

Astma

Wenche Nystad

*Seksjon for epidemiologi, Avdeling for samfunnsmedisin, Statens institutt for folkehelse,
Postboks 4404 Torshov, 0403 Oslo*

Telefon: 22 04 23 94 telefax: 22 04 23 51 E-post: wenche.nystad@folkehelse.no

INNLEDNING

Astma er betegnelsen på et syndrom med flere undergrupper som er blant de hyppigste sykdommene i Norge (1). Nyere befolkningsstudier viser også at antall personer som rapporterer at de har astma øker (2-7). Det betyr at astma i fremtiden vil være hyppigere blant norske kvinner enn tidligere. I den forbindelse er det blant annet viktig å kjenne til hvordan astmaen kan virke på graviditeten, betydningen av morens astma på fosteret, fødselens forløp og barnets tilstand før og etter fødselen. I tillegg kan det være vesentlig å være bevisst at enkelte kvinner kan ha astmaplager som påvirkes av menstruasjonssyklus (8,9). Unge kvinner med astma kan også ha en rekke spørsmål som knytter seg til astma og seksuell aktivitet samt bruk av prevensjon.

HVA ER ASTMA?

Astma er en klinisk diagnose som baserer seg på informasjon om gjentatte episoder av hoste og/eller puste-problemer i form av tetthet, pipende eller tung pust. Ytringsformene er mange. Det er gjort flere forsøk på å definere diagnosen nærmere. Siden 1959 har alle definisjonene vektlagt at det som kjennetegner astma er en utbredt og variabel forsnevring av luftveiene (luftveisobstruksjon) (10-12). I astmaens natur ligger denne variabiliteten. Det vil også si at den enkelte pasient kan ha gode og dårlige perioder, og at sykdommen kan arte seg forskjellig fra pasient til pasient.

I dag regnes astma som en betennelsessykdom i luftveiene (12). Hos følsomme individer forårsaker den utbredte betennelsen luftveissymptomer som er assosiert med variabel luftveisobstruksjon. Denne betennelsen fører til økt følsomhet i luftveiene (økt bronkial reaktivitet) overfor en rekke stimuli.

Astma kan svært forenklet deles i allergisk og ikke-allergisk astma. Uspesifikke agens som kan gi symptomer hos de fleste astmatikere, såvel allergiske som ikke-allergiske, er anstrengelse, kulde, tobakksrøyk, infeksjoner, sterke lukter, m.m. Med uspesifikk menes her stimuli som leder til obstruksjon gjennom ikke-allergiske mekanismer. For pasienter med allergisk astma fremkalles obstruksjonen også gjennom spesifikke stimuli som for eksempel bjørkepollen, gresspollen, pelsdyr, muggsopp m.m. Med spesifikk menes

her stimuli som leder til obstruksjon gjennom allergiske mekanismer.

Å stille diagnosen astma kan være enkelt når man ser det akutte anfallet eller får beskrevet en typisk sykehistorie. Når mange personer skal undersøkes som i befolkningsstudier må man ty til enkle operasjonelle definisjoner.

Hvordan måle astma?

Fleire operasjonelle definisjoner på astma kan benyttes. Det er vanlig å spørre om omfanget av forskjellige typer pusteproblemer (13,14). Andre kriterier basert på lungefunksjonsmåling målinger av følsomheten i luftveiene og allergitest benyttes også (13,14). Det er imidlertid flere problemer som knytter seg til det å definere astma i befolkningsundersøkelser. Det er vanskelig å komme frem til en spesifikk definisjon av sykdommen som klart avgrenser den fra andre lignende luftveissykdommer. For det andre har synet på og bevisstheten omkring astmalignende symptomer og astma endret seg over tid. Folks bevissthet omkring egne og andres symptomer vil også være påvirket av den oppmerksomhet sykdommen generelt har i samfunnet. I tillegg vil utvikling av nye og gode behandlingsmetoder påvirke rapportering av sykdom.

HVA ER FOREKOMSTEN AV ASTMA?

Det er en generell oppfatning at forekomsten av astma har økt i senere tid. De vitenskapelige holdepunktene for en slik påstand er imidlertid ikke klare. Teorien om en økning baserer seg i stor grad på gjentatte spørreskjemaundersøkelser (2-7). Slike undersøkelser kan imidlertid være heftet med metodiske svakheter som kan påvirke resultatet (15). I senere tid er det imidlertid kommet enkelte studier som også inkluderer objektive mål på allergi og som støtter opp om hypotesen at det har vært en økning i astma (16,17). Til tross for dette er det fremdeles et stort behov for flere gjentatte standardiserte studier som også inkluderer objektive mål, som samvarierer med astma og astmalignende plager, før vi med større sikkerhet kan angi hvor stor en eventuell økning har vært.

Selv om forekomsten av astma kan være påvirket av diagnostiske kriterier og folks bevissthet omkring sykdommen, er det viktig å understreke at astma er en hyppig sykdom.

