

Bundesgesundheitsbl 2020 · 63:322–331
<https://doi.org/10.1007/s00103-020-03102-1>
 Online publiziert: 20. Februar 2020
 © Der/die Autor(en) 2020



Stefan Karrasch^{1,2,3} · Annette Peters¹ · Christa Meisinger^{4,5} · Maike Ferland¹ · Lina Jaeschke⁶ · Tobias Pischon^{6,7,8,9} · Julia Fricke¹⁰ · Thomas Keil^{10,11,12} · Sylvia Gastell¹³ · Matthias Schulze¹⁴ · Mirko Brandes¹⁵ · Kathrin Günther¹⁵ · Oliver Kuß¹⁶ · Tamara Schikowski¹⁷ · Carina Emmel¹⁸ · Karl-Heinz Jöckel¹⁸ · Karin B. Michels¹⁹ · Claus-Werner Franzke¹⁹ · Susan Langer²⁰ · Rafael Mikolajczyk²⁰ · Annika Jagodzinski^{21,22} · Heiko Becher²³ · Stefanie Castell²⁴ · Yvonne Kemmling²⁴ · Sabina Waniek²⁵ · Wolfgang Lieb²⁵ · Kerstin Wirkner^{26,27} · Markus Loeffler^{26,27} · Karin Halina Greiser²⁸ · Rudolf Kaaks^{28,29} · Nicole Legath³⁰ · Klaus Berger³⁰ · Sabine Schipf³¹ · Wolfgang Hoffmann³² · Anja Sedlmeier³³ · Michael Leitzmann³³ · Hermann Brenner³⁴ · Bernd Holleczeck³⁵ · Holger Schulz^{1,3}

Lungenfunktion in der NAKO Gesundheitsstudie: Methoden und erste Ergebnisse

Einleitung

Lungenerkrankungen gehören zu den häufigsten chronischen Erkrankungen und haben eine wachsende Bedeutung als Mortalitätsursache. Gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind chronische respiratorische Erkrankungen, neben kardiovaskulären Erkrankungen, Krebs und Diabetes mellitus, eine der großen vier nichtübertragbaren Krankheitsentitäten (NCDs), welche weltweit für den Großteil der Todesfälle verantwortlich sind [1]. Für 2030 erwartet die WHO, dass weltweit jeder fünfte Todesfall durch respiratorische Erkrankungen verursacht wird; 2008 war es jeder sechste [2]. Angesichts ihrer auch volkswirtschaftlichen Bedeutung werden daher chronisch respiratorische Erkrankungen als zentrale gesundheitspolitische Priorität für die Europäische Region der WHO gesehen [3] und ihre Bekämpfung ist Gegenstand intensiver Anstrengungen auf nationaler und internationaler Ebene. Aus wissenschaftlicher Sicht bietet das respiratorische System darüber hinaus auch eine anatomisch-physiologisch bedingt einzigartige Gelegenheit für die Untersuchung von Gen-

Umwelt-Interaktionen sowie diesbezüglichen Risikofaktoren, die von Lebensstilfaktoren bis zur Luftverschmutzung reichen.

In einer Reihe von Ländern innerhalb und außerhalb Europas greift eine landesweite Beschreibung der Atemwegsgesundheit, einschließlich Lungenfunktion und Häufigkeit von Lungenerkrankungen, auf umfangreiche, zum Teil noch laufende bevölkerungsbezogene Studien mit homogenen und standardisierten Erhebungen zurück [4–8]. Hierbei wurden auch innerhalb westeuropäischer Länder deutliche Unterschiede in der respiratorischen Mortalität, in der Häufigkeit von Atemwegserkrankungen und -beschwerden sowie bei den zugrunde liegenden Risikofaktoren, wie etwa Rauchverhalten, beobachtet [9, 10]. Dies deutet darauf hin, dass eine Extrapolation der Ergebnisse selbst aus Nachbarländern innerhalb Europas nicht ohne Weiteres möglich ist, vielmehr Unterschiede in Geografie, Demografie, Berufsspektrum und Gesundheitswesen zu berücksichtigen sind. Nur Ergebnisse aus länderspezifischen Bevölkerungsstichproben ermöglichen daher zielgenaue Maßnahmen zur Verbesserung der Atemwegsgesundheit auf Basis adäquater und präziser Daten.

Als beste Quelle für die Situation in Deutschland können derzeit das deutsche und das europäische Lungenweiß-

buch betrachtet werden, jedoch basieren die darin enthaltenen Daten zur respiratorischen Krankheitslast in erster Linie auf Interviews oder Ergebnissen aus ausgewählten geografischen Regionen [10, 11]. Eine Erhebung des respiratorischen Gesundheitszustandes auf der Grundlage bundesweit einheitlich und standardisiert durchgeführter Lungenfunktionsuntersuchungen lag in Deutschland bislang nicht vor. Dementsprechend stellten sowohl das deutsche als auch das europäische Lungenweißbuch einen substantiellen Mangel an genauen und umfassenden Daten im Hinblick auf die respiratorische Gesundheit in europäischen Ländern und in Deutschland fest und erklärten, eine standardisierte Datenerhebung sei vorrangig und dringend anzustreben [10, 11].

In Deutschland stehen große populationsbasierte Datensätze für die Allgemeinbevölkerung in Form der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS; [12]) und der Studie „Gesundheit in Deutschland Aktuell“ (GEDA) zur Verfügung [13], welche auch Lungenerkrankungen wie Asthma bronchiale und chronische Bronchitis abdecken. Allerdings sind die Informationen über den respiratorischen Status in Bezug auf Symptome, Raucheranamnese oder Behandlung einschließlich Medikation limitiert, insbesondere fehlen Lungenfunktions-

Weitere Informationen zu den Affiliations der Autoren befinden sich auf der letzten Artikelseite.

messungen. Jene Untersuchungen hingegen, die auch Lungenfunktionstests einschließen, sind bislang auf bestimmte Studienregionen beschränkt [14–16]. Auf der anderen Seite gibt es mehrere landesweite Studien, die eine standardisierte und avancierte Untersuchung der Lungenfunktion beinhalten. Diese sind jedoch überwiegend auf klinische Kohorten ausgewählter Patientengruppen fokussiert, die an einer bestimmten Lungenerkrankung leiden und zum Teil ein begrenztes Altersspektrum aufweisen, so etwa Studien zu chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD; COSYCONET) oder Asthma bronchiale (ALLIANCE; [17–19]). Diese Kohorten sind von herausragendem Wert für die eingehende Untersuchung der betreffenden Lungenerkrankung, decken hingegen vom Ansatz her wichtige Fragen der öffentlichen Gesundheit nicht ab, speziell den respiratorischen Status in der Allgemeinbevölkerung. Diesem Mangel soll die Lungenfunktionsuntersuchung in der NAKO Gesundheitsstudie abhelfen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, das Vorgehen in der NAKO bei der standardisierten Erfassung des respiratorischen Status mittels Spirometrie und Bestimmung des exhalieren Stickstoffmonoxids („fractional exhaled nitric oxide“, FeNO) darzustellen und in einer vorläufigen, orientierenden Auswertung erste Ergebnisse aus der Datenbasis zur Halbzeit der Basiserhebung zu präsentieren, nicht zuletzt zu dem Zweck, Forschungsgruppen zur künftigen produktiven Verwendung der NAKO-Daten zu ermutigen.

Material und Methoden

Im Rahmen der NAKO wurden 200.000 Teilnehmende aus verschiedenen Regionen Deutschlands in 18 Studienzentren untersucht. Insgesamt umfassten die hoch standardisierten Erhebungen ein breites Spektrum von Krankheiten und gesundheitsbezogenen Fragen, darunter neben Atemwegsgesundheit auch Allergien sowie die wichtigsten Komorbiditäten von Atemwegserkrankungen, insbesondere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs und Diabetes. Hinsichtlich des Umfangs der durchgeführten Erhebungen und Messungen

wurden verschiedene Ebenen der Untersuchungstiefe festgelegt. Insbesondere erfolgte die Aufteilung in das Level-1-Programm, welches alle 200.000 Studienteilnehmenden umfasste, und das Level-2-Programm mit einer Teilstichprobe von 40.000 Studienteilnehmenden, die zusätzliche Untersuchungsmodulare durchliefen. Die diesbezügliche Zuordnung erfolgte bereits vor Einladung der Teilnehmenden, spätere Änderungen waren bei Bedarf möglich [20].

