

Münchner Allergie- und Asthmastudie.
Referenzwerte der Lungenfunktion bei über 7000 Kindern im Alter
von 10 Jahren vor und nach Kaltluftprovokation.*

Matthias Wjst¹, Peter Reitmeier², Sigrid Dold¹, Erika von
Mutius¹

¹ Dr. von Haunersches Kinderspital der Ludwig-Maximilians-
Universität München, Lindwurmstraße 4, 8000 München 2

² Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (GSF), Institut
für Medizinische Informatik und Systemforschung, (MEDIS),
Ingolstädter Landstraße 1, 8042 Neuherberg

* im Auftrag des Bayerischen Staatsministeriums für
Landesentwicklung und Umweltfragen

z.Hd.
Herrn Dr.E.Krieger
Schriftleitung Atemwegs-
und Lungenkrankheiten
Salzburger Str.9-11
W-8230 Bad Reichenhall

Mss-Version 3.2
ID C:\ALLERGIE\M1_LUFU3.RTF
Manuskript Original/Kopie 1/Kopie 2
Datum 19.02.99 13:29
besteht aus 21 Seiten

Zusammenfassung

Dargestellt werden die Ergebnisse einer Querschnittsuntersuchung von Oktober 1989 bis Juli 1990 an 9-11jährigen Kindern in München (n=5767) und Oberbayern (n=1480). Aus dem Gesamtzahl von 7247 forcierten Fluss-Volumen-Kurven (FFVK) vor und nach Kaltluftprovokation, wird über 14 Kriterien eine Referenzgruppe (n=634) gebildet. Neben dem Effekt dieser Ausschlussfaktoren, wird die Korrelation zu den wichtigsten physiologischen Einflussfaktoren und ein Korrekturverfahren für unter- und übergewichtige Kinder vorgestellt. Die Basalwerte der FFVK entsprechen dabei den Literaturangaben, während der Abfall der Flusswerte nach Provokation geringfügig höher als erwartet ausfällt. Eine exakte Definition der Referenzgruppe ist als Grundvoraussetzung für die Auswertung epidemiologischer Studien unerlässlich.

Summary

We conducted 7247 tests of pulmonary function during a cross-sectional-study on asthma and allergy on children aged 9 to 11 living in Munich (n=5767) and northern Bavaria (n=1480). Using partial expiratory flow volume maneuvers (PEFV) before and after 4 min, 40 l/min, -15°C cold air challenge, a multi-prick-test and a questionnaire, 634 children were grouped by 14 conditions into the reference population. Important exclusion factors were low birth weight and unexpected pathological waveforms. Length offered the best individual size correction, sex seems to be a significant factor only in FVC and FEV1 and a new method to include extreme height/weight relations is presented. Mean values of the PEFV are nearly identical to calculations of the literature FVC 2352ml \pm 345ml, FEV1 2088ml \pm 282ml, PEF 4885ml \pm 720ml, FEF75 4286ml \pm 672ml, FEF50 2918ml \pm 568ml, FEF25 1489ml \pm 346ml, RAWoccl 0,62ml \pm 0,20. Flow measures demonstrated greater between subject variability than did volumes. The decrease after provocation is higher than expected: FVC -1,9%/ \pm 4,3%, FEV1 -4,0%/ \pm 3,0% and PEF (-7,0%/ \pm 6,7%), FEF75 (-8,3%/ \pm 6,5%), FEF50 (-10,43%/ \pm 7,8%) und FEF25 (-10,8%/ \pm 13,6%), RAWoccl +24,2%/ \pm 28,1%. The exact definition of the reference population and description of technical details are the fundamental basis for further analysis.

Keywords

CHILDREN/INFANTS
CROSS-SECTIONAL/POPULATION-BASED STUDY
LUNG-FUNCTION/PULMONARY FUNCTION
FLOW-VOLUME CURVES
COLD AIR CHALLENGE
HYPER-REACTIVITY

Referenzwerte für die Lungenfunktion werden meist als selbstverständlich vorausgesetzt. Doch mit welcher Methodik sie zustande gekommen sind und aus welcher Grundgesamtheit die Stichprobe gezogen ist, hat entscheidenden Einfluss, ob die Referenzwerte wirklich repräsentativ für die Verteilung der Messwerte in der normalen Bevölkerung sind.

Da die Lungenfunktionsmesswerte nicht nur von einer möglichen Lungenpathologie, sondern auch von einer Vielzahl physiologischer Einflussgrößen, wie Grösse, Gewicht, Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und erschwerend noch, von den technischen Voraussetzungen abhängig sind, sind eine Reihe von Empfehlungen ausgesprochen worden [Gardner, Tassig, Zamel]. Nachdem einheitliche Durchführungsbedingungen mittlerweile weitgehend akzeptiert sind, bleiben bei der Standardisierung und Interpretation der Lungenfunktionswerte weiterhin noch viele Fragen offen.

Die Erstellung eines Referenzbereiches ist bei Kindern ein besonderes Problem. Weniger durch die grosse Zahl potentieller Messwerte oder die unterschiedlichsten Messmethoden, als durch die bisher unzureichende Standardisierung der Referenzkollektive und der geringen Stichprobenzahl, bestehen hier besondere Schwierigkeiten [Übersicht bei Quanjer]. Da schon durch die normale Entwicklung bei Kindern eine ausgeprägte Alters- und Größenabhängigkeit für die Messwerte besteht, ist ein wesentlich größeres Normkollektiv erforderlich, als dies bei Erwachsenen notwendig wäre.