I Norge er det gjennomført flere befolkningsundersøkelser av astma. En spørreskjemaundersøkelse i Hordaland i 1985 blant omtrent 5000 personer i alderen 18-70 år, viste at forekomsten av astma var 2% (18). Hos eldre mennesker er forekomsten av astma relativt lav, mens forekomsten av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er høyere (19). En annen norsk undersøkelse blant tvillinger i alderen 18-25 år, rapporterte en forekomst av astma på 5% blant kvinner og 6% blant menn (20). Andre studier har vist at astma-relaterte symptomer opptrer hos 6-11% av befolkningen i alderen 20-44 år (21).

Blant barn og ungdom (6-16år) i perioden 1994-95 oppga omtrent 9% i Oslo, 5% i Odda og 8% i øvre Hallingdal i 1994/95 at de noen gang hadde hatt astma (22,23). Spørsmålet "Har du astma?" gir en lavere forekomst (Oslo 5%) (24,25). Hvis astma defineres i form av symptomer, blir forekomsten høyere. Forekomsten av pusteproblemer i løpet av de siste 12 måneder var i de samme studiene i overkant av 10% (23,24). Dette viser hvor vanskelig det er å beskrive forekomsten av astma, utvikling over tid og regionale forskjeller. Tabell 1 gir en oversikt over noen norske befolkningsstudier av astma og KOLS hos barn og voksne i Norge 1951-1998. Sammenlignbare norske studier blant barn og ungdom har påvist små regionale forskjeller (23,24).

ER DET KJØNNSFORSKJELLER I FOREKOMSTEN AV ASTMA?

Omtrent dobbelt så mange gutter som jenter har diagnosen astma i barnealder (26). Senere etter puberteten utjevnes denne forskjellen med en tendens til å gi kvinner noe hyppigere astmadiagnose enn menn (27). Forekomsten av astma er altså relativt likt fordelt blant yngre menn og kvinner også i Norge (20). Det betyr at

astma er en av de hyppigste kroniske tilstander blant kvinner i fertil alder. Årsaken til kjønnsforskjeller i forekomst og forløp av sykdommen er ikke kjent. Ulikheter i hormonell status kan være en forklaring.

RISIKOFAKTORER

Til tross for omfattende forskning, er årsakene til astma fremdeles uklare. I senere tid har det vært en økende oppmerksomhet mot at den første delen av livet er av grunnleggende betydning for utvikling av astma og allergi hos barn. Det er imidlertid helt klart at astma også har en arvelig komponent.

Arv

Studier har vist at i familier hvor en eller begge foreldre har astma, er det en økt risiko for astma hos barna (28,29). Det foreligger også en hypotese om at den maternelle effekten er større enn den paternelle, mens dette også kan skyldes en prenatal påvirkning (30).

Allergener

En rekke studier har vist at det er en samvariasjon mellom overfølsomhetsreaksjoner (allergisk sensibilisering) og astma (31,32). Allergener som husstøvmidd og dyrehår kan fremkalle sykdom hos disponerte personer. Studier som har påvist slike sammenhenger er imidlertid beheftet med en viss usikkerhet. Flere av studiene er utført i høyrisikogrupper hvor det foreligger en sterk arvelig komponent for å utvikle sykdommen. I tillegg er det vanskelig i disse studiene å vise at eksponeringen kommer før sykdommen. De definisjonene av astma som er anvendt kan også omfatte en hel gruppe astmalignende plager slik at man ikke sikkert kan si at det er astma man har undersøkt (33). Derfor bør flere slike studier tolkes med forsiktighet.

Tabell 1. Befolkningsstudier av obstruktiv lungesykdom hos barn og voksne i Norge 1951-1998.

Sted	Årstall	Antall	Alder	Diagnose	Prevalens (%)	Metode
Bergen	1951-53	5032	7	Bronkial astma	2	Klin. u.s.
Oslo	1972	17384	16-69	Astma	3	Spørreskjema
Oslo	1973-74	1268	16-69	Bronkial astma KOLS*	1# 4#	Klin. u.s. med spirometri
Oslo	1981	1679	7-15	Bronkial astma	4	Spørreskjema
Hordaland	1985	4469	15-70	Astma	4	Spørreskjema
Bergen	1987-88	1275	18-73	Bronkial astma KOLS*	2# 5#	Klin. u.s. med spirometri
Oslo	1993	3817	7-12	Astma	8	Spørreskjema
Oslo	1994	2188	6-16	Astma	9	Spørreskjema
Odda	1994	788	6-16	Astma	5	Spørreskjema
Øvre Hallingdal	1994	1045	6-16	Astma	8	Spørreskjema
Oslo	1998	13400	15-70	Astma	9	Spørreskjema
Hordaland	1998	3700	15-70	Astma	8	Spørreskjema

* Kronisk obstruktiv lungesykdom

Punktprevalens, mens de andre tallene er livstidsprevalens

Tobakksrøyk

Røyking kan være en av de viktigste risikofaktorer for astma. Gravide kvinner som røyker, har en økt risiko for å få barn med lavere fødselsvekt, redusert lungefunksjon og symptomer på astma (34). Flere studier har også vist at passiv røyking øker risikoen for symptomer på astma blant barn (35). Dette er også vist i norske studier (36,37).

