

# Der Pneumologe

In Zusammenarbeit mit der Süddeutschen Gesellschaft für Pneumologie  
Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

## Elektronischer Sonderdruck für M. Gappa

Ein Service von Springer Medizin

Pneumologe 2014 · 11:157–160 · DOI 10.1007/s10405-013-0733-0

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

**M. Gappa**

## COPD – eine Kinderkrankheit?

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

**Redaktion**

M. Gappa, Wesel  
 T. Nüsslein, Koblenz  
 M. Rose, Frankfurt

**M. Gappa**

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Marienhospital Wesel gGmbH, Wesel

# COPD – eine Kinderkrankheit?

**Einleitung**

Das Konzept, dass frühkindliche pulmonale Erkrankungen einen Einfluss auf die langfristige Lungengesundheit haben, ist nicht neu. Bereits 1977 wurde von Burrows et al. [3, 4] postuliert, dass eine Störung der frühkindlichen Lungenentwicklung das Auftreten einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung bei Erwachsenen begünstigt. Danach kommt es bei der normalen Lungenentwicklung, in der Regel verdeutlicht am Beispiel der FEV<sub>1</sub>, zu einer Zunahme der Lungenfunktion über das gesamte Kindes- und Jugendalter, bis in der dritten Lebensdekade ein physiologischer Alterungsprozess einsetzt [27]. Dieser normale Prozess kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Der Bekannteste ist sicher aktives Rauchen, das mit einem schnelleren Verlust an Lungenfunktion einhergeht. Das kann dazu führen, dass bereits in einem jüngeren Lebensalter Beschwerden auftreten und die Morbidität und Mortalität zunimmt. Startet das Kind bei Störung der normalen Lungenentwicklung bereits mit einer schlechteren Lungenfunktion, wird auch die maximal erreichte Funktion schlechter sein und es kommt bereits bei physiologischer Alterung mit Abnahme der Lungenfunktion vorzeitig zu Beschwerden. Wird dieser physiologische Prozess durch zusätzliche Faktoren akzeleriert, treten Krankheitssymptome entsprechend eher auf **Abb. 1**.

Die umfangreiche internistische Literatur behandelt die COPD im Wesentlichen als chronische Lungenerkrankung des Rauchers. Dagegen steht aber die klinische Erfahrung, dass es durchaus jüngere Erwachsenen ohne bekannte Risikofaktoren gibt, bei denen eine COPD diagnos-

tiziert wird, so dass eine andere Ätiologie diskutiert werden muss.

Es gibt aus den letzten Jahren eine Reihe von Studien, die zeigen, dass es in der Tat eine Vielzahl von frühkindlichen Faktoren gibt, die die weitere Lungenentwicklung nachhaltig beeinflussen. Die Entwicklung neuer Präventions- und Therapiestrategien für die Volkskrankheit COPD setzt voraus, dass die Ursprünge verstanden und in das Konzept integriert werden. In der vorliegenden Arbeit werden die wichtigsten Arbeiten kurz vorgestellt.

**Lungenentwicklung**

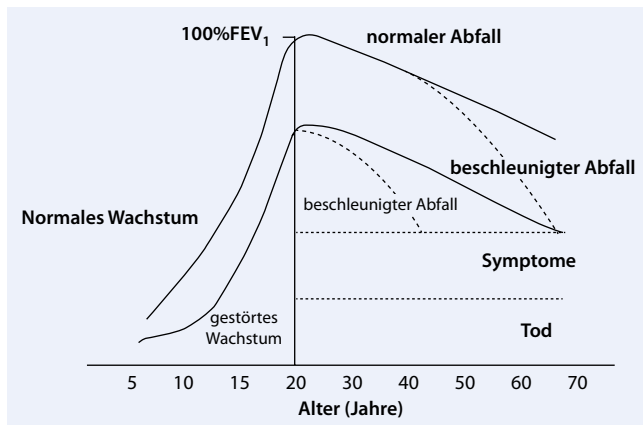
Die Lungenentwicklung beginnt intrauterin bereits in der 4. Schwangerschaftswoche (SSW) und setzt sich bis in das junge Erwachsenenalter fort [24, 25]. Die Entwicklung der Atemwege ist bis zur 24. SSW soweit abgeschlossen, dass die Strukturen denen adulter Atemwege entsprechen. Die Alveolenbildung beginnt erst zum Ende der Schwangerschaft in der 29. SSW. Am Geburtstermin geht man von einer Anzahl von ca. 150 Mio. Alveolen aus. Bislang war die auf Autopsiematerial basierende Lehrmeinung, dass die Alveoleneubildung in der frühen Kindheit endet und Lungenwachstum danach nur über Volumenvergrößerung stattfindet. Untersuchungen mit polarisiertem Helium (Helium<sup>3</sup>-MRT) haben kürzlich gezeigt, dass vom Schulalter bis zum Beginn der 3. Lebensdekade nochmals nahezu eine Verdoppelung der Alveolenzahl zu beobachten ist [22]. Dies bedeutet zum einen, dass ein Ausgleich früher Schädigungen möglich ist, zum anderen, dass schädigende Einflüsse auch in der späten Kindheit und Adoleszenz auf noch in der Entwicklung