Im Hinblick auf die Atemwegsgesundheit bilden den Kern der Erhebungen vor allem eine Spirometrie, vorgesehen bei allen Teilnehmenden (Level 1), sowie die Messung des FeNO, vorgesehen bei der Teilstichprobe von 40.000 Teilnehmenden (Level 2). Die Spirometrie liefert Messgrößen des Lungenvolumens sowie einer möglichen Atemflusseinschränkung bzw. bronchialen Obstruktion. Der FeNO-Messwert dient als klinisch gut etablierter Marker für eine Th2-getriebene Entzündung in den Atemwegen (typisch bei Erkrankungen des atopischen Formenkreises, wie etwa allergischem Asthma bronchiale oder allergischer Rhinitis).

Alle Lungenfunktionsuntersuchungen wurden nach den jeweiligen nationalen und internationalen Leitlinien durchgeführt [21–24]. Vor den Messungen wurde in einer Anamnese das Vorliegen von Kontraindikationen für die Spirometrie erfasst. Um vor dem Hintergrund diesbezüglich teils uneinheitlicher internationaler Empfehlungen [21, 24–26] potenzielle Risiken im vorliegenden Studiensetting, d. h. ohne medizinische Indikation zur Spirometrie, so weit als möglich zu minimieren, umfassten diese exzessiv erhöhten Blutdruck, koronare Herzerkrankung, Aorten- oder Hirnaneurysma, Hirnblutung, Pneumothorax, Bluthusten oder Tuberkulose im Jahr vor der Untersuchung, Operationen an Bauch, Brustkorb, Gehirn, Auge oder Atemwegen in den 4 Wochen vor der Untersuchung sowie eine Schwangerschaft jenseits der 16. Schwangerschaftswoche. Für die FeNO-Messung wurden keine gesonderten Kontraindikationen definiert. In Zweifelsfällen entschied der Studienarzt des jeweiligen Studienzentrums über die Durchführung der Lungen-

funktionsuntersuchung bzw. wurde auf die Untersuchung verzichtet. Es erfolgte keine Anweisung zur Modifikation einer möglichen aktuellen respiratorischen Medikation. Darüber hinaus wurden Symptome, die auf eine aktuelle respiratorische Allergie hinweisen, sowie Atemwegsinfektionen innerhalb der letzten drei Wochen vor der Untersuchung erfragt.

Das Vorliegen von Atemwegserkrankungen oder -beeinträchtigungen sowie Risikofaktoren wurde zudem mithilfe von standardisierten Fragebögen und Interviews erfasst, darunter eine vom Arzt diagnostizierte chronische Bronchitis oder COPD, Asthma bronchiale, Heuschnupfen, Raucherstatus und -historie, Infektionen der oberen oder unteren Atemwege im vergangenen Jahr, Schnarchen und Schlafapnoe, berufsbedingte Exposition gegenüber Einflüssen, die die Verwendung einer Atemschutzmaske erfordern, sowie eine Reihe von Atemwegssymptomen, die auf Heuschnupfen, Asthma bronchiale oder chronische Bronchitis hindeuten.

Für die Spirometrie wurden Easy-on-PC-Geräte mit ultraschallbasierter Messtechnik (ndd Medizintechnik AG, Schweiz) verwendet. Die Untersuchung wurde aufrecht sitzend mit Nasenklammer und unter beherzter Motivation durch die Untersuchenden durchgeführt, um eine leitliniengerechte Spirometrie innerhalb von 5 forcierten Expirationsmanövern zu erzielen. Für jede Spirometrie wurden mehr als 50 Ergebnisparameter aus den aufgezeichneten Flussvolumenkurven automatisch erfasst und mittels eines optimierten Exportprotokolls an das Datenintegrationszentrum der NAKO übertragen. Darüber hinaus wurden für jedes durchgeführte spirometrische Manöver jeweils die vollständigen Rohdaten der Volumen- und Atemflusszeitkurven aufgezeichnet und an das Datenintegrationszentrum übertragen.

Für die FeNO-Messung wurden NIOX-Vero-Geräte auf Basis elektrochemischer Messtechnik verwendet (Circassia AG, Schweden). Die Messung erfolgte aufrecht sitzend ohne Nasenklammer unter Anweisung durch die Untersuchenden, um eine leitliniengerechte

S. Karrasch · A. Peters · C. Meisinger · M. Ferland · L. Jaeschke · T. Pischon · J. Fricke · T. Keil · S. Gastell · M. Schulze · M. Brandes · K. Günther · O. Kuß · T. Schikowski · C. Emmel · K.-H. Jöckel · K. B. Michels · C.-W. Franzke · S. Langer · R. Mikolajczyk · A. Jagodzinski · H. Becher · S. Castell · Y. Kemmling · S. Waniek · W. Lieb · K. Wirkner · M. Loeffler · K. H. Greiser · R. Kaaks · N. Legath · K. Berger · S. Schipf · W. Hoffmann · A. Sedlmeier · M. Leitzmann · H. Brenner · B. Holleczer · H. Schulz

Lungenfunktion in der NAKO Gesundheitsstudie: Methoden und erste Ergebnisse

Zusammenfassung

Hintergrund. Eine Erhebung des respiratorischen Gesundheitszustandes auf Grundlage bundesweit einheitlich durchgeführter Lungenfunktionsmessungen lag in Deutschland bislang nicht vor. Dieser Beitrag beschreibt das Vorgehen bei der Untersuchung der Lungenfunktion in der NAKO Gesundheitsstudie und stellt erste Ergebnisse auf der Datenbasis zur Halbzeit der Basiserhebung vor.

Material und Methoden. Es wurden eine Spirometrie (Level 1) und eine Messung des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO, Level 2) durchgeführt. Das Qualitätssicherungskonzept beinhaltete regelmäßige Schulungen der Lungenfunktionsprüfung an verschiedenen NAKO-Standorten, Zwischenbewertungen zur Untersuchungsqualität und

regelmäßige Kalibrations-/Messkontrollen der Untersuchungsgeräte. Für die Spirometrie wurde zudem ein stufenweises Vorgehen zur Offlinequalitätskontrolle auf Basis der Fluss-Volumen-Rohkurven etabliert.

Ergebnisse. In den betrachteten Daten ($n = 101.734$) lag eine Spirometrie bei 86.893 Teilnehmenden und eine FeNO-Messung bei 15.228 Teilnehmenden vor. Es fand sich im Mittel (\pm SD) für die Einsekundenkapazität (FEV₁) ein Z-Score (gemäß GLI 2012) von $-0,321 \pm 1,047$, für die forcierte Vitalkapazität (FVC) ein Z-Score von $-0,153 \pm 0,941$ und für den Tiffeneau-Index (FEV₁/FVC) ein Z-Score von $-0,337 \pm 0,901$. Die Differenz in FEV₁/FVC zwischen Rauchern und Nie-Rauchern stieg mit dem Alter an. FeNO lag im geometrischen Mittel bei $14,2 \div 2,0$ ppb, bei aktiven Rauchern

war FeNO um 43 % vermindert, bei Nie-/Ex-Rauchern mit respiratorischer Allergie um 16 % erhöht.

Diskussion. Die Ergebnisse der Spirometrie und FeNO-Messungen liegen bezüglich ihrer Verteilungen und bekannter Einflussgrößen im erwarteten Bereich. Die NAKO liefert damit die Datenbasis zur Untersuchung der Atemwegsgesundheit und ihrer Determinanten sowie zur Eruierung der Möglichkeiten zur Prävention respiratorischer Erkrankungen in Deutschland.

Schlüsselwörter

Spirometrie · FeNO · NAKO Gesundheitsstudie · Asthma · COPD

Lung function in the German National Cohort: methods and initial results

Abstract

Background. A nationwide assessment of the respiratory status on the basis of standardized lung function measurements has so far not been available in Germany. The present work describes the lung function tests in the German National Cohort (GNC) and presents initial results based on the GNC Midterm Baseline Dataset.

Material and Methods. The assessment of lung function in the GNC comprised spirometry (level 1) and the determination of exhaled nitric oxide (FeNO, level 2). Our quality assurance concept included regular training of lung function test procedures at various GNC sites, interim evaluations of test quality,

as well as regular calibration/measurement checks of test equipment. For spirometry, we established a stepwise procedure for offline quality control based on raw flow volume curves.