Zur vorläufigen Beurteilung der Untersuchungsergebnisse wurden bei der Münchner Asthma- und Allergiestudie (MAAS) verbreitete Literaturangaben sowohl für die forcierte Fluss-Volumenkurve (FFVK)[Zapletal] und für die Kaltluftprovokation (cold air hyperventilation challenge, CACH) [Zach] verwendet. Nach Abschluss der Erhebung bietet sich nun die Gelegenheit, die bisherigen Literaturangaben anhand des eigenen Kollektives zu überprüfen. Dass die vorgestellten Ergebnisse nur für 9-11-jährige Kinder gelten, muss als Einschränkung festgehalten werden; als Vorteil der Altershomogenität lassen sich Fragen nach Verteilung, Abhängigkeit und Einflußgrößen auf die Lungenfunktion differenzierter beantworten.

Methodik

MAAS

Die Münchner Allergie- und Asthmastudie war als Querschnittsuntersuchung zur Bestimmung der Prävalenz asthmatischer und allergischer Erkrankungen im Kindesalter (Asthma bronchiale, allergische Rhino-Konjunktivitis, atopische Dermatitis) konzipiert. Die Ergebnisse der Pilotphase sind veröffentlicht [Mutius], ebenso ein Teil der Daten zur Validierung der Pneumotachographen [Nicolai] durch Vergleich mit der Bodyplethysmographie. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer bestätigt.

Während der Haupterhebung von Oktober 1989 bis Juli 1990 erhielten alle Schüler (n=9349) der 4. Klasse an allen 118 Münchner Grundschulen (n=7382) und 65 ausgewählten Schulen in Oberbayern (n=1957) einen Elternfragebogen. Diese Bögen enthielten 58 Fragen zu aktuellen und früheren Erkrankungen des Kindes und der Familienangehörigen aus dem atopischen bzw. asthmatischen Bereich, zu klinisch-anamnestischen Hinweisen auf eine bronchiale Hyperreagibilität, zum Rauchverhalten der Familie, zu Innenraumbelastungen und zum Sozialstatus der Familie.

Dazu kam ein Allergie-Hauttest mit einem Multi-Allergen-Stempel im modifizierten Pricktestverfahren und eine Lungenfunktions-Untersuchung in Ruhe und nach Provokation mit Kaltluft. 8257 Kinder (w=51%, w=49%, Alter 9,8 Jahre) fanden Eingang in die Gesamtauswertung der Studie, entsprechend einer Gesamtresponserate von 88%.

FFVK

Nach Bestimmung von Körpergröße und -gewicht wurden bei 7247 Kindern in der jeweiligen Schule von 8.00-13.00 Uhr insgesamt 6870 auswertbare Fluss-Volumenkurven mit Atemwegswiderstand, sowie 83 FFVK zur Doppelbestimmung registriert.

Bestimmt wurden mit insgesamt fünf Geräten Typ Pneumoscop (Hersteller Fa. Jäger, Würzburg) von vier Untersuchungsteams FVC, FEV1, PEF, MEF75, MEF50, MEF25 und RAWoccl. Die Geräte wurden täglich mit Raumtemperatur, relativer Luftfeuchtigkeit und Luftdruck auf BTPS-Werte geeicht. Zusätzlich wurde eine Volumeneichung auf 1 Liter und eine Kontroll-Lungenfunktion des Untersuchers vorgenommen.

Kontraindikation für die Ausgangslungenfunktion war eine fehlende Einverständniserklärung der Eltern, Weigerung des Kindes oder fieberhafter Infekt. Von der Provokation ausgeschlossen wurden Kinder mit $FVC_V < 70\%$ oder $FEV1_V < 70\%$ der temporären Referenzwerte.

Nach Erläuterung des Vorgehens wurden die Lungenfunktionen im aufrechter Sitzposition mit einer Nasenklemme durchgeführt. Vor Provokation wurde zuerst der Atemwegswiderstand, nach Provokation zu Anfang die Fluss-Volumenkurve gemessen, weil allein schon eine tiefe Inspiration die pulmonäre Compliance erhöhen und die Atemwegsresistance vermindert kann. Die Durchführung richtete sich nach den üblichen Kriterien der ATS [Gardner] bzw GAP-Conference [Taussig], während die Kaltluftprovokation nach der von [Zach] erarbeiteten Methodik durchgeführt wurde.

Das Atemmanöver wurde maximal fünfmal wiederholt, wobei besonders auf eine Reproduzierbarkeit von 10% innerhalb der Einzelmessungen, auf einen guten Peakflow zu Beginn und eine vollständige Expiration geachtet wurde. Als Ergebnis wurden die Maximalwerte aus den Einzelmanövern ausgegeben.

Die Bestimmung des Atemwegswiderstandes nach der Verschlussdruck- oder Shuttermethode wurde solange wiederholt, bis der Messwert konstant blieb und die Ausgleichsdruckkurve die typische Rechteckform aufwies. Pressatmung, Glottisschluss, oro-buccaler Druckausgleich und Änderung der Atemmittellage sollte vermieden werden.