befindliche Strukturen treffen, mit entsprechend gesteigerter Suszeptibilität.

**„Tracking“**

Eine der ersten und größten Studien, die den natürlichen Verlauf frühkindlicher obstruktiver Atemwegserkrankungen untersucht hat, ist die sog. Tucson-Studie, die mit der Einteilung obstruktiver Atemwegserkrankungen in „transient“, „non-atopic“ und „persistent wheezers“ die Diskussion über die unterschiedlichen Phänotypen des kindlichen Asthma bronchiale ganz wesentlich geprägt hat [19, 28].

Bereits vor der ersten obstruktiven Bronchitis hatte die Untergruppe der „transient wheezers“ eine schlechtere Lungenfunktion [19], die sich zwar besserte, aber nicht normalisierte, während die Gruppe mit später Erstmanifestation obstruktiver Bronchitiden keine Verschlechterung ihrer Lungenfunktion zeigte. Die Kinder mit durchgehenden Beschwerden („persistent wheezers“) hatten zwar initial eine normale Lungenfunktion, aber schon bei der ersten Nachuntersuchung im Alter von 6 Jahren eine Einschränkung mit Hinweisen auf eine Obstruktion, die über die kommenden Jahre nicht reversibel ist. Die Nachuntersuchungen bis in das junge Erwachsenenalter zeigen, dass diese frühe Einschränkung der Lungenfunktion persistiert, entsprechend dem Konzept des „tracking“ [20, 21]. Nach dem Modell von Burrows [3, 4] sind Individuen, die bereits mit einer Einschränkung der Lungenfunktion geboren werden, diejenigen, die ein niedrigeres Plateau in der Lungenentwicklung erreichen und entsprechend früher im Rahmen der altersbedingten Verschlechterung Symptome und das Bild einer COPD entwickeln



**Abb. 1** ▲ Schematischer Verlauf der Lungenfunktion über das Leben (adaptiert nach [27]) am Beispiel der FEV<sub>1</sub>: Zunahme bis zum Beginn der 3. Dekade, dann physiologische Alterung. Dieser Prozess wird beschleunigt durch schädigende Einflüsse z. B. Tabakrauch im Erwachsenenalter, so dass es vorzeitig zu Symptomen (Morbidität) und ggf. Mortalität kommt. Wenn Kinder bereits mit einer schlechteren Lungenfunktion „starten“ oder schädigende Einflüsse im Kindesalter wirksam werden (*untere Kurve*), ist das erreichte Maximum geringer und es kommt ebenfalls zu einer vorzeitigen Morbidität und Mortalität

können [26]. Weitere wichtige Kohortenstudien, die eine prämorbid Einschränkung der Lungenfunktion und ein „tracking“ fanden, kommen aus Australien und England [18, 26, 33, 34].

### » Frühkindliche Faktoren beeinflussen die pulmonale Entwicklung

Andere longitudinale Studien, die vom Schulalter bis in das Erwachsenenalter reichen, bestätigen die frühe „Festlegung“ der Lungenfunktion und einen Einfluss frühkindlicher Faktoren auf die langfristige pulmonale Entwicklung. So war in einer schottischen Kohorte zwar die maximale Lungenfunktion bei Personen mit frühkindlichen, virusassoziierten obstruktiven Bronchitiden von gesunden Probanden nicht unterschiedlich, im Verlauf zeigte sich aber ein schnellerer Verlust an Lungenfunktion als bei vormals Gesunden [5].