Results. In the present dataset ($n = 101,734$), spirometry was available for 86,893 study participants and FeNO was available for 15,228 participants. The average (\pm SD) FEV₁ Z score (according to GLI 2012) was -0.321 ± 1.047 , the FVC Z score was -0.153 ± 0.941 , and the FEV₁/FVC Z score was -0.337 ± 0.901 . The difference in FEV₁/FVC between current smokers and never-smokers increased with age. The average FeNO was $14.2 \div 2.0$ ppb.

Current smoking reduced FeNO levels by 43%, whereas respiratory allergy increased FeNO levels by 16% in nonsmokers.

Discussion. The results of spirometry and the FeNO measurements are in the expected range with regard to their distributions and correlates. The GNC provides a valuable basis for future investigations of respiratory health and its determinants as well as research into the prevention of respiratory diseases in Germany.

Keywords

Spirometry · FeNO · German National Cohort · Asthma · COPD

Expiration innerhalb von drei Ausatemmanövern zu erzielen; dabei wurde ein Messergebnis pro Person aufgezeichnet. Die für ein korrektes und auswertbares Manöver erforderliche gleichmäßige Expiration über 10 s bei einer mittleren Ausatemflussrate von 50 mL/s wurde vom Messgerät auf Basis der Strömungsdaten sichergestellt, welche während des Manövers online ausgewertet und dem Studienteilnehmenden wie auch dem anleitenden Untersuchenden grafisch

unmittelbar rückgemeldet wurden. Im Anschluss wurden die Ergebnisdaten über ein eigens angepasstes Exportprotokoll an das Datenintegrationszentrum der NAKO übertragen.

Um einen gleichbleibend hohen Standard der Lungenfunktionsuntersuchungen zu gewährleisten, wurden umfassende und standardisierte Arbeitsanweisungen für die Lungenfunktionsmessungen und deren Voraussetzungen entwickelt. Alle Lungenfunktionsuntersuchenden

innerhalb der NAKO wurden zunächst in ihren jeweiligen Studienzentren in die Grundlagen der Untersuchungsdurchführung eingewiesen und eingelernt. Zur Unterstützung wurden sowohl für die Spirometrie wie auch für die FeNO-Messung eigens Schulungsvideos produziert. Daraufhin wurden die Untersuchenden zentral geschult und zertifiziert sowie regelmäßig rezertifiziert. Zu diesem Zweck wurden regelmäßig Trainingsworkshops an verschiedenen Standorten der NAKO

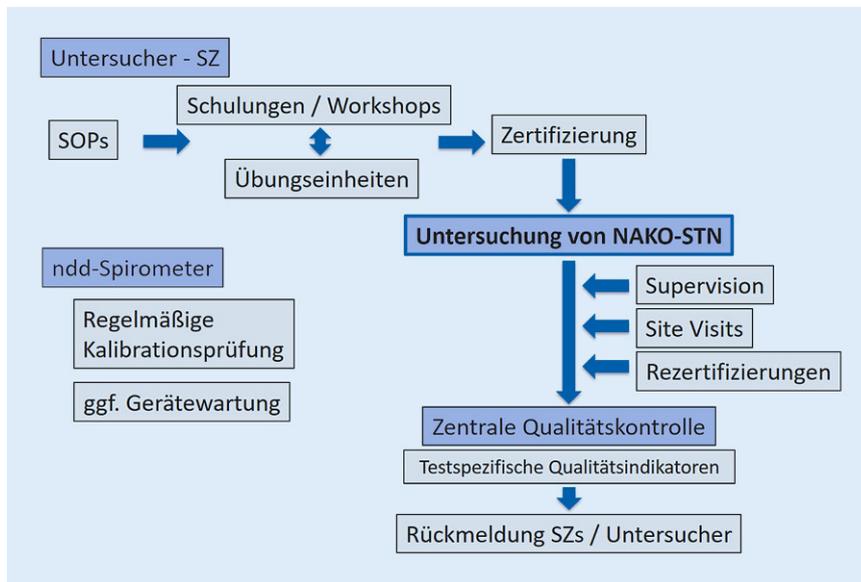


Abb. 1 ▲ Qualitätssicherung der Lungenfunktionsuntersuchung während der Feldphase. *SOP* Standard Operating Procedure, *STN* Studienteilnehmende, *SZ* Studienzentrum

Gesundheitsstudie in Abhängigkeit vom jeweiligen regionalen Ausbildungsbedarf organisiert. Im Untersuchungszeitraum erfolgten darüber hinaus Zwischenauswertungen der Untersuchungsqualität der Lungenfunktionsmessungen, deren Ergebnisse den NAKO-Studienzentren untersucherspezifisch zurückgemeldet wurden, um eine gezielte Optimierung zu ermöglichen. Die Konstanz der apparativen Messbedingungen für die Lungenfunktion wurde darüber hinaus für die FeNO-Messung mittels biologischer Kontrollen, d. h. regelmäßiger Selbstmessungen der Untersuchenden des jeweiligen Studienzentrums sichergestellt. Für die Spirometrie erfolgten regelmäßige Kalibrationsprüfungen mittels einer 3-L-Kalibrationspumpe. Bei Auftreten von zu starken Messwertabweichungen erfolgte eine Gerätewartung durch den jeweiligen Hersteller bzw. ggf. ein Geräteaustausch. Das Vorgehen zur Qualitätssicherung während der Feldphase (2014–2019) ist in **Abb. 1** dargestellt.

Trotz dieses aufwendigen und umfassenden Qualitätssicherungskonzeptes ist auch nach Abschluss der Messungen eine datenbasierte Qualitätskontrolle unerlässlich. Die Spirometrie stellt die Qualitätskontrolle vor besondere Herausforderungen, da eine adäquate Mitarbeit der Teilnehmenden während der forcierten Expirationsmanöver für ein valides Er-

gebnis essenziell ist. Während der Goldstandard für diese Aufgabe eine visuelle Inspektion sämtlicher gewonnener spirometrischer Manöver wäre, ist dieser Ansatz aufgrund der Größe des Datensatzes (im Finaldatensatz sind insgesamt ca. 1.000.000 spirometrische Atemmanöver zu erwarten) nicht realistisch umsetzbar.

Es wurde daher ein stufenweises Vorgehen zur Offlinequalitätskontrolle der spirometrischen Manöver etabliert (**Abb. 2a**). Im ersten Schritt erfolgte eine Berechnung der qualitätsrelevanten Kennwerte aus den Fluss-Volumenkurven sowie eine vorläufige Qualitätsbewertung bereits in den NAKO-Studienzentren durch den automatischen Algorithmus, der vom Hersteller in die Messsoftware integriert ist. Im zweiten Schritt wurden die gewonnenen Rohkurven aller spirometrischen Manöver einer vertieften computergestützten halbautomatischen Qualitätskontrolle unterzogen. Zu diesem Zweck wurde eigens eine Auswertesoftware entwickelt, welche jedes Einzelmanöver als entweder akzeptabel, nicht-akzeptabel oder als visuell zu kontrollieren einstuft (**Abb. 2b**). Die Manöverbewertung stützt sich dabei auf die vorliegenden Parameter rückextrapoliertes Volumen (BEV), Zeit bis zum Erreichen des Spitzenflusses (PEFT), Gesamtdauer der forcierten Expiration

(FET) und endexpiratorische Volumenänderung (EOTV). Ohne visuelle Kontrolle verworfen werden Manöver mit PEFT >0,2sec, Manöver mit BEV zugleich >0,15L und >5% der forcierten Vitalkapazität (FVC), Manöver mit EOTV >0,1L bei einer FET von ≤6sec und PEFT >0,12sec und Manöver mit FET ≤2sec, es sei denn, EOTV ist in diesem Falle ≤0,04L und PEFT ≤0,12sec. Als akzeptabel gewertet werden Manöver mit BEV <0,15L oder <5% der FVC, PEFT ≤0,12sec und EOTV ≤0,04L bei einer FET >2sec. Für die nach diesem Schritt verbleibenden Manöver wird geprüft, ob in der betrachteten Spirometrie bereits akzeptable Manöver vorliegen, die in dem forcierten expiratorischen Volumen der ersten Sekunde (FEV₁) und in FVC höhere Werte erbracht haben. Sollte dies zutreffen, so werden die zu prüfenden Manöver ebenfalls verworfen, ansonsten werden sie der visuellen Kontrolle zugeführt.