Bei 83 Kindern wurde an dem folgenden Schultag die Ruhe-Lungenfunktion wiederholt. Bei 100 Non-Respondern wurden ein Kurzfragebogen verteilt, der von 84 Kindern ausgewertet werden konnte.

Nach einer gemeinsamen Trainingsphase wurde mit allen Untersuchergruppen in regelmässigen Monitorsitzungen technische Probleme und Zwischenergebnisse besprochen. Allen Mitarbeitern lag ein Instruktionsmanual vor.

CACH

Das RHES-Gerät (Respiratory Heat Exchange System, Hersteller Fa. Jäger, Würzburg), ein thermostatisch kontrolliertes Kälteaggregat, erzeugt über eine Wärmeaustauschereinheit und Luftvortrockner 10-100l/min kalte Trockenluft im Regelbereich 0-250C. Dazu kann über einen Rotameter CO₂ im Bereich von 1-10l/min zugemischt werden.

Nach der basalen Lungenfunktion inhalierten die Kinder über vier Minuten die auf -150C abgekühlte Luft. Die erforderliche Minutenventilation wurde aus dem Produkt von FEV_{1_V} und dem Faktor 22,5 ermittelt, die CO₂-Beimischung zur Eukapnie auf 5% des ermittelten Luftstromes eingestellt. Nach Aufsetzen von Nasenklemme und Mundstück wurden die Probanden motiviert, kräftig zu hyperventilieren. Die Ventilation konnte an einem vorgeschalteten Ballon kontrolliert werden. Innerhalb von fünf Minuten wurde die Lungenfunktion wiederholt.

Bei Dyspnoe, auskultatorischen Pfeifgeräuschen oder übermäßigem Abfall der gemessenen Lungenfunktionsparameter nach Provokation wurden 2 Hübe eines beta-2-Sympathomimetikums verabreicht und die Probanden bis zur vollständigen Reversibilität der Symptome überwacht. Eine obstruktive Reaktion länger als 30 Minuten wurde nicht beobachtet, weitere Nebenwirkungen traten nicht auf.

Definitionen

Die Kinder in der Normgruppe sollten nach den Literaturempfehlungen [Quanier] eine unauffällige kardiorespiratorische Anamnese haben, insbesondere sollte keine Arztdiagnose Asthma bronchiale, asthmoide oder spastische Bronchitis vorliegen (Kriterium 1, K1 und damit auch keine Medikamente einnehmen, die Auswirkungen auf die Lungenfunktion haben), die Kinder nicht an gehäuften Bronchitiden leiden (K2) oder die diskreten Symptome der bronchialen Hyperreagibilität aufweisen, wie nächtlicher Husten, Husten über 14 Tage oder Husten nach Anstrengung, in kalter Luft oder Nebel (K3). Dazu sollten bisher keine pfeifende Atemgeräusche (ausser Pseudokrupp-Episoden, K4) oder Dyspnoe (ausser nach Anstrengung, K5) bisher aufgetreten sein. Weiterhin sollten die Kinder im Augenblick keinen Infekt der oberen Atemwege haben (K6). Dazu wurden alle Frühgeborenen unter der 37 SSW und Kinder mit Geburtsgewichten unter 2500 Gramm wegen der Gefahr von Lungenreifungsstörungen ausgeschlossen (K7). Die ausländischen Kinder wurden für das Referenzkollektiv ausgeschlossen (K8), auf die Ergebnisse dieser Gruppe wird gesondert eingegangen.

Als Qualitätskriterien für die Lungenfunktionen wurden sechs weitere Forderungen aufgestellt. Erstens sollte die Mitarbeit der Kinder als gut oder zumindestens als passabel bewertet worden sein (K9). Kriterium dafür war die Einschätzung, ob das Kind motiviert ist, die Aufgabe versteht und motorisch in der Lage ist, in optimal drei und maximal fünf Versuchen, die Messwerte innerhalb 10% zu reproduzieren. Weiterhin wurden alle Lungenfunktionen, die mit mindestens zwei Werten unter den Literaturangaben lagen, nochmals durch Einzelbeurteilung auf Auswertbarkeit und Kurvenform nachgeprüft (K10), da sich rein anamnestisch nicht alle pathologischen FFVK erfassen lassen. Drittens wurden alle Lungenfunktionen mit MEF25-Werten über 160% der temporären Referenz ausgeschlossen, da diese Kurven nur durch eine unvollständige Expiration erzielt worden sind (K11). Lungenfunktionen, die einen Anstieg in mindestens zwei Werten zeigten, wurden ausgeschlossen, weil bei diesen Kindern vermutlich erst durch den Trainingseffekt die tatsächliche Kapazität erreicht wird (K12). Von jeder FFVK mussten alle Einzelwerte vorhanden sein (K13) und als letztes Kriterium sollten die Korrekturfaktoren der Geräteichung von Ein- und Ausatmung innerhalb der doppelten Standardabweichung der Eichwerte liegen (K14), entsprechend einem Mittelwert des Korrekturfaktors von 1.0006 und einer Standardabweichung von 0.065 für Expiration und 1.016 respektive 0.059 für die Inspiration (von der GAP gefordert 1.03 [Taussig]).