### Faktoren für das Entstehen einer COPD

#### Pränatale Faktoren

Der zumindest zahlenmäßig wichtigste schädliche Faktor auf die intrauterine Lungenentwicklung ist das mütterliche

Rauchen. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Nikotinexposition zu kleinen Lungen mit einer verminderten Zahl an vergrößerten Alveolen führt [31]. In Tiermodellen wurde eine Störung der Atemwegsentwicklung mit Flusslimitierung und bronchialer Hyperreagibilität gezeigt. Die Anzahl an epidemiologischen Studien zur schädlichen Wirkung intrauteriner Tabakrauchexposition ist enorm. Alle zeigen eine Verminderung der Lungenfunktion mit verstärkter bronchialer Reagibilität, die bis in das Erwachsenenalter persistiert. Dieser Effekt ist unabhängig von der postnatalen Exposition nachzuweisen. Rauchen der Mutter in der Schwangerschaft führt nahezu zu einer Verdoppelung des Risikos für eine COPD für den Nachwuchs [35]. Auch eine Fragebogenauswertung von Patienten mit COPD, die nach der Tabakrauchbelastung während der Kindheit befragt wurden, ergab ein fast 2-faches Risiko bei exponierten Frauen [13].

### » Rauchen während der Schwangerschaft verdoppelt das COPD-Risiko der Kinder

Umgekehrt ist dieser Effekt zumindest partiell reversibel, wenn die Mutter das Rauchen noch während der Schwangerschaft aufgibt. Im Umkehrschluss bedeu-

tet das, dass auch die Geburtshelfer in die Prävention der COPD mit eingeschlossen werden müssen. Mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft führt aber auch zu einer intrauterinen Unterernährung und Mangelgeburtlichkeit, die ebenfalls in mehreren Studien einen negativen Einfluss auf die Lungenfunktion und Lungengesundheit von Kindern hat [12, 30].

### Frühgeburtlichkeit und chronische Lungenerkrankung des Frühgeborenen

Das klassische Beispiel für eine gestörte frühkindliche Lungenentwicklung ist die Frühgeburtlichkeit, die nach altem Modell bei Kindern mit langem Beatmungs- und Sauerstoffbedarf in einer schweren bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) mit kombinierter obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörung endet [23]. Die Fortschritte in der Geburtshilfe und Neonatologie haben dazu geführt, dass mehr Kinder mit jüngerem Gestationsalter überleben. Gleichzeitig gibt es aber Untersuchungen, die zeigen, dass auch „gesunde“ Frühgeborene, die nie künstlich beatmet wurden, pulmonale Veränderungen mit Atemwegsobstruktion und Störung der Ventilationshomogenität haben [9, 10]. Dafür wird eine Störung der normalen Entwicklung durch multiple und fortgesetzte schädigende Einflüsse im extrauterinen Milieu verantwortlich gemacht. Diese Veränderungen sind über die ersten Lebensjahre nicht reversibel und nehmen sogar zu [6, 11]. Untersuchungen bis in das Schulalter, bei denen ehemalige Frühgeborene sowohl eine Lungenfunktionsuntersuchung im Säuglingsalter, als auch eine Spirometrie im Schulalter hatten, bestätigen, dass die frühen pulmonalen Veränderungen über Jahre persistieren. In einer Nachuntersuchung im Alter von 8 Jahren waren die ehemaligen Frühgeborenen in der Lungenfunktion signifikant schlechter als gesunde Kontrollkinder; die Atemwegsobstruktion war – anders als bei kindlichen Asthmatikern – nicht reversibel [1]. Ähnliche Ergebnisse fand eine schwedische Arbeitsgruppe bei einer Nachuntersuchung bis in das Erwachsenenalter [36] mit „tracking“ sowohl bei den Frühgeborenen als auch bei der Kontrollgruppe reif geborener Kinder. Eine Metaanaly-

se von Studien, die longitudinal die Lungenfunktion bei ehemaligen Frühgeborenen gemessen haben, zeigte eine Einschränkung im Vergleich zu einer Kontrollpopulation mit einer Reduktion der FEV<sub>1</sub> um 7,2% bei Frühgeborenen ohne BPD, 16,2% bei Frühgeborenen mit milder BPD und 18,9% für moderate bis schwere BPD [15]. Ähnliche, wenn auch mildere Defizite wurden von der gleichen Arbeitsgruppe bei sog. späten Frühgeborenen (33.–34. SSW) beschrieben [16].

