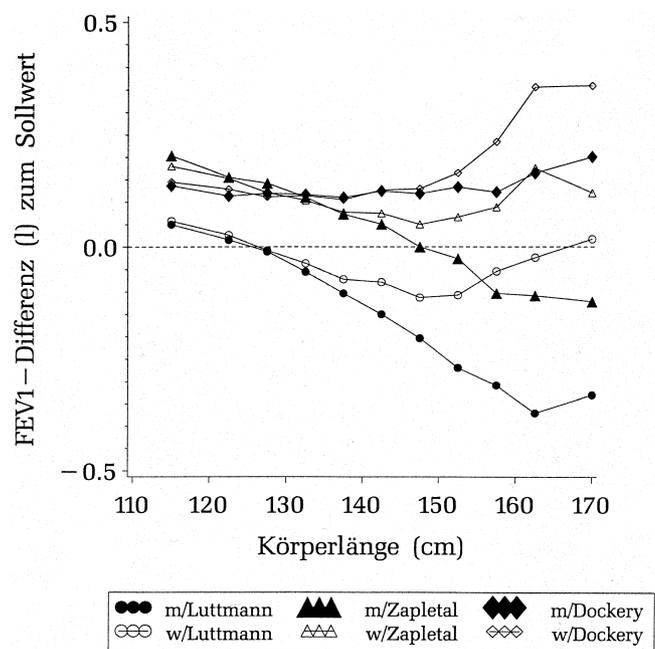
**Tab. 5** FEV<sub>1</sub> Istwerte und deren Abweichung von den nach Luttmann et al. [1], Zapletal et al. [2] und Dockery et al. [3] berechneten Referenzwerten als SDS

| Längen-<br>klasse (cm) | Ge-<br>schlecht | Anzahl n | Median<br>FEV <sub>1</sub> (l) | Mittel<br>FEV <sub>1</sub> (l) | SD (l) | Abw. vom Luttmann<br>et al.-RW* |            | Abw. vom Zapletal<br>et al.-RW* |            | Abw. vom Dockery<br>et al.-RW* |            |
|------------------------|-----------------|----------|--------------------------------|--------------------------------|--------|---------------------------------|------------|---------------------------------|------------|--------------------------------|------------|
|                        |                 |          |                                |                                |        | Median                          | 5-95%Wert  | Median                          | 5-95%Wert  | Median                         | 5-95%Wert  |
| < 120                  | M               | 92       | 1,40                           | 1,41                           | 0,15   | 0,31                            | -1,00-1,95 | 1,53                            | -0,18-3,41 | 0,99                           | -0,73-2,87 |
|                        | F               | 192      | 1,34                           | 1,34                           | 0,14   | 0,38                            | -1,15-2,14 | 1,34                            | -0,43-2,98 | 1,05                           | -0,68-2,60 |
| 120-124                | M               | 408      | 1,53                           | 1,52                           | 0,17   | 0,10                            | -1,65-1,53 | 1,02                            | -0,94-2,77 | 0,72                           | -1,17-2,32 |
|                        | F               | 512      | 1,47                           | 1,47                           | 0,17   | 0,16                            | -1,39-1,78 | 1,03                            | -0,76-2,63 | 0,86                           | -0,92-2,44 |
| 125-129                | M               | 952      | 1,67                           | 1,67                           | 0,19   | -0,06                           | -1,69-1,53 | 0,84                            | -1,06-2,60 | 0,70                           | -1,16-2,44 |
|                        | F               | 1079     | 1,59                           | 1,59                           | 0,18   | -0,04                           | -1,71-1,59 | 0,74                            | -1,05-2,41 | 0,66                           | -1,11-2,35 |
| 130-134                | M               | 1435     | 1,82                           | 1,81                           | 0,20   | -0,26                           | -1,88-1,31 | 0,59                            | -1,19-2,36 | 0,63                           | -1,17-2,39 |
|                        | F               | 1478     | 1,73                           | 1,73                           | 0,20   | -0,19                           | -1,76-1,40 | 0,57                            | -1,11-2,26 | 0,62                           | -1,08-2,29 |
| 135-139                | M               | 1683     | 1,97                           | 1,97                           | 0,22   | -0,46                           | -2,01-1,09 | 0,35                            | -1,42-2,08 | 0,54                           | -1,23-2,30 |
|                        | F               | 1579     | 1,88                           | 1,87                           | 0,21   | -0,33                           | -1,87-1,23 | 0,38                            | -1,27-2,01 | 0,53                           | -1,16-2,20 |
| 140-144                | M               | 1373     | 2,14                           | 2,14                           | 0,23   | -0,60                           | -2,04-0,82 | 0,22                            | -1,41-1,87 | 0,56                           | -1,11-2,26 |
|                        | F               | 1229     | 2,05                           | 2,06                           | 0,23   | -0,32                           | -1,88-1,11 | 0,34                            | -1,23-1,99 | 0,59                           | -1,03-2,27 |
| 145-149                | M               | 916      | 2,31                           | 2,32                           | 0,25   | -0,73                           | -2,21-0,74 | -0,00                           | -1,55-1,71 | 0,50                           | -1,15-2,29 |
|                        | F               | 792      | 2,22                           | 2,23                           | 0,25   | -0,43                           | -1,90-1,08 | 0,20                            | -1,33-1,90 | 0,55                           | -1,04-2,32 |
| 150-154                | M               | 432      | 2,51                           | 2,48                           | 0,29   | -0,87                           | -2,30-0,64 | -0,10                           | -1,77-1,55 | 0,50                           | -1,29-2,29 |
|                        | F               | 481      | 2,44                           | 2,45                           | 0,30   | -0,38                           | -1,86-1,16 | 0,26                            | -1,52-2,08 | 0,66                           | -1,14-2,61 |
| 155-159                | M               | 187      | 2,67                           | 2,67                           | 0,32   | -0,96                           | -2,60-0,50 | -0,33                           | -1,99-1,18 | 0,43                           | -1,43-2,02 |
|                        | F               | 211      | 2,71                           | 2,70                           | 0,32   | -0,15                           | -1,61-1,37 | 0,30                            | -1,35-1,99 | 0,82                           | -0,90-2,62 |
| 160-164                | M               | 66       | 2,89                           | 2,90                           | 0,36   | -0,86                           | -2,38-0,27 | -0,28                           | -1,93-1,01 | 0,47                           | -1,35-1,88 |
|                        | F               | 71       | 2,97                           | 2,94                           | 0,48   | -0,05                           | -1,50-1,38 | 0,40                            | -1,36-2,00 | 0,84                           | -1,03-2,56 |
| 165-175                | M               | 27       | 3,08                           | 3,25                           | 0,52   | -0,73                           | -2,14-0,91 | -0,28                           | -1,85-1,34 | 0,49                           | -1,27-2,32 |
|                        | F               | 11       | 3,19                           | 3,17                           | 0,63   | 0,02                            | -1,43-1,92 | 0,17                            | -1,12-2,05 | 0,54                           | -0,81-2,58 |