Statistik

Die Daten wurden mit SAS 6.06 auf IBM 4381 analysiert. Range-Checks sollten Codierfehler und Doppeleingaben Eingabefehler minimieren. Die einzelnen statistischen Verfahren sind bei den Ergebnissen angegeben.

Ergebnisse

Rekrutierung

Durch die Auswahlkriterien (TABELLE 1) wurden 634 Kinder zu einem Referenzkollektives zusammengefasst. Durch eine restriktive Auswahl wurde versucht, für das projektierte nicht-parametrischen Verfahren zur Referenzwertbildung, eine homogene Gruppe gesunder Kinder zu erfassen.

* TABELLE 1 Ausschlusskriterien der Referenzgruppe

Interessant ist dabei die Auswirkung der einzelnen Kriterien auf einige ausgewählte Parameter. Obwohl durch einige Kriterien relativ hohe Probandenzahlen ausgeschlossen wurde (K6 aktueller Infekt, K12 Anstieg nach Provokation), wären von diesen Gruppe nur schwache Verschiebungen zu erwarten gewesen. Die grössten Unterschiede finden sich bei K7 (Frühgeborene/Low-birth-weight) und K10 (Einzel-Nachbeurteilung). Auf Grösse adjustiert, sind die frühgeborenen Kinder nicht mehr so auffällig: bei FVC_V, FEV1_V, PEF_V, MEF25_V, MEF75_V auf nicht signifikant angehobene Unterschiede zwischen 2% und 3%, für MEF50 -5%, $p < 0.01$). Durch Kriterium K10 (Einzel-Nachbeurteilung) wurden 44 Lungenfunktionen erfasst. Von insgesamt 121 Lungenfunktionskurven mit Nachbeurteilung mussten 113 ausgeschlossen werden, davon 47 (39%) wegen technischer Unzulänglichkeiten (falsch beurteilte Mitarbeit, insuffizientes Atemmanöver, ungenügende Inspiration, fehlender Peak-Fluss, vorzeitiger Abbruch), 37 (31%) wegen pathologischer Kurvenform vor und 29 (24%) nach Provokation.

Während der Modellbildung war die zusätzliche Bedingung enthalten, dass in dem Normkollektiv nur Kinder innerhalb der 95% Gewichts- und Grössenperzentile enthalten sein sollten (in dem Gesamtkollektiv zwischen 26 kg und 48 kg, beziehungsweise zwischen 133 cm und 154 cm). Das hätte den Vorteil beinhaltet, mit einer linearen Regressionsgleichung auszukommen, doch waren dadurch die Normwerte für die kleinen Kinder zu hoch angenommen.

Ergebnisse vor Provokation, Korrelationsgleichungen

In der Referenzgruppe sind die Daten der vier unterschiedlichen Untersuchungsgruppen anähernd gleich proportional repräsentiert. Der einzige statistisch nachweisbare Teameffekt, war eine geringfügig niedrigere Vitalkapazität vor Provokation (-103 ml, $p < 0.05$) bei zwei Untersuchungsgruppen. Die Mittelwerte sind in Tabelle 2 wiedergeben. Die Streuung sinkt zwar absolut gesehen von PEF_V zu MEF25_V, steigt aber in Relation zu dem Mittelwert (PEF_V +14.7%. MEF75_V +15.7%. MEF50_V +19.5%, MEF25_V +23.2%), was für eine wachsende Variabilität innerhalb des Ausatmungflusses gegen Ende der Ausatmung spricht.

TABELLE 2 Mittelwerte der Referenzgruppe und
Regressionsgleichungen

Um die leicht linksschiefe Verteilung auszugleichen, wurden alle Werte logarithmiert, wodurch eine anähernde Normalverteilung erreicht wurde. Welchen Erklärungswert die physiologischen Einflussgrößen auf die Lungenfunktionsparameter haben, stellt Tabelle 3 dar. Variablenkombinationen aus Gewicht und Grösse, wie Körperoberfläche oder Körpermassen-Index (nicht gezeigte Daten) bringen keinen Zugewinn gegenüber dem direkten Einsetzen der Variablen in der linearen Regression.

*TABELLE 3 Korrelation zu Einflussgrößen

Während die Korrelation zur Körpergrösse bei FVC_V ($R^2=0.52$, $p < 0.001$) und FEV1_V ($R^2=0.55$, $p < 0.001$) sehr gut ist, sinkt sie rapide bei den Partialflussflusswerten und hat beim Atemwegswiderstand kaum noch einen Einfluss. Das Gewicht geht offensichtlich nur als Cofaktor der Grösse mit ein und könnte daher vernachlässigt werden.

Ein bereits klinisch bemerktes Phänomen bei den temporären Referenzgleichungen, zwingt dazu, den Einfluss des Körpergewichtes genauer zu betrachten. Vor allem Kinder mit einer hohen Grössen-Gewichts-Relation, erzielen deutlich geringere Werte bei der Vitalkapazität, eine Beobachtung, die Zeichnung 1 und Zeichnung 2 darstellen.