## » Bei Frühgeborenen persistieren frühe pulmonale Veränderungen über Jahre

Wenn man die Ergebnisse der Studien zur Lungenentwicklung ehemaliger Frühgeborener zusammenfasst, ist mittlerweile gut belegt, dass es eine neue Form der chronischen Lungenerkrankung Frühgeborener gibt, die aufgrund der gestörten Lungenentwicklung entsteht. Die langfristigen Veränderungen sind milder, aber auch die frühkindlichen Veränderungen bei der „neuen“ BPD wachsen sich nicht aus, sondern persistieren [2].

Die ehemaligen Frühgeborenen, die an Zahl weiter zunehmen, könnten also eine Patientengruppe mit einer neuen Form der COPD darstellen. In der Tat zeigt eine kürzlich erschienene Studie von Wong et al. [37], dass bei jungen Erwachsenen mit bronchopulmonaler Dysplasie nach Frühgeburtlichkeit nur milde spirometrische Veränderungen, aber eine deutliche Einschränkung der Diffusionskapazität nachweisbar war. Alle ehemaligen Frühgeborenen zeigten in der Bildgebung strukturelle Veränderungen. Trachsel et al. [32], zeigten mittels Ganzkörperplethysmographie eine zunehmende Überblähung.

## Umweltfaktoren, Partikelbelastung

Natürlich spielt auch die nachgeburtliche Umgebung eine Rolle. So ist eine passive Tabakrauchexposition mit vermehrten respiratorischen Erkrankungen im Kindesalter verbunden und die Wahrscheinlichkeit, dass damit die Weichen für die spätere Lungengesundheit gestellt werden, ist groß. Kulkarni et al. [17] haben bei Kindern einen negativen Zusam-

menhang zwischen der Partikelbelastung (PM<sub>10</sub>), der Karbonbelastung in Makrophagen und der Lungenfunktion gezeigt. Die Hypothese, dass die Belastung durch Feinstaubpartikel einen wesentlichen Einfluss auf die Lungenentwicklung hat, wird durch mehrere Studien gestützt, in der Kinder aus Ballungsgebieten mit hohem Verkehrsaufkommen eine deutlich schlechtere Entwicklung der Lungenfunktion hatten, als Kinder aus weniger belasteten Gebieten. Diese Einschränkung durch vermehrte Feinstaubbelastung in der Nähe zu großen Autobahnen persistierte bis in das junge Erwachsenenalter [7, 8].

## Infektionen

Während eine Assoziation zwischen frühkindlichen Infektionen der unteren Atemwege und späterer chronischer Lungenerkrankung unumstritten ist, bleibt die Frage nach „Henne und Ei“ ungeklärt. Die Studienlage weist eher darauf hin, dass eine durch verschiedene Faktoren bereits unmittelbar postpartal eingeschränkte Lungenfunktion für schwere virale Infektionen prädestiniert und nicht umgekehrt eine schwer verlaufende frühe Infektion z. B. mit dem Respiratory-Syncytial-Virus oder Rhinoviren die Entstehung einer COPD begünstigt [29].

## Genetische Faktoren

Ein Zusammenhang zwischen genetischer Disposition für COPD und Lungenfunktion und Atemwegserkrankungen im Kindesalter ist erstmals anhand mehrerer großer Kohortenstudien gezeigt worden. Bekannte COPD-Gene wurden bei den Teilnehmern bekannter großer Geburtskohorten (ALSPAC, KOALA und PIAMA) untersucht und mit den vorhandenen Lungenfunktions- und klinischen Daten verbunden. Es fand sich ein Zusammenhang zwischen wenigstens 3 Genen mit Reduktion der Lungenfunktion um immerhin 4–7% FEV<sub>1</sub>-Verlust und der Prävalenz obstruktiver Atemwegserkrankungen, die durch Tabakrauchexposition aggraviert war. Paradoxerweise wurde allerdings für andere Gene eine Einschränkung der Lungenfunktion bei Kindern gefunden, die keiner Tabakrauchexposition ausgesetzt waren [14].