Abschließend erfolgte eine Einteilung der Spirometrien in die Qualitätskategorien A bis F [27], wobei die Kategorien A und B die Reproduzierbarkeit von FEV₁ und FVC aus mindestens zwei akzeptablen Manövern innerhalb von ≤100mL (Kategorie A) und ≤150mL (Kategorie B) anzeigen. Kategorie C zeigt eine Reproduzierbarkeit von ≤200mL aus mindestens zwei akzeptablen Manövern an und Kategorie D mindestens ein akzeptables Manöver, das jedoch nicht innerhalb von ≤200mL reproduzierbar war. In Kategorie F liegt kein akzeptables Manöver vor.

Für die FeNO-Messung wurden die gewonnenen Daten auf Plausibilität und Vollständigkeit geprüft, vereinzelt auftretende Werte <0ppb wurden auf 0ppb gesetzt. Darüber hinaus wurden die Fragebogendaten zu chronischen und akuten Atemwegssymptomen, diagnostizierten Atemwegserkrankungen und respiratorischer Allergie auf Plausibilität und Vollständigkeit überprüft und auftretende Inkonsistenzen in der Datenbank korrigiert.

Für diese Arbeit wurden die vorliegenden Daten der Spirometrie und FeNO-Messung deskriptiv ausgewertet. Die FeNO-Ergebnisse wurden dabei einerseits nach Raucherstatus (aktiv Rauchende Ja/Nein), andererseits inner-

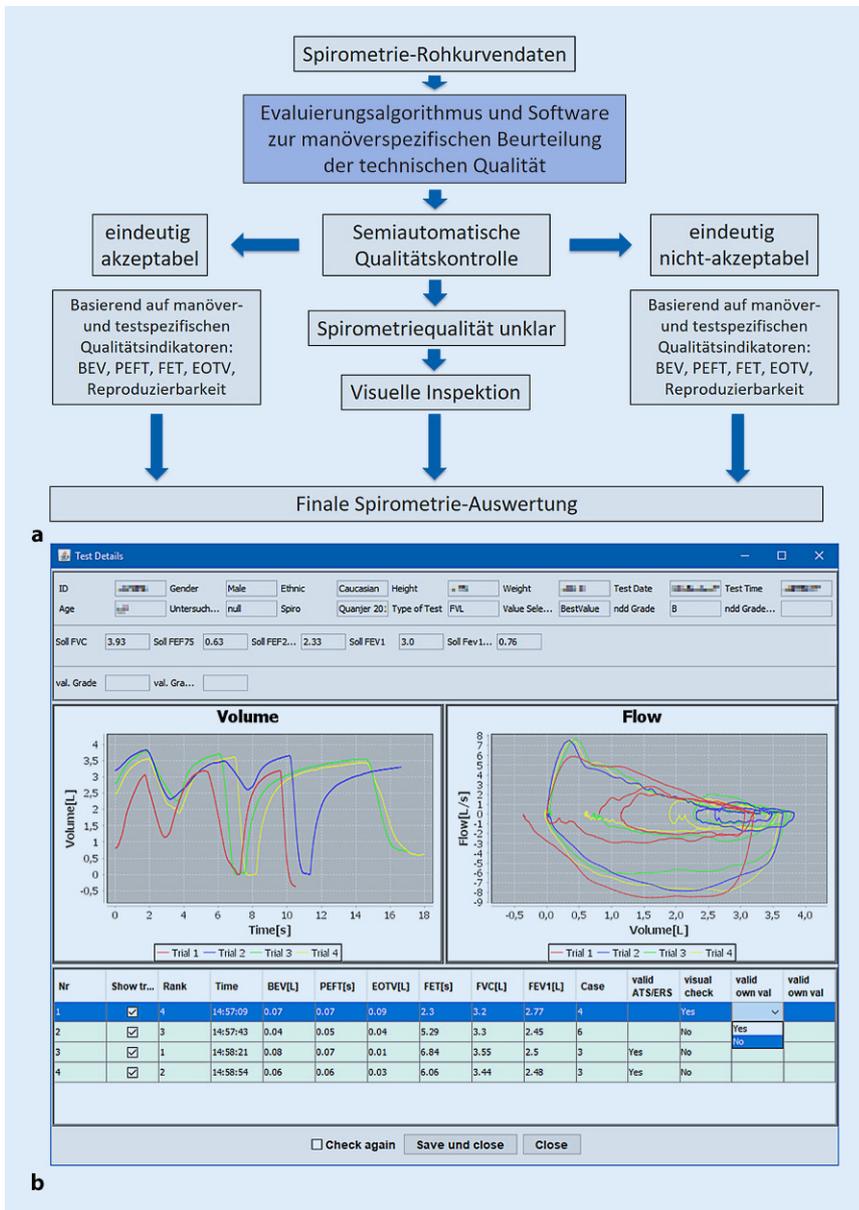


Abb. 2 a Vorgehen bei der Qualitätskontrolle der spirometrischen Messdaten. Mittels der entwickelten Auswertesoftware wurden alle gewonnenen Einzelmanöver zunächst basierend auf den Kennwerten BEV, PEFT, FET und EOTV den Kategorien „eindeutig akzeptabel“, „eindeutig nicht-akzeptabel“ und „Spirometriequalität unklar“ zugeordnet. Atemmanöver unklarer Qualität wurden daraufhin der visuellen Kontrolle zugeführt. b Screenshot der entwickelten Auswertesoftware. Im oberen Teil werden anthropometrische Daten der Studienteilnehmenden, individuelle spirometrische Sollwerte sowie testbezogene Daten angegeben. Darunter werden auf Basis der Rohkurvdaten die Fluss-Volumen- und Volumen-Zeit-Kurven sämtlicher gewonnener Atemmanöver in verschiedenen Farben dargestellt. Im unteren Teil sind qualitätsrelevante Kennwerte sowie wichtige spirometrische Indizes für alle Einzelmanöver in tabellarischer Form aufgeführt. Die Bewertung der Einzelmanöver erfolgt in dieser Tabelle über eine manöverspezifische Schaltfläche. BEV rückextrapoliertes Volumen, EOTV endexpiratorische Volumenänderung, FET Gesamtdauer der forcierten Expiration, PEFT Zeit bis zum Erreichen des Spitzenflusses

halb der Nichtraucher (Nie- und Ex-Raucher) nach Vorliegen einer respiratorischen Allergie (hier definiert als Vorliegen von Asthma, Heuschnupfen oder Symptomen einer allergischen Rhinitis) stratifiziert beschrieben. Die spirometrischen Ergebnisse für FEV₁, FVC und den Quotienten FEV₁/FVC (klassisch Tiffeneau-Wert genannt) von Teilnehmenden mit mindestens einem gültigen Spirometriemanöver wurden unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Körpergröße und Ethnizität auf die aktuellen Referenzwerte der Global Lung Function Initiative bezogen [28] und Ergebnisse der auf diese Weise gewonnenen Z-Scores einerseits nach verwendeten Geräten und Studienzentren aufgeschlüsselt, andererseits nach 5-Jahres-Altersgruppen sowie Raucherstatus (aktiv Raucher, Ex-Raucher, Nie-Raucher). Die Auswertungen erfolgten mit der Software SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) und Statgraphics Centurion XVII (Statpoint Technologies Inc., Warrenton, VA, USA).

Ergebnisse

Die für die vorliegende Arbeit verwendete Datenbasis zur Halbzeit der NAKO-Basiserhebung umfasste 101.734 Studienteilnehmende im Alter zwischen 20 und 75 Jahren (der Anteil der Teilnehmenden ≥70 Jahre war dabei 2,9%).

Spirometrische Messwerte des Level-1-Programms lagen von 86.893 Studienteilnehmenden (54,2% Frauen) vor. Die Auswertung sämtlicher Atemmanöver mittels der eigens entwickelten Software erbrachte für 57.514 Spirometrien eine automatische Qualitätsbewertung, bei 29.379 Spirometrien erfolgte eine visuelle Beurteilung. Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung über die einzelnen Studienzentren (SZ) der NAKO hinweg sind in **Abb. 3** dargestellt. Dabei zeigte sich ein Gesamtanteil von 96,0% der Spirometrien mit mindestens einem gültigen Manöver (93,4–97,7% über die Studienzentren hinweg) und 70,4% der Spirometrien in den Kategorien A oder B (57,0–78,5% über die Studienzentren hinweg).