*ZEICHNUNG 1 Gewichts-/Grössenrelation und FVC_V

*ZEICHNUNG 2 Gewichts-/Grössenrelation und FEV1_V

Horizontal ist in Anlehnung an den Broca-Index, der für Kinder nicht brauchbar ist, der Quotient aus tatsächlichem Gewicht und von dem Gesamtkollektiv aus der Körpergrösse erwartetem Gewicht als Adipositas-Index, vertikal die Ist/Soll-Prozentangabe aufgetragen. Mit zunehmenden Quotienten sind die Kinder übergewichtig, die FVC erreicht bei 1.25 ein Maximum von 107% und sinkt bei 1.50 wieder auf 100%. Mit abnehmendem Quotienten sinkt die Leistung kontinuierlich bis auf 85% bei dem extrem Untergewicht von 0.50. Diesem Umstand kann man Rechnung tragen, indem man den aus der Grösse ermittelten Regressionwert mit dem aus diesem Phänomen berechneten Faktor adjustiert. Die endgültigen Referenzgleichung nimmt dann die Form an:

$$\text{FVC_V}_{\text{männl}} = (2.209 * (\text{gewicht} / 0.713 * \text{groesse} - 67.5) - 1.162 * (\text{gewicht} / 0.713 * \text{groesse} - 67.5)^2 + 0.417 * (\text{gewicht} / 0.713 * \text{groesse} - 67.5)^3) * e^{(-9.48 + 2.09 * \ln(\text{groesse}))}$$

Aus Tabelle 3 lässt sich weiterhin ableiten, dass sich nur für FVC_V und FEV1_V eine geschlechtsspezifische Auswertung lohnt (Anstieg des R² bei FVC_V um 0.06, bei FEV1_V um 0.05).

Zeichnung 3-10 zeigen die Verteilung aller gemessenen Einzelwerte mit zugehöriger Regressionsgleichung für alle Fluss-Volumen-Parameter mit den 95%-Perzentilenkurven.

*ZEICHNUNG 3 Regressionskurven für FVC_V/ FEV1_V/, PEF_V, MEF75_V, MEF50_V, MEF25_V

Ergebnisse nach Provokation

Nach Provokation mit Kaltfluthyperventilation fallen alle Werte jedoch in unterschiedlichem Ausmass ab: FVC_N mit -1,9%/+-4,3% nur gering, FEV1_N mit -4,0%/+-3,0% ausgeprägter. In ansteigender Reihenfolge folgen PEF_N (-7,0%/+-6,7%), FEF75_N (-8,3%/+-6,5%), FEF50_N (-10,43%/+-7,8%) und FEF25_N (-10,8%/+-13,6%). Der Atemwegswiderstand steigt gegenläufig um +24,2%/+-28,1%.

Doppelbestimmungen

Zunahme während des Untersuchungszeitraumes

Während des Untersuchungszeitraumes von Oktober 1989 bis Juli 1990 stieg die FVC in dem Gesamtkollektiv nahezu kontinuierlich um 19 ml/Monat, mit einem Maximum im Juli von 48 ml.

Diskussion

Insgesamt sind die Auswirkungen der Restriktionskriterien mit maximal 10% Verschiebung auf die beiden Hauptparameter FVC und FEV1 so erheblich, dass eine exakte Definition unumgänglich wird. Welchen Einfluss Ausschlusskriterien auf die Referenzgruppe haben, ist vermutlich nicht in der Literatur nicht berichtet worden, weil als a-priori-Bedingung für eine Normwertstudie diese Kinder schon ausgeschlossen wurden.

Da nur 8 von 59 bisher vorgestellten Referenzwertstudien eine Fallzahl von über 500 Kindern haben [Quanjer], ist ein Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den Literaturangaben vielversprechend. Für die auszugsweise Darstellung in Zeichnung 3 und 4 wurden in bisher publizierten Referenzgleichungen die Werte eines repräsentativen männlichen, zehnjährigen Probanden mit 143 cm Größe, 35 kg Gewicht und 1.19 m² Körperoberfläche eingesetzt.

*ZEICHNUNG 3 Literaturvergleich FVC_V

*ZEICHNUNG 4 Literaturvergleich FEV1_V

Im Verhältnis zu dem Mittelwert der Literaturangabe für FVC_V (2351 ml) und FEV1_V (2109 ml) ist das Ergebnis der MAAS nahezu identisch und liegt für MEF50_V (2815 ml) mit 104% nur geringfügig darüber. Für RAW_V (Literaturmittel 0.41 kPa·l⁽⁻¹⁾·s) ist das Ergebnis von 0.41 auf 0.63 kPa·l⁽⁻¹⁾·s (entsprechen 154%) erhöht, ein Vergleich ist aber wegen der starken Methodenabhängigkeit kaum möglich.

Die im europäischen Raum am häufigsten verwendeten Angaben[Zapletal 1987] werden nur zum Teil reproduziert (FVC_V 93%, FEV1_V 97%, PEF_V 100%, MEF75_V 99%, MEF50_V 111%, MEF25_V 95%, RAW_V 224%). Mögliche Gründe können in der unterschiedlichen Versuchsanordnung (Wasserspirometer versus elektronischer Flussvolumen-Integration) oder dem Untersuchungskollektiv liegen (bei [Zapletal] 173 Kinder zwischen 6-18 Jahren), das anders zusammengesetzt ist.