Pneumologie 2014 · 11:157–160  
DOI 10.1007/s10405-013-0733-0  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

M. Gappa

## COPD – eine Kinderkrankheit?

### Zusammenfassung

Die Hypothese von der COPD als Kinderkrankheit ist nicht neu. Als wesentliche Einflussfaktoren sind Tabakrauchexposition vor- und nachgeburtlich, Partikelbelastung einschließlich Feinstaubbelastung sowie frühkindliche Infektionen und Frühgeburtlichkeit beschrieben. Bei Kindern mit rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden in den ersten Lebensjahren ist gezeigt worden, dass bereits vor den ersten Symptomen eine Einschränkung der Lungenfunktion vorliegt, die bis in das Erwachsenenalter persistiert. Gleiches gilt für ehemalige Frühgeborene auch ohne eine manifeste bronchopulmonale Dysplasie. Kürzlich konnte außerdem gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen dem Vorliegen bekannter COPD-Gene, frühkindlichen Atemwegserkrankungen und Entwicklung der Lungenfunktion. Ob eine Prävention und frühe Intervention den Verlauf beeinflussen kann, ist dagegen noch weitgehend unklar.

### Schlüsselwörter

Lungenentwicklung · Prävention · Epidemiologie · Lungenfunktionstest · Nachverfolgung

## COPD – a pediatric disease?

### Abstract

Several decades ago it was hypothesized that chronic obstructive pulmonary disease (COPD) starts in childhood. Reduced lung function may be present shortly after birth and persist into adulthood. This reduction might not only predispose to wheezy bronchitis but could also be the first sign of future COPD. Several risk factors have been identified including prenatal and passive and active postnatal smoke exposure, pollutants, lower respiratory tract infections, intrauterine growth retardation and prematurity. It has recently been shown that lung function and respiratory morbidity during the first years of life are associated with known COPD genes. Whether prevention and early treatment will influence subsequent development of COPD is still unknown.

### Keywords

Lung development · Prevention · Epidemiology · Respiratory function test · Tracking

## Fazit für die Praxis

- Mehrere große Kohortenstudien zeigen eine Einschränkung der Lungenfunktion bei Säuglingen bereits vor der ersten Atemwegserkrankung.
- Einmal etablierte Einschränkungen der Lungenfunktion bleiben bis in das Erwachsenenalter bestehen („tracking“). Frühkindliche Morbidität bestimmt die Entwicklung der Lungenfunktion im Erwachsenenalter.
- Wesentliche Faktoren für eine Störung der frühkindlichen Lungenentwicklung sind prä- und postnatale Tabakrauchexposition, Frühgeburtlichkeit und Partikelbelastung. Zumindest die Tabakrauchexposition wäre vermeidbar.
- Neue Daten belegen eine genetische Prädisposition.
- Jedes frühkindliche Ereignis hat potentiell direkten Einfluss auf die Lungengesundheit im Erwachsenenalter.
- Die erfolgreiche Behandlung der COPD bedeutet also, diese frühkindlichen Faktoren zu verstehen, im besten Fall zu verhindern oder frühzeitig optimal zu behandeln.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. M. Gappa

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
Marienhospital Wesel gGmbH  
Pastor-Janßen-Str. 8–38, 46483 Wesel  
Monika.gappa@prohominie.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Gappa gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Der Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F et al (2005) Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 171:68–72
2. Baraldi E, Filippone M (2007) Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 357:1946–1955