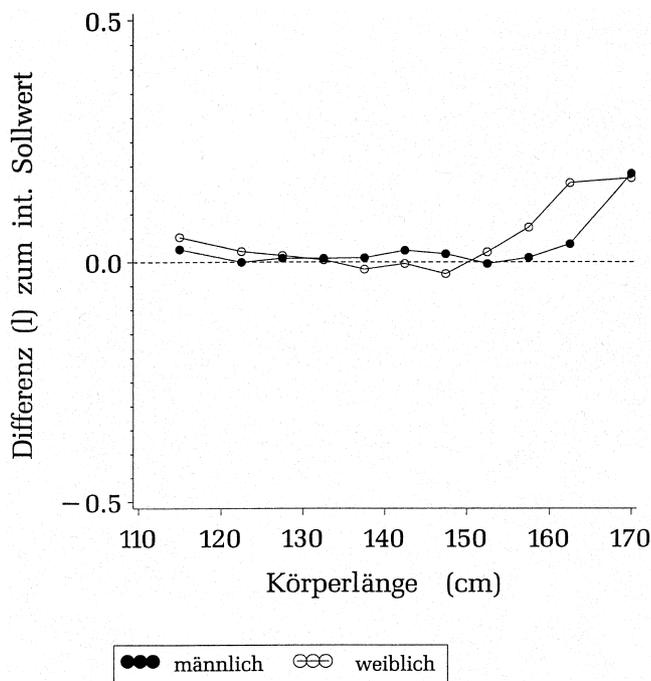
FEV<sub>1</sub> = Einsekunden-Volumen; SD = Standardabweichung; SDS = Standard Deviation Score; Abw. = Abweichung; M = männlich; F = weiblich; RW = Referenzwert; \* Abweichung als Standard-Deviation-Score (SDS) ausgedrückt ( $|(Ist-Referenz)|/SD(Ist)$ ).