Den Cut-Off-Point der erzielten Prozentzahl legen der Grossteil von 107 in Jahr 1989 befragten amerikanischen Kliniken bei FVC_V und FEV1_V auf 80%, während bei den Flusswerten von MEF25_V, MEF50_V und MEF50_V eine grosse Spannbreite von unter 60% bis 90% angegeben wird [Pattishall]. Aus den Daten der MAAS vor Provokation wird unter Einbeziehung der doppelten Standardabweichung, entsprechend dem 95.45 % Vertrauensintervall, relativ niedrige Grenzen für den pathologischen Ausfall errechnet: FVC 71%, FEV1 73%, PEF 71%, FEF75 69%, FEF50 61%, FEF25 54% und RAW 1.25 kPa*l⁽⁻¹⁾*s. Die höhere Variabilität, die sich in diesen unteren Abrissgrenzen bemerkbar macht, lässt sich am wahrscheinlichsten durch das Kollektiv von Kindern erklären, während sich die Angaben von Pattishall auf Erwachsene beziehen. Eine endgültige Empfehlung zur Benutzung dieser einseitigen unteren Grenzen, kann aber noch nicht gegeben werden, da der Überlappungsbereich zwischen der Referenzgruppe und der Gruppe Asthmatiker sehr gross ist.

Da das Asthma bronchiale als anfallsweise, aber im Anfangsstadium voll reversible Obstruktion beschrieben wird, fällt es aufgrund der alleinigen Diagnose Asthma oder bronchiale Hyperreagibilität schwer, aus den Basalwerten einen Referenzbereich für Asthmatiker aufzustellen, solange nicht ganz gesichert war, dass während der Erstuntersuchung eine Obstruktion vorlag.

Nach der allgemeiner Vorstellung scheint aber eine latente, aber permanente bronchiale Hyperreagibilität des Asthmatikers vorzuliegen, an der sich die Probanden diskriminieren lassen müssten. Bei der Suche nach einem risikolosen Provokationsverfahren hat die kalte Luft entscheidende Vorteile, da sie einen physiologischen Reiz mit maximaler Reaktion bereits nach 5 Minuten darstellt, eine nur kurze Refraktärzeit von etwa 30 Minuten aufweist [Heaton] und eine "late asthmatic reaction" ausbleibt. Vermutlich ist der Mechanismus der Bronchokonstriktion durch Wärmeentzug nicht mit der direkten pharmakologischen Stimulation mit Metacholin oder Histamin vergleichbar, da durch Kaltluft eigene Mediatoren freigesetzt werden müssen. Das soll zu einer geringeren Sensitivität bei höherer Spezifität [Townley] im Vergleich zur PD20=20mg/ml von Metacholin führen, dem eine Sensitivität und Spezifität von 90% zugeordnet wird. Nach anderen Angaben ist die CACH sowohl der Histamin- ($r=0.92$, $p<0.001$) als auch Metacholinprovokation ($r=0.86$, $p<0.001$) vergleichbar [Heaton]. Die CACH soll dabei besser den klinische Schweregrad einer Obstruktion erfassen [Zach 1984] und dabei gut reproduzierbar sein ($r=0.93$, $p<0.001$) [Heaton]. Während dem Abfall von FEV1 die grösste Bedeutung beigemessen wird [Townley] verschiebt sich das an unseren Probanden zugunsten der variableren Partialflusswerten.

* TABELLE 4

Deutlicher noch als an den Ergebnissen der Tabelle 4, in welcher der prozentuale Abfall dargestellt ist, lässt sich der CACH-Effekt an den Normwerten der Partialflusswerte in Tabelle 2 nach Provokation zeigen, die erheblich besser Nicht-Asthmatiker von Asthmatikern diskriminieren können. Die Bestimmung der maximalen expiratorischen Flussraten erweist sich hier als von besonderem Vorteil, die Frühphase der Bronchusobstruktion zu erkennen. [ZAPLETAL S.32ff] Wenn die Versuchsperson mit einer maximalen Anstrengung die Obergrenze des Luftflusses erreicht hat, bringt eine weitere Anstrengung der Atemmuskulatur keine Änderung des absteigenden Teils der Fluss-Volumenkurve mehr, sie wird damit also "anstrengungsunabhängig". Dieser Kurvenfluss ist daher am sichersten bei einem Patienten zu reproduzieren und wird sogar als "fingerprint" empfohlen.

für die Autoren:

Dr. Matthias Wjst
Josephstr.5
8000 München 40
089-2711023

Wir bedanken uns bei Herrn Prof. Dr. Hadorn, Leiter der Kinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Herrn Prof. Dr. van Eimeren, Leiter des medis-Instituts der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (GSF), Herrn Prof. Dr. W. Lehmacher, Leiter der Abteilung 6 im medis-Institut der GSF und Herrn PD. Dr. Mücke, Leiter des Referates Umwelthygiene im Bayerischen Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen, für die freundliche Durchsicht des Manuskriptes und weitere Anregungen. Weiterhin gilt unser Dank Herrn Dr. T. Nicolai für Konzeption der Studie, Frau Dr. A. Hillebrecht, Frau Dr. K. Beck, Frau R. Frentzel-Beyme, Frau A. Becker, Frau W. Bialas, Frau S. Braun, Frau A. Fuger, Frau Griehl, Frau H. Hörnlein, Frau J. Kohle, Frau H. Kroker, Frau G. Lindl-Agiolopolus für Ihre hervorragende Arbeit bei der Untersuchung der Kinder, Herrn C. Malin, M. von Mutius, Herrn T. Kreyssig, Herrn A. Provelegios, Herrn R. Berbig, Herrn A. Jensen für die Mühe mit Transport der Geräte, Frau E. Stiepel und Frau A. Wulff für die statistische Beratung, Frau ***** für die Dateneingabe, allen beteiligten Rektoren, Lehrern und Hausmeistern für die bereitwillige Unterstützung und -last but not least- den Kindern und Eltern, die durch ihr Engagement diese Untersuchung erst möglich gemacht haben.