In einer Auswertung über alle Studienzentren hinweg zeigten sich in FEV₁, FVC

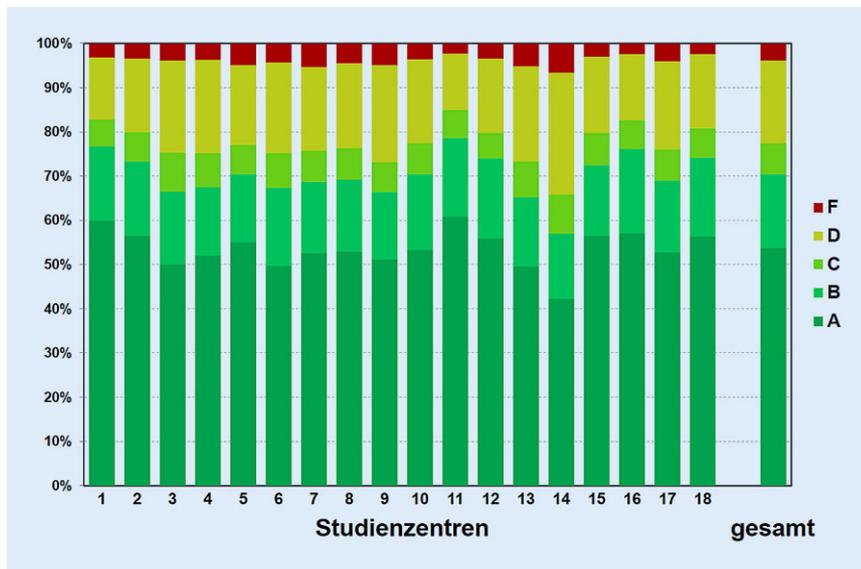


Abb. 3 ▲ Qualitätsgrade der Spirometrien aufgeschlüsselt nach NAKO-Studienzentren sowie über die gesamte Datenbasis zur Halbzeit der Basiserhebung. Dargestellt sind die prozentualen Anteile der fünf Qualitätskategorien A bis F an den im jeweiligen Studienzentrum bzw. im Gesamtdatensatz vorliegenden Spirometrien. A: mindestens zwei akzeptable Manöver mit einer Reproduzierbarkeit von FEV₁ und FVC innerhalb von ≤100 mL, B: mindestens zwei akzeptable Manöver mit einer Reproduzierbarkeit von FEV₁ und FVC innerhalb von ≤150 mL, C: mindestens zwei akzeptable Manöver mit einer Reproduzierbarkeit von FEV₁ und FVC innerhalb von ≤200 mL, D: mindestens ein akzeptables Manöver, das jedoch nicht für FEV₁ und FVC innerhalb von ≤200 mL reproduzierbar war, F: kein akzeptables Manöver

und FEV₁/FVC mittlere Ergebniswerte (±Standardabweichung) für den FEV₁-Z-Score von $-0,321 \pm 1,047$ (Frauen: $-0,276 \pm 1,040$, Männer: $-0,375 \pm 1,054$), für den FVC-Z-Score von $-0,153 \pm 0,941$ (Frauen: $-0,089 \pm 0,937$, Männer: $-0,229 \pm 0,939$) und für den FEV₁/FVC-Z-Score von $-0,337 \pm 0,901$ (Frauen: $-0,380 \pm 0,855$, Männer: $-0,287 \pm 0,950$), in einer Auswertung nach Messgeräten fanden sich daneben keine klinisch bedeutsamen Abweichungen zwischen den Geräten (Abb. 4). In der nach Raucherstatus und Altersgruppen stratifizierten Auswertung zeigte sich erwartungsgemäß eine über den betrachteten Altersbereich hinweg deutlichere Reduktion von FEV₁/FVC bei aktiv Rauchenden gegenüber Ex-Rauchenden sowie bei Ex-Rauchenden gegenüber Nie-Rauchenden. Interpretiert man versuchsweise den Quotienten FEV₁/FVC als Maß für das „spirometrische Alter“ der Lunge [29], so ergibt sich daraus bei aktiv Rauchenden eine „spirometrische Altersdifferenz“ von etwa 5 Jahren gegenüber Nie-Rauchenden im Lebensalter von 25–29 Jahren und eine Differenz

von etwa 20 Jahren im Lebensalter von 45–49 Jahren (Abb. 5).

FeNO-Messergebnisse des Level-2-Programms lagen für 15.228 Teilnehmende (46,5% Frauen) vor. Sie zeigten die für diesen Messparameter erwartete Lognormalverteilung mit einem Mittel von $14,2 \pm 2,0$ ppb (Frauen: $12,5 \pm 2,0$ ppb, Männer: $15,8 \pm 2,0$ ppb; geometrischer Mittelwert ÷ geometrische Standardabweichung, das Symbol „÷“ zeigt an, dass letztere als Faktor zu interpretieren ist). Dabei zeigten aktiv Rauchende mit $9,2 \pm 2,1$ ppb (Frauen: $8,6 \pm 2,1$ ppb, Männer: $9,7 \pm 2,1$ ppb) niedrigere Werte als Nichtraucher mit $15,8 \pm 1,9$ ppb (Frauen: $13,7 \pm 1,9$ ppb, Männer: $18,1 \pm 1,8$ ppb). Innerhalb der Nichtraucher lag FeNO bei Personen mit berichteter respiratorischer Allergie bei $17,1 \pm 2,0$ ppb (Frauen: $14,8 \pm 2,0$ ppb, Männer: $19,5 \pm 1,9$ ppb) gegenüber Personen ohne respiratorische Allergie mit einem FeNO von $14,7 \pm 1,8$ ppb (Frauen: $12,7 \pm 1,8$ ppb, Männer: $16,8 \pm 1,8$ ppb; Abb. 6).

Diskussion

Die Lungenfunktionsmessungen im Rahmen der NAKO Gesundheitsstudie bieten eine einzigartige Möglichkeit, in großem Maßstab Atemwegsbeschwerden und Lungenerkrankungen auf Basis standardisierter, qualitativ hochwertiger funktioneller Daten zu untersuchen, und ermöglichen Analysen von Determinanten des respiratorischen Funktionsstatus auf bundesweiter Ebene. Das breite Untersuchungsspektrum im Rahmen der NAKO bietet darüber hinaus die Möglichkeit, den Zusammenhang von Atemwegserkrankungen und Begleitkrankheiten jenseits der Atemwege zu untersuchen.

Da die NAKO auf der Allgemeinbevölkerung basiert, schließt sie die wichtige Personengruppe mit diskreten, jedoch noch nicht klinisch manifesten funktionellen respiratorischen Beeinträchtigungen ein, die in klinischen Kohorten aufgrund der jeweiligen Einschlusskriterien nicht oder nicht in hinreichendem Maße berücksichtigt ist. Die Identifikation dieser Personen und ihrer möglichen Charakteristika ist von großer Bedeutung als Adressaten für gezielte Präventionsmaßnahmen, um nach Möglichkeit ein Fortschreiten respiratorischer Beeinträchtigung zu manifesten Lungenerkrankungen zu verhindern, für die bislang kaum im eigentlichen Sinne kurative therapeutische Ansätze zur Verfügung stehen.