**Abb. 1** FVC(l): Median der individuellen Abweichung vom Referenzwert nach Luttmann, Zapletal, Dockery.



**Abb. 2** FEV<sub>1</sub>(l): Median der individuellen Abweichung vom Referenzwert nach Luttmann, Zapletal, Dockery.



**Abb. 3** FVC(l): Median der individuellen Abweichungen vom ‚internen‘ Referenzwert.

### Diskussion

Die vorliegende Arbeit basiert auf 15 404 Lungenfunktionsuntersuchungen an gesunden Kindern im Alter zwischen 6 und 12 Jahren. Hierbei erwies sich, wie zu erwarten [1–3,15], die Körperlänge als wichtigster Prädiktor für die Lungenvolumina FVC- und FEV<sub>1</sub>. Allerdings ergeben sich von den nach Luttmann et al. [1] und Zapletal et al. [2] angegebenen RW Abweichungen, die im präadoleszenten Wachstumsbereich eine systematische Veränderung aufweisen und klinisch wie epidemiologisch relevante Auswirkungen haben können.

Die zugrunde liegenden Lungenfunktionsuntersuchungen wurden nach den üblichen Richtlinien [10] durchgeführt. Durch einheitliche Standards aller Messungen konnten messtechnische Störfaktoren weitgehend ausgeschlossen werden. Bei der Auswahl der analysierten Population achteten wir auf gleichartige Ethnik, Altersstruktur und Umgebungsbedingungen. Störungen bezüglich der respiratorischen Situation der Probanden wurden durch Anwendung der in der Literatur empfohlenen Ausschlusskriterien [1,4,6,9] vermieden. Allerdings sahen wir das Ausschlusskriterium BMI über 22 [1] nicht als relevant an. Bei der vorliegenden Untersuchung wiesen anfänglich 5% und schließlich 10% aller Probanden einen BMI zwischen 22 und 24 auf. Um eine Einbuße an Repräsentativität zu vermeiden, schlossen wir diese Kinder nicht aus der Analyse aus. Insofern schließen wir uns der Argumentation an, dass eine übertriebene Populationsselektion bei der Erstellung von RW vermieden werden sollte [5,16]. Entsprechend aktueller Empfehlungen, wurde die Beziehung zwischen Lungenvolumina und Körperlänge nach doppelt logarithmischer Transformation mittels linearer Regression analysiert [11,12].

Die GEE-Methode ergab für den Prädiktor Körperlänge systematisch geringere Intercepts und höhere Koeffizienten als die konventionellen linearen Regression, was jedoch im Körperlängenbereich unterhalb 155 cm auf die berechneten RW keine wesentlichen Auswirkungen hatte (Daten nicht gezeigt). Daher präsentieren wir hier zwecks besserer Vergleichbarkeit mit der Literatur [1,3] Ergebnisse konventioneller Regressionsmodelle.

Da Koeffizienten aus Referenzgleichungen, die drei verschiedene Prädiktoren enthalten (Luttmann et al. [1]), nicht mit solchen aus Gleichungen mit nur einem einzigen Prädiktor (zum Beispiel nach Zapletal et al. [2]) verglichen werden können, haben wir in der vorliegenden Arbeit von entsprechenden Interpretationen abgesehen.

Die Regressionskoeffizienten im aktuellen Kollektiv entsprechen am ehesten denen Dockerys et al. [3] (z.B. In FVC für Mädchen  $b = 2.5507$  vs.  $2.5504$ ). Gegenüber den Referenzgleichungen nach Luttmann et al. [1] (Tab.3) ergibt sich in unserem Kollektiv sowohl für Gewicht als auch für Alter aufgrund niedrigerer Koeffizienten eine geringere Bedeutung. Dieses Resultat ändert sich auch nicht durch eine BMI-Begrenzung auf Probanden mit Werten unter 22, wie von Luttmann et al. [1] vorgenommen. Zwar gewinnen allerdings in der Adoleszenz Gewicht und Alter an Bedeutung [4,17]. Jedoch erscheint für ein Kollektiv im weitgehend präpubertären Wachstumsbereich eine Referenzgleichung im Sinne von Dockery et al. [3] mit der Körperlänge als alleinigem Prädiktor gerechtfertigt. So genügt auch im hier untersuchten Altersbereich der Prädiktor Körperlänge (FVC 71–75%, FEV<sub>1</sub> 64–68%), um eine annähernd gleiche Anpassungsgüte zu erreichen wie mit Hilfe zusätzlicher Prädiktoren für Alter und Gewicht (FVC 71–73%, FEV<sub>1</sub> 66–69%).