3. Burrows B, Knudson RJ, Lebowitz MD (1977) The relationship of childhood respiratory illness to adult obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis* 115:751–760
4. Burrows B, Lebowitz MD, Knudson RJ (1977) Epidemiologic evidence that childhood problems predispose to airways disease in the adult (an association between adult and pediatric respiratory disorders). *Pediatr Res* 11:218–220
5. Edwards CA, Osman LM, Godden DJ et al (2003) Wheezy bronchitis in childhood: a distinct clinical entity with lifelong significance? *Chest* 124:18–24
6. Gappa M, Stocks J, Merkus P (2003) Lung growth and development after preterm birth: further evidence. *Am J Respir Crit Care Med* 168:399 (author reply 400)
7. Gauderman WJ, Avol E, Lurmann F et al (2005) Childhood asthma and exposure to traffic and nitrogen dioxide. *Epidemiology* 16:737–743
8. Gauderman WJ, Vora H, McConnell R et al (2007) Effect of exposure to traffic on lung development from 10 to 18 years of age: a cohort study. *Lancet* 369:571–577
9. Hjalmarson O, Sandberg K (2002) Abnormal lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 165:83–87
10. Hjalmarson O, Sandberg KL (2005) Lung function at term reflects severity of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 146:86–90
11. Hofhuis W, Huysman MW, Van Der Wiel EC et al (2002) Worsening of V<sub>max</sub>FRC in infants with chronic lung disease in the first year of life: a more favorable outcome after high-frequency oscillation ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1539–1543
12. Hoo AF, Stocks J, Lum S et al (2004) Development of lung function in early life: influence of birth weight in infants of nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 170:527–533
13. Johannessen A, Bakke PS, Hardie JA et al (2012) Association of exposure to environmental tobacco smoke in childhood with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory symptoms in adults. *Respirology* 17:499–505
14. Kerkhof M, Boezen HM, Granel R et al (2014) Transient early wheeze and lung function in early childhood associated with chronic obstructive pulmonary disease genes. *J Allergy Clin Immunol* 133:68–76
15. Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ et al (2013) Effect of preterm birth on later FEV<sub>1</sub>: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 68:760–766
16. Kotecha SJ, Watkins WJ, Paranjothy S et al (2012) Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents. *Thorax* 67:54–61
17. Kulkarni N, Piersie N, Rushton L et al (2006) Carbon in airway macrophages and lung function in children. *N Engl J Med* 355:21–30
18. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A et al (2005) Wheeze phenotypes and lung function in pre-school children. *Am J Respir Crit Care Med* 171:231–237
19. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL et al (1988) Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 319:1112–1117
20. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al (1995) Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 332:133–138
21. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL et al (2005) Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 172:1253–1258
22. Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS et al (2012) Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med* 185:186–191
23. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY (1967) Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 276:357–368
24. 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
25. Quanjer PH, Stanojevic S, Stocks J et al (2010) Changes in the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio during childhood and adolescence: an intercontinental study. *Eur Respir J* 36:1391–1399
26. Silverman M, Kuehni CE (2007) Early lung development and COPD. *Lancet* 370:717–719
27. Speizer FE, Tager IB (1979) Epidemiology of chronic mucus hypersecretion and obstructive airways disease. *Epidemiol Rev* 1:124–142
28. Stein RT, Martinez FD (2004) Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev* 5:155–161
29. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL et al (2007) Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 370:758–764
30. Stocks J, Dezateux C (2003) The effect of parental smoking on lung function and development during infancy. *Respirology* 8:266–285
31. Stocks J, Sonnappa S (2013) Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 68:767–776
32. Trachsel D, Brutsche MH, Hug-Batschelet H et al (2012) Progressive static pulmonary hyperinflation in survivors of severe bronchopulmonary dysplasia by mid-adulthood. *Thorax* 67:747–748
33. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ et al (2002) Infants with flow limitation at 4 weeks: outcome at 6 and 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1294–1298
34. Turner SW, Young S, Landau LI et al (2002) Reduced lung function both before bronchiolitis and at 11 years. *Arch Dis Child* 87:417–420
35. Upton MN, Smith GD, McConnachie A et al (2004) Maternal and personal cigarette smoking synergize to increase airflow limitation in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 169:479–487
36. Vollaeter M, Roksund OD, Eide GE et al (2013) Lung function after preterm birth: development from mid-childhood to adulthood. *Thorax* 68:767–776
37. Wong PM, Lees AN, Louw J et al (2008) Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 32:321–328