Hauptergebnisse und Vergleich mit anderen Studien

Die Spirometrien in der betrachteten Datenbasis zur Halbzeit der NAKO-Basiserhebung sind sowohl insgesamt als auch in den einzelnen Studienzentren von erfreulich hoher Qualität. Der beobachtete Anteil von >70% der Spirometrien in den Qualitätskategorien A und B, in welchen sich die Reproduzierbarkeitsanforderungen der ATS/ERS-Spirometrie-Leitlinien abbilden [24], sowie von >95% der Spirometrien mit auswertbaren Ergebniskurven ist vergleichbar mit Beobachtungen anderer großer Erhebungen [30–32], wenngleich naturgemäß etwas niedriger als in spezifischen Studien zu Lungengesundheit oder -erkrankungen

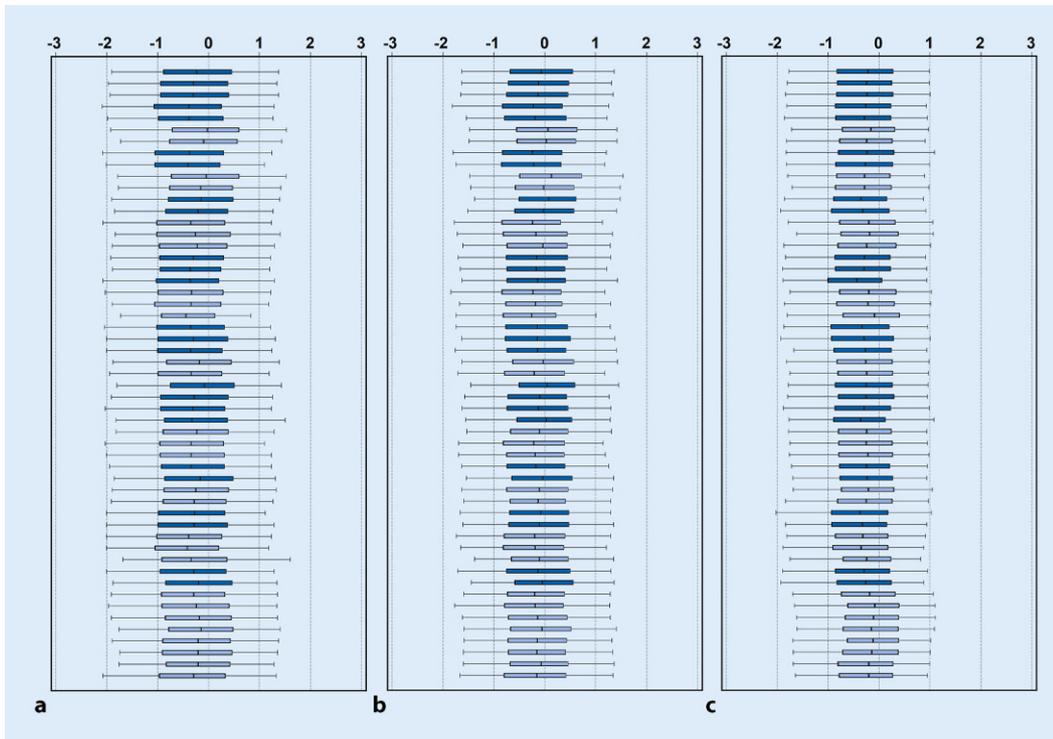


Abb. 4 ◀ Ergebnisse für **a** FEV₁, **b** FVC und **c** FEV₁/FVC (als Z-Scores gemäß den Sollwerten der Global Lung Function Initiative) aufgeschlüsselt nach Messgeräten (Einzelbalken) und Studienzentren (Farben wechselnd zwischen dunkelblau und hellblau). Boxplots mit Median, 25. und 75. Perzentile (Whisker zeigen 5. und 95. Perzentile). FEV₁ forciertes expiratorisches Volumen der ersten Sekunde, FVC forcierte Vitalkapazität, FEV₁/FVC Tiffeneau-Index

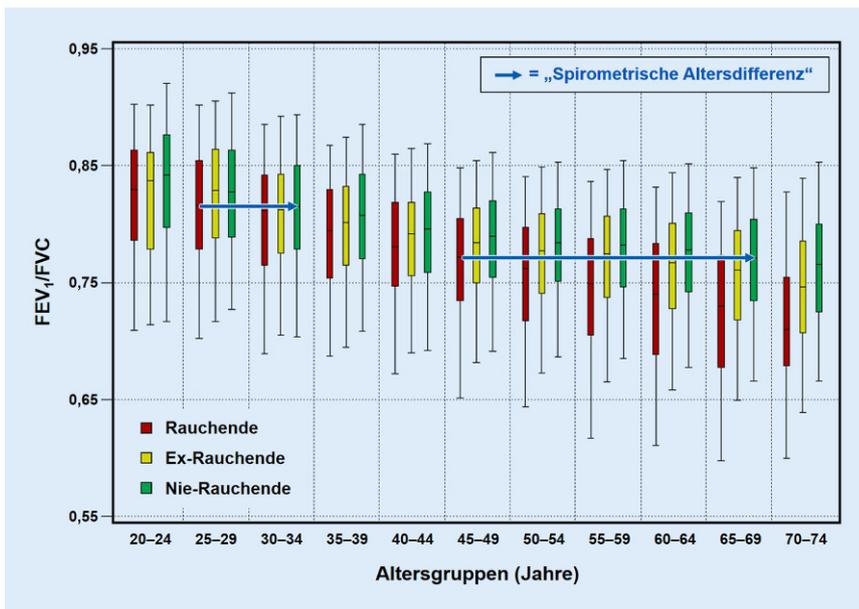


Abb. 5 ▲ Ergebnisse für FEV₁/FVC nach Raucherstatus über den betrachteten Altersbereich von 20–75 Jahren. Rot Rauchende, gelb Ex-Rauchende, grün Nie-Rauchende. Boxplots mit Median, 25. und 75. Perzentile (Whisker zeigen 5. und 95. Perzentile). FEV₁/FVC Tiffeneau-Index. Erläuterungen siehe Text

[33, 34]. Insbesondere der geringe Anteil von lediglich 4,0 % der Spirometriem ohne ein mit hinreichender Verlässlichkeit auswertbares Expirationsmanöver führt zu einem erfreulich umfassenden Datensatz. Angesichts des erheblichen Datenumfangs der NAKO Gesundheitsstudie

ermöglicht dabei die zur halbautomatischen Qualitätsbewertung entwickelte Auswertesoftware eine Fokussierung der visuellen Rohkurvenbeurteilung auf jene Spirometriem, deren Qualität auf Basis der primären manöverspezifischen Qualitätsindikatoren nicht hinreichend ver-

lässlich zu bewerten ist. Damit ist zwar dennoch für rund ein Drittel der gewonnenen Spirometriem (33,8 %) eine visuelle Kontrolle erforderlich, es zeigte sich jedoch in dieser ersten Anwendung des Vorgehens, dass der daraus resultierende, wenn auch erhebliche Aufwand der Offlinequalitätskontrolle im Studiensetting einer so großen Gesundheitsstudie realistisch umsetzbar ist. Ob möglicherweise durch die Weiterentwicklung des Algorithmus, etwa durch eine Verringerung der Toleranzbereiche für die qualitätsrelevanten Kennwerte oder den Einschluss neuer Kennwerte, eine Effizienzsteigerung ohne einen als relevant zu betrachtenden Qualitätsverlust zu erzielen ist, wird bei Vorliegen des Gesamtdatensatzes der Baselineerhebung in weitergehenden Analysen eruiert werden können.

Die beobachteten Ergebnisse sowohl für spirometrische Volumina und Tiffeneau-Index als auch für FeNO liegen hinsichtlich Mittelwert und Verteilungen im erwarteten Bereich. Die gegenüber den GLI-Referenzwerten [28] im Mittel leicht negativen Werte für FEV₁-Z-Score, FVC-Z-Score und FEV₁/FVC-Z-Score erklären sich dabei aus der Tatsache, dass in die vorliegende Analyse auch aktiv Rauchende und Ex-Rauchen-