Anhang 1
Literaturverzeichnis

1. Gardner R.M., J.L.Hankinson, J.L.Clausen (American Thoracic Society): Standardization of spirometry - 1987 update. Am.Rev.Respir.Dis. 136, 1285-1289 (1987).
2. Heaton R.W., A.F.Henderson, J.F.Costello: Cold air as a bronchial provocation technique. Chest 86, 810-814 (1984).
3. Mutius von E., T.Nicolai, E.Stiepel, R.Frentzel-Beyme, P.Reitmeir, A.Wulff, P.Lehmacher, E.von Loeffelholz, B.Berbig, D.Adam: Prävalenz von kindlichem Asthma bronchiale und Allergien in München. Münch.Med.Wsch. 131, 850-852 (1989).
4. Nicolai T., E.von Mutius, M.Heyses: Unterschiede in der Reaktivität von Okklusionswiderstand spezifischer Resistance und forcierter Fluss-Volumen-Kurve bei Kindern auf Provokation und Broncholyse. 11.Jahrestagung der Ges.f.päd.Pneumologie 13.-15.4.1989, Graz, S.29
5. Pattishall E.N.: Pulmonary Function Testing Reference Values and Interpretations in Pediatric Training Programs. Pediatrics 85, 768-773 (19..).
6. Quanjer P.H., J.Stocks, G.Polgar, M.Wise, J.Karlberg, G.Borsboom: Compilation of reference values for lung function measurements in children. Eur.Respir.J.Suppl. 2, 184S-261S (1989).
7. Tager I.B., S.T.Weiss, A.Munoz, C.Welty, F.E.Speizer: Determinations of response to eucapnic hyperventilation with cold air in a population-based study. Am.Rev.Respir.Dis 134, 502-508 (1986).
8. Taussig L.M., V.Chernick, R.Wood, P.Farrell, R.B.Mellins: Standardization of lung function testing in children. Proceedings and recommendations of the GAP conference committee. J.Pediatr. 97, 668-676 (1990).
9. Townley R.J., R.J.Hopp: Inhalation methods for the study of airway responsiveness. J.Allerg.Clin.Immunol. 80, 111-124 (1987).
10. Zach M., G.Polgar, H.Kump, P.Kroisel: Cold air challenge of airway hyperreactivity in children: Practical application and theoretical aspects. Pediatr.Res. 18, 469-78 (1984).
11. Zach M., M.Hadl: Die Kaltlufthyperventilationsprovokation. Normalwertbereiche einzelner Lungenfunktionsparameter im Kindesalter. Atemw.-Lungenkrh. 13:298-299 (1987).
12. Zapletal A., M.Samanek, T.Paul: Lung function in children and adolescents. Methods, reference values. Progress in Respiration Research Vol 22, Karger, Basel, 1987.

Anhang 2
Abkürzungen

FEV1 = Forciertes expiratorisches Volumen nach 1 Sekunde [l]
(falls unter 1 Sekunde ausgeatmet wurde, FEV1=FVC)
FVC = Forcierte Vitalkapazität[l]
MEF75 = Forcierter expiratorischer Flow bei 75% der FVC [l/s]
MEF50 = Forcierter expiratorischer Flow bei 50% der FVC [l/s]
MEF25 = Forcierter expiratorischer Flow bei 25% der FVC [l/s]
PEF = Exspiratorischer Peak Flow [l/s]
RAW = Atemwegswiderstand [kPa/(l/s)]

Appendix _V = vor Kaltluftprovokation
_N = nach Kaltluftprovokation

Anhang 3
Tabellen und Zeichnungen

Legenden zu den Tabellen

TABELLE 1 Ausschlusskriterien der Referenzgruppe

Kein Ausschluss durch Kriterium K2.

N.s. nicht signifikant, * $0.05 \geq p > 0.01$, ** $0.01 \geq p > 0.001$, ***
 $p \geq 0.001$ im T-Test, ungleiche Varianzen.

+ Kriteriendefinition siehe Methoden, ++ prozentualer
Unterschied der unkorrigierte Messwerte in der jeweiligen
Kriteriengruppe in Abhängigkeit von den Mittelwerten aus TABELLE
2.