Der Vergleich der Ist-Werte mit RW nach Dockery et al. [3] zeigt, dass die Lungenfunktionswerte der hier untersuchten Population über den gesamten Körperlängenabschnitt gleichmäßig höher liegen. Diese Beobachtung kann weder durch ethnische noch durch statistisch-methodische Faktoren erklärt werden. Allerdings führten Dockery et al. [3] bei sonst uns ähnlicher Methodik die Lungenfunktionsuntersuchungen am sitzenden Probanden und ohne Nasenklemme durch. In Anlehnung an eine Studie an Erwachsenen von Townsend [18], die durch forcierte Atemmanöver im Stehen signifikant höhere Lungenfunktionswerte als im Sitzen nachweisen konnte, ist am ehesten die sitzende Körperhaltung für die generell niedrigeren Werte für FVC und FEV<sub>1</sub> verantwortlich. Zudem enthielt das von Dockery et al. [3] rekrutierte Kollektiv möglicherweise einen gewissen Anteil an Asthmatikern, da dieses Ausschlusskriterium dort nicht gesondert berücksichtigt wurde.

Die Differenzen zwischen den Ist-Werten und sowohl den nach Luttmann et al. [1] als auch den nach Zapletal et al. [2] berechneten RW nehmen bis zu einer Körperlänge von 150 cm stetig ab (Abb.1 u. 2). Dies dürfte im Wesentlichen daher rühren, dass beide zitierten Arbeiten versuchen, eine große Alters- und Körperlängenspanne, unter Einschluss der Pubertät, durch ein und dieselbe Formel zu beschreiben, wobei die eingegangenen Körperlängen-Lungenvolumen-Relationen im pubertären und postpubertären Altersbereich eine systematisch beeinträchtigte Anpassung im präpuber-

tären Bereich zur Folge haben. Luttmann et al. [1] räumten bereits ein, dass eine relativ große Altersspanne von 6 bis 18 Jahren die statistische Anpassung erschwert [1]. Ferner zeigt sich für beide Referenzgleichungen ein uniformer Abfall der Ist/Soll-Relation im Längenbereich bis 150 cm. Schließlich wird unsere Annahme auch durch die Beobachtung gestützt, dass die Abweichungen zu den RW nach Dockery et al. [3], der ein Kollektiv im selben Altersbereich wie die hier untersuchte Population studierte, bis zur Körperlänge von 150 cm quasi konstant bleiben.

Die im Längenbereich von 120 bis 150 cm systematisch variierende Anpassung der Referenzgleichungen von Luttmann et al. [1] und Zapletal et al. [2] an die Ist-Werte hat prinzipiell in zwei Situationen praktische Bedeutung: erstens, im Falle eines Patienten dessen FVC mit einer Länge von 115 cm (entsprechend Alter sechs Jahre, Gewicht 20 kg) nach unserer Regressionsgleichung 1,48 l betrüge, würde nach der Literatur (Zapletal et al. [2], Luttmann et al. [1]) 1,34 l bzw. 1,33 l erwartet. Derselbe Patient hätte mit einer Länge von 150 cm (entsprechend elf Jahren und 37,5 kg) nach unserer Regressionsgleichung eine FVC von 2,87 l und nach der Literatur eine FVC von 2,92 l bzw. 2,99 l (Zapletal et al. [2], Luttmann et al. [1]). D.h., dass dieser Patient im Alter von sechs Jahren seinen RW um 10,5% bzw. 10,8% überschreiten und im Alter von zwölf Jahren um 2% bzw. 4% unterschreiten würde. Dies könnte im Individualfall zu Fehlinterpretationen bez. des Krankheitsverlaufes führen. Zweitens, analog zu a) könnte im Falle von Längsschnittstudien das Problem auftreten, dass bei einer Beobachtung einer Studienpopulation über das Grundschulalter hin die Verwendung der Referenzformeln aus der Literatur (Luttmann et al. [1], Zapletal et al. [2]) zu einer erheblichen systematischen Verschiebung des Verhältnisses des Ist-Wertes zum RW führen würde. Da die hier dargestellten Abweichungen der RW aus der Literatur (Luttmann et al. [1], Zapletal et al. [2]) von den Ist-Werten zu klinisch und epidemiologisch bedeutsamen Effekten führen können, empfehlen wir die Anwendung von getrennten Referenzgleichungen für präpubertären und postpubertären Altersbereich, zumindest für die FVC und die FEV<sub>1</sub>.