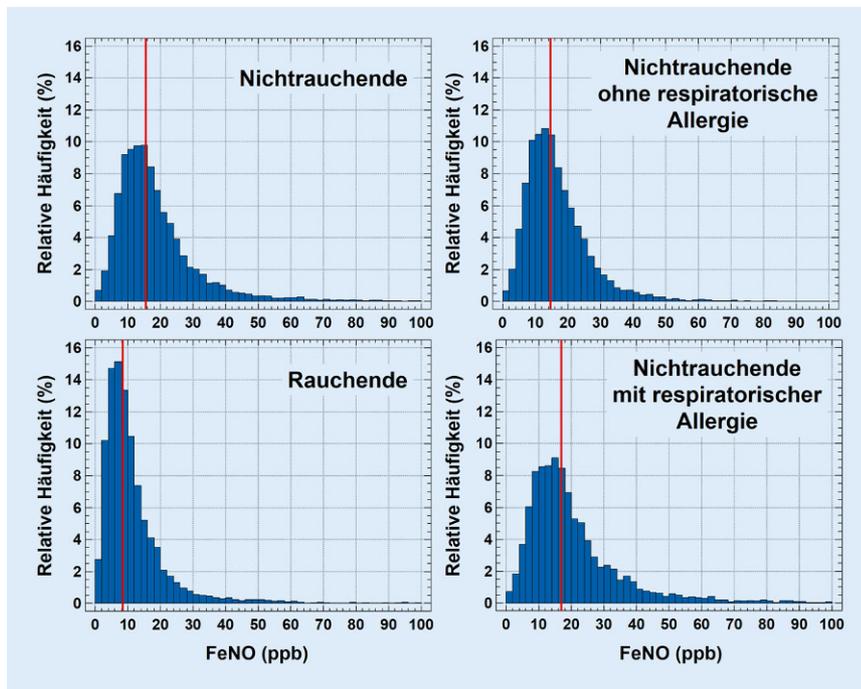


Abb. 6 ▲ Häufigkeitsverteilungen für FeNO in Abhängigkeit vom Raucherstatus und Vorliegen einer respiratorischen Allergie (innerhalb der Nie- und Ex-Rauchenden, $n = 11.909$). Rot geometrische Mittelwerte. FeNO Anteil von Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft, ppb „parts per billion“

de sowie Patienten mit Lungenerkrankungen eingeschlossen wurden. Die jeweils nahe dem Wert 1,0 liegenden Ergebnisse für die Standardabweichung der Z-Scores in allen drei Parametern weisen zudem darauf hin, dass auch diese Verteilungseigenschaft mit der GLI-Referenz gut in Einklang steht. Im Hinblick auf das bei aktiv Rauchenden beobachtete höhere „spirometrische Alter“ gegenüber Ex- und Nie-Rauchenden ist zu beachten, dass sich daraus nicht unmittelbar auf eine in vergleichbarer Weise als vorzeitig gealtert imponierende Einschränkung in anderen Funktionseinheiten des respiratorischen Systems rückschließen lässt [29]. Dies wäre in weiteren Analysen, etwa unter Berücksichtigung struktureller Charakteristika aus der Bildgebung, zu eruieren.

Im Hinblick auf FeNO stehen die hier ermittelten Effekte aktiven Rauchens sowie einer vorliegenden respiratorischen Allergie auf das Messergebnis in guter Übereinstimmung mit den Daten aus vorliegenden Untersuchungen [35–37]. Dabei lag der Effekt des Rauchens mit –43% eher im oberen Bereich des berichteten Spektrums, der Effekt einer respiratorischen Allergie mit

+16% hingegen eher im unteren. Diese Beobachtungen sind allerdings in weitergehenden Analysen zu substantizieren, in welchen weitere wichtige Einflussfaktoren, wie etwa saisonale Allergie, Medikation und Rauchintensität, in angemessener Weise berücksichtigt werden können [35]. In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse der FeNO-Messungen insbesondere zur Identifikation von Teilnehmenden mit einer beginnenden oder diskreten, noch klinisch inapparenten respiratorischen Allergie von Interesse. Darüber hinaus kann FeNO die Identifizierung von Teilnehmenden mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Asthma bronchiale auch ohne entsprechende ärztliche Diagnose ermöglichen [38] oder von Personen, die unabhängig von ihrer primären respiratorischen Diagnose (Asthma, COPD oder kombinierte Merkmale beider Krankheitsbilder) von spezifischen Therapiemöglichkeiten, wie etwa inhalativen Kortikosteroiden, profitieren könnten.

Forschungsperspektiven

Perspektivisch ermöglichen die vorliegenden vollständigen spirometrischen Rohdaten von Fluss und Volumen jedes einzelnen forcierten Expirationsmanövers auch die Identifizierung neuer Parameter, die aus spirometrischen Fluss-Volumen-Kurven abgeleitet werden können, entweder für den Einsatz in der Weiterentwicklung der hier beschriebenen halbautomatischen Qualitätskontrolle oder bei der klinischen Interpretation der Manöver.

Ein im Rahmen der NAKO-Untersuchungen in einer weiteren Teilstichprobe von 30.000 Teilnehmenden zusätzlich durchgeführter MRT-Ganzkörper-Scan, auch wenn er nicht spezifisch auf die Erfassung der Lunge zielt, kann darüber hinaus die Möglichkeit eröffnen, den Zusammenhang zwischen strukturellen und funktionellen Veränderungen der kardiorespiratorischen Einheit und Einflüssen von Umwelt- und Lebensstilfaktoren zu untersuchen.

Daneben erlaubt der Datensatz der NAKO auch die Untersuchung möglicher Unterschiede in der Lungenfunktion zwischen verschiedenen geografischen Regionen oder in Hinblick auf den Urbanisierungsgrad. Dies schließt die Beurteilung der geschätzten Gesundheitskosten im Zusammenhang mit Atemwegserkrankungen und der jeweiligen Inanspruchnahme des Gesundheitssystems ein. Es konnte bereits in eigenen früheren Arbeiten gezeigt werden, dass insbesondere COPD mit erheblichen Gesundheitskosten verbunden ist [39] und dass auch bei Patienten mit diskreten Lungenfunktionseinschränkungen, die häufig noch nicht ärztlich diagnostiziert sind, eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität vorliegt [40]. Angesichts einer vorläufigen mittleren Responsequote von rund 18% in der NAKO ist bei der bundesweiten Beschreibung des erhobenen respiratorischen Status prinzipiell ein möglicher Selektionsbias durch Nichtteilnahme in Betracht zu ziehen, für die Variablen Alter und Geschlecht wurde allerdings bereits stratifiziert rekrutiert. Am Ende der Baselineerhebung werden zudem zusätzliche Informationen bezüglich der

Non-Responder berücksichtigt werden können. Im Hinblick auf die Anlage der NAKO als Langzeitstudie liegt der Schwerpunkt der Betrachtung darüber hinaus grundsätzlich vorwiegend auf der internen Validität [20]. Von besonderer Bedeutung sind vor diesem Hintergrund auch die bereits begonnenen Follow-up-Untersuchungen der Lungenfunktion in der NAKO, auf deren Basis Personen mit einer beschleunigten Abnahme in respiratorischen Messgrößen auch oberhalb der diagnostischen Grenzwerte einer Funktionseinschränkung identifiziert werden können.

Schlussfolgerung

Sobald die Lungenfunktionsdaten der Baselineerhebung der NAKO vollständig vorliegen, können diese nicht nur als Basis für eine Vielzahl von Forschungsfragen im Hinblick auf die Quantifizierung der Zusammenhänge etwa von Umwelteinflüssen und Atemwegsgesundheit dienen, sondern auch als Grundlage einer evidenzbasierten Orientierung für nationale wie regionale Entscheidungen hinsichtlich der Prävention und medizinischen Versorgung respiratorischer Erkrankungen in Deutschland.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Stefan Karrasch

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum der Universität München
Ziemssenstr. 1, 80336 München, Deutschland
stefan.karrasch@med.uni-muenchen.de

Danksagung. Wir danken allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern der NAKO Gesundheitsstudie sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der NAKO Gesundheitsstudie.

Förderung. Dieses Projekt wurde mit Daten der NAKO Gesundheitsstudie durchgeführt (www.nako.de). Die NAKO Gesundheitsstudie wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, Förderkennzeichen 01ER1301A/B/C und 01ER1511D), die Bundesländer und die Helmholtz-Gemeinschaft gefördert sowie durch die beteiligten Universitäten und Institute der Leibniz-Gemeinschaft finanziell unterstützt.