TABELLE 2 Referenzgruppe

+ für RAW [kPa/(l/s)], ++auf Liter berechnet

TABELLE 3 Korrelation zu Einflussgrößen

+ alle Werte logarithmiert

TABELLE 4 Literaturvergleich Grenzwerte nach CACH

+ berechnet aus $(-\text{Vorwert} + \text{Nachwert}) / \text{Vorwert} * 100 - 2 * \text{S.D.}$

TABELLE 1 Ausschlusskriterien der Referenzgruppe

Krit.+	n=	FVC_V++	FEV1_V	FEF50_V	FVC_N	FEV1_N	FEF50_N
K1	11	-4% n.s.	-5% n.s.	-11% n.s.	-6% n.s.	-8% n.s.	-13% *
K3	63	0% n.s.	0% n.s.	-3% n.s.	0% n.s.	-1% n.s.	-6% *
K4	75	-2% n.s.	-1% n.s.	-2% n.s.	-2% n.s.	0% n.s.	-3% n.s.
K5	17	0% n.s.	0% n.s.	+2% n.s.	+1% n.s.	0% n.s.	0% n.s.
K6	495	0% n.s.	-1% n.s.	-2% n.s.	0% n.s.	0% n.s.	-3% *
K7	153	-4% **	-4% ***	-7% ***	-3% *	-4% **	-8% ***
K8	138	+1% n.s.	+2% n.s.	+5% *	+1% n.s.	+2% n.s.	+3% n.s.
K9	57	0% n.s.	0% n.s.	+4% n.s.	0% n.s.	0% n.s.	+5% n.s.
K10	44	-4% n.s.	-10% ***	-22% ***	-5% *	-15% ***	-34% ***
K11	7	+6% n.s.	+14% n.s.	+56% ***	+6% n.s.	+16% n.s.	+56% *
K12	474	-2% n.s.	-1% n.s.	+1% n.s.	+2% n.s.	+3% ***	+7% ***
K13	4	-9% n.s.	-18% [n.s.]	+18% n.s.	-12% n.s.	+10% n.s.	+8% n.s.
K14	7	+9% n.s.	+3% n.s.	-11% n.s.	+10% n.s.	+3% n.s.	-16% n.s.

TABELLE 2 Referenzgruppe
Mittelwerte und Regressionsgleichungen

	Mittel [ml]+	Std.abw. [ml]	Regressionsgleichung++
FVC_V/männl.	2454	327	$=e^{(-9.481+2.088*\ln(\text{Groesse}))}$
FVC_V/weibl.	2247	330	$=e^{(-10.970+2.374*\ln(\text{Groesse}))}$
FEV1_V/männl.	2165	269	$=e^{(-9.446+2.056*\ln(\text{Groesse}))}$
FEV1_V/weibl.	2009	272	$=e^{(-10.256+2.208*\ln(\text{Groesse}))}$
PEF_V	4885	720	$=e^{(-5.672+1.461*\ln(\text{Groesse}))}$
MEF75_V	4286	672	$=e^{(-6.005+1.501*\ln(\text{Groesse}))}$
MEF50_V	2918	568	$=e^{(-7.499+1.724*\ln(\text{Groesse}))}$
MEF25_V	1489	346	$=e^{(-7.385+1.563*\ln(\text{Groesse}))}$
RAW_V	0,62	0,19	

FVC_N/männl.	2418	335	$=e^{(-9.613+2.112*\ln(\text{Groesse}))}$
FVC_N/weibl.	2193	320	$=e^{(-10.870+2.349*\ln(\text{Groesse}))}$
FEV1_N/männl.	2079	263	$=e^{(-9.035+1.965*\ln(\text{Groesse}))}$
FEV1_N/weibl.	1930	268	$=e^{(-10.316+2.212*\ln(\text{Groesse}))}$
PEF_N	4537	703	$=e^{(-6.371+1.586*\ln(\text{Groesse}))}$
MEF75_N	3928	673	$=e^{(-6.750+1.633*\ln(\text{Groesse}))}$
MEF50_N	2612	552	$=e^{(-7.858+1.773*\ln(\text{Groesse}))}$
MEF25_N	1317	326	$=e^{(-6.694+1.399*\ln(\text{Groesse}))}$
RAW_N	0,76	0,26	

TABELLE 3 Korrelation zu Einflussgrössen

	R2+						
	Sex	Gew	Groe	Sex Gew	Gew Groe	Sex Groe	Sex Gew Groe
FVC_V	0,096	0,43	0,522	0,501	0,559	0,581	0,618
FEV1_V	0,081	0,403	0,552	0,461	0,572	0,598	0,618
PEF_V	0,028	0,158	0,202	0,177	0,213	0,217	0,228
MEF75_V	0,006	0,123	0,185	0,126	0,188	0,186	0,189
MEF50_V	0,001	0,096	0,162	0,096	0,162	0,162	0,163
MEF25_V	0,001	0,035	0,092	0,035	0,094	0,092	0,094
RAW_V	0,002	0,005	0,035	0,008	0,043	0,039	0,048

TABELLE 4 Literaturvergleich Grenzwerte nach CACH

	MAAS 1990 Grenze	Zach 1987 Grenze
FVC	-10%	(nicht angegeben)
FEV1	-10%	-9%
PEF	-20%	-22%
MEF75	-21%	-25% (MEF25-75)
MEF50	-26%	-24%
MEF25	-38%	-33% (partielle Kurve 47%)
RAW	+80%	+61%

ZEICHNUNG 1 Gewichts-/Größenrelation und FVC_V
ZEICHNUNG 2 Gewichts-/Größenrelation und FEV1_V

ZEICHNUNG 3 Regressionskurven für FVC_V/ FEV1_V/, PEF_V,
MEF75_V, MEF50_V, MEF25_V

ZEICHNUNG 4 Literaturvergleich FVC_V
ZEICHNUNG 5 Literaturvergleich FEV1_V