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene körperlängenabhängige, systematische Verzerrung der Ist-RW-Relation im präadoleszenten Altersbereich resultiert wahrscheinlich aus einer statistischen Anpassung über eine große, die Adoleszenz einschließende Altersspanne. Um Fehleinschätzungen zu vermeiden, empfiehlt es sich, zumindest für die FVC und FEV<sub>1</sub>, Kollektive mit geringem Altersunterschied zu vergleichen und bei Kollektiven mit großem Altersunterschied dem präpubertären Bereich gesonderte RW zugrunde zu legen.

## Literatur

- <sup>1</sup> Luttmann H, Kaaden R, Kreienbrock L, Treiber-Klötzer C, Wichmann HE. Normwerte für spirometrische Lungenfunktionsgrößen und den Peak-flow für 7- bis 18-Jährige. *Pneumologie* 1997; 51: 47–54
- <sup>2</sup> Zapletal A, Samanek M, Paul T. 1997. Lung function in children and adolescents. Methods. Reference values. Studied healthy subjects. In: Herzog H (Hrsg). *Progress in Respiration Research*. Basel: Karger, 1987 22 (1–3): 192–196
- <sup>3</sup> Dockery DW, Berkey CS, Ware JH, Speizer FE, Ferris BG. Distribution of forced vital capacity and forced expiratory volume in one

second in children 6 to 11 years of age. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 405–412

- <sup>4</sup> Rosenthal M, Bain SH, Cramer D, Helms P, Denison D, Bush A, Warner JO. Lung function in white children aged 4 to 19 years: I-Spirometry. *Thorax* 1993; 48: 794–802
- <sup>5</sup> Neuberger M, Kundi M, Wiesenberger W, Frank W. Lungenfunktionsreferenzwerte für Schüler von 6 bis 16 Jahren. *Pneumologie* 1994; 48: 175–181
- <sup>6</sup> Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatric Pulmonology* 1993; 15: 75–88
- <sup>7</sup> Wang X, Dockery DW, Wypij D, Gold DR, Speizer FE, Ware JH, Ferris BG. Pulmonary function growth velocity in children 6 to 18 years of age. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1502–1508
- <sup>8</sup> Frischer T, Studnicka M, Gartner C, Tauber E, Horack F, Veiter A, Spengler J, Kuehr J, Urbanek R. Lung function growth and ambient ozone. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 390–396
- <sup>9</sup> American Thoracic Society. Lung Function Testing: Selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202–1218
- <sup>10</sup> American Thoracic Society. Standardization of spirometry – 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1285–1298
- <sup>11</sup> Sherrill D, Viegi G. On modeling pulmonary function data. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 217–222
- <sup>12</sup> Wypij D. Spline and smoothing approaches to fitting flexible models for the analysis of pulmonary function data. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 223–228
- <sup>13</sup> Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986; 73: 13–22
- <sup>14</sup> SAS Institute Inc. *SAS/STAT User's Guide*, Version 6, Fourth Edition, Volume 1 + 2. Cary, North Carolina: SAS Institute Inc., 1989: 1686 pp.
- <sup>15</sup> Schwartz JD, Katz SA, Fegley RW, Tockman MS. Analysis of spirometric data from a national sample of healthy 6- to 24-year-olds. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1405–1414
- <sup>16</sup> Baur X, Lotz G, Ammon J. Pilotprojekt zur Überprüfung von Lungenfunktionswerten. *Pneumologie* 1995; 49: 253–265
- <sup>17</sup> Xuan W, Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Berry G, Woolcock AJ. Lung function growth and its relation to airway hyperresponsiveness and recent wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1820–1824
- <sup>18</sup> Townsend MC. Spirometric forced expiratory volumes measured in the standing versus the sitting posture. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 123–124

Priv.-Doz. Dr. med. J. Kühn

Universitäts-Kinderklinik  
Arbeitsgruppe Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose  
Mathildenstraße 1  
79106 Freiburg

E-mail: kuehr@kk1200.ukl.uni-freiburg.de