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Karrasch, A. Peters, C. Meisinger, M. Ferland, L. Jaeschke, T. Pischon, J. Fricke, T. Keil, S. Gastell, M. Schulze, M. Brandes, K. Günther, O. Kuß, T. Schikowski, C. Emmel, K.-H. Jöckel, K.B. Michels, C.-W. Franzke, S. Langer, R. Mikolajczyk, A. Jagodzinski, H. Becher, S. Castell, Y. Kemmling, S. Waniek, W. Lieb, K. Wirkner, M. Loeffler, K.H. Greiser, R. Kaaks, N. Legath, K. Berger, S. Schipf, W. Hoffmann, A. Sedlmeier, M. Leitzmann, H. Brenner, B. Holleczeck und H. Schulz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommissionen, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen Teilnehmenden liegt eine Einverständniserklärung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. WHO (2014) Global status report on noncommunicable diseases
2. ERS (2013) European lung white book
3. WHO (2010) High-level consultation in the European region on noncommunicable diseases
4. De Matteis S, Jarvis D, Hutchings S et al (2016) Occupations associated with COPD risk in the large population-based UK biobank cohort study. *Occup Environ Med* 73:378–384
5. Anderson M, Qvarfordt M, Svartengren M (2016) Spirometry in the 5000 subjects of the lifegene pilot study in Sweden: evaluating different reference equations, BMI and thorax measurements. *Eur Respir J* 48:PA2247
6. de Jong K, Boezen HM, Kromhout H et al (2014) Pesticides and other occupational exposures are associated with airway obstruction: the lifelines cohort study. *Occup Environ Med* 71:88–96
7. Awadalla P, Boileau C, Payette Y et al (2013) Cohort profile of the CARTaGENE study: quebec's population-based biobank for public health and personalized genomics. *Int J Epidemiol* 42:1285–1299
8. Tillet T, Dillon C, Paulose-Ram R, Hnizdo E, Doney B (2013) Estimating the U.S. prevalence of chronic obstructive pulmonary disease using pre- and post-bronchodilator spirometry: the national health and nutrition examination survey (NHANES) 2007–2010. *Respir Res* 14:103
9. Cerveri I, Accordini S, Verlato G et al (2001) Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur Respir J* 18:85–92
10. Gibson GJ, Loddenkemper R, Sibille Y, Lundback B (2013) Respiratory health and disease in Europe: the new European lung white book. *Eur Respir J* 42(3):559–563. <https://doi.org/10.1183/09031936.00105513>
11. Gillissen A, Welte T (2014) Weißbuch Lunge 2014. Herausforderungen – Zukunftsperspektiven – Forschungsansätze. Zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland. Frischtexte Verlag, Herne
12. Gosswald A, Lange M, Kamtsiuris P, Kurth BM (2012) DEGS: German health interview and examination survey for adults. A nationwide cross-sectional and longitudinal study within the framework of health monitoring conducted by the Robert Koch institute. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55:775–780
13. Robert Koch-Institut (2014) Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“. RKI, Berlin
14. Holle R, Happich M, Lowel H, Wichmann HE, MONICA/KORA Study Group (2005) KORA—a research platform for population based health research. *Gesundheitswesen* 67(1):S19–25
15. Ewert R, Ittermann T, Bollmann T et al (2017) Lung health data of the study of health in Pomerania—a review of samples, methods and first results. *Pneumologie* 71:17–35
16. HCHS (Hamburg City Health Study) (2019) Gezielt vorbeugen, gesünder leben. <http://hchs.hamburg/feuer-morgen/ziele/>. Zugegriffen: 29. Sept. 2019
17. Karch A, Vogelmeier C, Welte T et al (2016) The German COPD cohort COSYCONET: aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respir Med* 114:27–37
18. Kardos P, Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP, Worth H (2015) The prospective non-Interventional DACCORD study in the national COPD registry in Germany: design and methods. *BMC Pulm Med* 15:2
19. Fuchs O, Bahmer T, Weckmann M, Dittrich A-M, Schaub B, Rösler B et al (2018) The all age asthma cohort (ALLIANCE) – from early beginnings to chronic disease: a longitudinal cohort study. *BMC Pulm Med* 18(1)
20. Schipf S, Schöne G, Schmidt B et al (2020) Die Basiserhebung der NAKO Gesundheitsstudie: Teilnahme an den Untersuchungsmodulen, Qualitätssicherung und Nutzung von Sekundärdaten. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03093-z>
21. Criege CP, Baur X, Berdel D et al (2015) Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German respiratory society and German society of occupational and environmental medicine. *Pneumologie* 69:147–164
22. ATS/ERS (2005) ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Resp Crit Care* 171(8):912–930

23. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC et al (2011) An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 184:602–615
24. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al (2005) Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 26:319–338
25. Coates AL, Graham BL, McFadden RG et al (2013) Spirometry in primary care. *Can Respir J* 20:13–21
26. Cooper BG (2011) An update on contraindications for lung function testing. *Thorax* 66:714–723
27. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW (2000) Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the national lung health education program. *Chest* 117:1146–1161
28. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ et al (2012) Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 40:1324–1343
29. Karrasch S, Behr J, Huber RM et al (2018) Heterogeneous pattern of differences in respiratory parameters between elderly with either good or poor FEV1. *BMC Pulm Med* 18:27
30. Enright PL, Skloot GS, Cox-Ganser JM, Udasin IG, Herbert R (2010) Quality of spirometry performed by 13,599 participants in the world trade center worker and volunteer medical screening program. *Respir Care* 55:303–309
31. Maio S, Sherrill DL, MacNee W et al (2012) The European respiratory society spirometry tent: a unique form of screening for airway obstruction. *Eur Respir J* 39:1458–1467
32. Oelsner EC, Balte PP, Cassano PA et al (2018) Harmonization of respiratory data from 9 US population-based cohorts: the NHLBI pooled cohorts study. *Am J Epidemiol* 187:2265–2278
33. Perez-Padilla R, Vazquez-Garcia JC, Marquez MN, Menezes AM, Group P (2008) Spirometry quality-control strategies in a multinational study of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 53:1019–1026
34. Enright P, Vollmer WM, Lamprecht B et al (2011) Quality of spirometry tests performed by 9893 adults in 14 countries: the BOLD study. *Respir Med* 105:1507–1515
35. Karrasch S, Ernst K, Behr J et al (2011) Exhaled nitric oxide and influencing factors in a random population sample. *Respir Med* 105:713–718
36. Dressel H, de la Motte D, Reichert J et al (2008) Exhaled nitric oxide: independent effects of atopy, smoking, respiratory tract infection, gender and height. *Respir Med* 102:962–969
37. Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Toren K (2010) Increased fraction of exhaled nitric oxide predicts new-onset wheeze in a general population. *Am J Respir Crit Care Med* 181:324–327
38. Karrasch S, Linde K, Rucker G et al (2017) Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review. *Thorax* 72:109–116
39. Wacker ME, Jorres RA, Schulz H et al (2016) Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: results from the German COSYCONET study. *Respir Med* 111:39–46
40. Wacker ME, Hunger M, Karrasch S et al (2014) Health-related quality of life and chronic obstructive pulmonary disease in early stages—longitudinal results from the population-based KORA cohort in a working age population. *BMC Pulm Med* 14:134

Affiliations

¹ Institut für Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München, München, Deutschland; ² Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum der Universität München, München, Deutschland; ³ Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), München, Deutschland; ⁴ SFG Klinische Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Deutschland; ⁵ Lehrstuhl für Epidemiologie, am UNIKA-T Augsburg, Ludwig-Maximilians-Universität München, Augsburg, Deutschland; ⁶ Forschergruppe Molekulare Epidemiologie, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC), Berlin, Deutschland; ⁷ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁸ Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), Partnerstandort Berlin, Deutschland; ⁹ MDC/BIH Biobank, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC) und Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Deutschland; ¹⁰ Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ¹¹ Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie, Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland; ¹² Landesinstitut für Gesundheit, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Bad Kissingen, Deutschland; ¹³ Zentrale Einrichtung NAKO Studienzentrum, Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Potsdam-Rehbrücke, Deutschland; ¹⁴ Abteilung Molekulare Epidemiologie, Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Potsdam-Rehbrücke, Deutschland; ¹⁵ Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS, Bremen, Deutschland; ¹⁶ Institut für Biometrie und Epidemiologie, Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ¹⁷ IUF – Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ¹⁸ Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ¹⁹ Institut für Prävention und Tumorepidemiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland; ²⁰ Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, Deutschland; ²¹ Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie, Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg – Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ²² Epidemiologisches Studienzentrum, Universitätsklinikum Hamburg – Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ²³ Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Hamburg – Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ²⁴ Abteilung Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland; ²⁵ Institut für Epidemiologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel, Kiel, Deutschland; ²⁶ Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen (LIFE), Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland; ²⁷ Institut für Medizinische Informatik, Statistik, und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland; ²⁸ Abteilung Epidemiologie von Krebserkrankungen, DKFZ Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ²⁹ Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Heidelberg, Deutschland; ³⁰ Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Deutschland; ³¹ Institut für Community Medicine, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland; ³² Institut für Community Medicine, Abt. Versorgungsepidemiologie und Community Health, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland; ³³ Institut für Epidemiologie und Präventivmedizin, Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland; ³⁴ Abteilung Klinische Epidemiologie und Altersforschung, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland; ³⁵ Krebsregister Saarland, Ministerium für Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie, Saarbrücken, Deutschland