Infeksjoner i tidlig barnealder

En hypotese er at infeksjoner i tidlig barnealder kan redusere risikoen for astma og allergi hos barn. Bakgrunnen for denne teorien er en studie som viste at desto flere søsken barnet hadde jo mindre risiko for høysnue (38). Siden antall eldre søsken hadde en større effekt enn yngre søsken, foreslo forskerne at barn med eldre søsken fikk flere infeksjoner, og dette kunne beskytte mot allergi (38). Hypotesen bygger på at infeksjoner bidrar til type T1 hjelpeceller og ikke til T2 hjelpeceller (39,40). De sistnevnte lymfocytene begunstiger utviklingen av allergisk sensibilisering. Flere studier som viser en sammenheng mellom antall søsken og utvikling av allergi kan bidra til å styrke hypotesen (41-44). Det er imidlertid ikke gjennomført noen oppfølgingsstudier som har vist at luftveisinfeksjoner reduserer risikoen for astma. Det finnes en tverrsnittsstudie som kan indikere en viss forebyggende effekt av infeksjoner (45), men her kan resultatet være påvirket av feilrapportering. Resultatet kan også skyldes heterogeniteten blant barn med diagnosen astma (46). På den annen side er det vist at virusinfeksjoner er den hyppigste årsak til astmatiske plager blant små barn (47), og at infeksjoner i tidlig barnealder kan påvirke lungefunksjonen i voksenalder (48).

Kosthold

Studier som viser en sammenheng mellom spesifikke kostholds faktorer og astma er foreløpig sparsomme. Det er holdepunkter for at et høyt inntak av antioksydanter (f.eks. vitamin C, umettede fettsyrer) kan ha en forebyggende effekt (49). Det er et stort behov for forskning på dette området. Denne forskningen er spesielt viktig for å skaffe kunnskap som kan danne basis for rådgivning av blant annet gravide.

Luftforurensning

Det er en almen bekymring for at det er en klar sammenheng mellom luftforurensning og utviklingen av astma. Det vitenskapelige grunnlaget for at det er en slik sammenheng er imidlertid svak (50). Det er ikke påvist at komponenter i utendørs luften forårsaker astma (50). Studier i Norden og andre europeiske land viser også at det å være bosatt i byen sammenlignet med på landet ikke klart øker risikoen for astma (51-55). Slike studier er også gjennomført i Norge (23,56). Det er imidlertid vist at luftforurensning kan gi økte plager blant personer som allerede er syke (50).

Andre faktorer

Fuktige hus/fuktskader har vist seg å gi en økt risiko for utvikling av astma og allergi (57).

ASTMA OG GRAVIDITET

Vi vet ikke hvor stor andel av norske gravide kvinner som har astma. Tidligere utenlandske studier tyder på at minst 1% har astma (58). Forhold omkring kombinasjonen astma og graviditet bør derfor belyses nærmere. Gravide med astma bør i prinsippet betraktes som en høyrisikogruppe (59). Generelt bør mye tid vies til informasjon om astma og graviditet, og utløsende faktorer som luftveisinfeksjoner, allergener og luftveisirritanter. Informasjon om medikamentell behandling er spesielt viktig.

Effekt av graviditet på astma

Hvordan den enkelte pasients astma utvikler seg i graviditeten er uforutsigbar. Resultater fra flere studier viser at ca. 1/3 av kvinnene blir bedre, godt og vel 1/3 holder seg uendret, mens noe under 1/3 blir verre i løpet av graviditeten (59,60). Sannsynligheten for at sykdommen forverres er særlig stor mellom uke 20 og 36 (60). Årsaken til dette er lite kjent. Det er imidlertid hevdet at de som blir dårligere når de blir gravide, ofte har hatt en dårlig kontrollert astma på forhånd. Vi mangler kunnskap om samvariasjonen mellom graviditet, astma og medikamentell behandling under svangerskapet.

Effekt av astma på graviditet

Det er hevdet at preeklampsi, prematuritet og perinatal mortalitet forekommer hyppigere hos astmatikere enn andre (61). Dette gjelder først og fremst kvinner med en ubehandlet astma (59). I undersøkelser av velkontrollerte astmapasienter, sammenlignet med en kontrollgruppe, finnes det ingen forskjell med hensyn til barnets fødselsvekt eller Apgarpoeng (62). Det kan derfor synes som om en undermedisinert og dårlig kontrollert pasient, representerer en større risiko for fosteret enn en med medikamentelt velregulert astma. På dette området er også kunnskapen mangelfull.

Astma og amming

Amming kan ha en gunstig forebyggende effekt på utvikling av astma og allergi (49,63). En ny studie viser imidlertid at amming av sterkt atopiske barn (barn med atopisk eksem) i enkelte tilfelle kan forverre sykdommen (63).

ASTMA, MENSTRUASJON OG SEKSUELL AKTIVITET

Det er antydning at det kan være en samvariasjon mellom hormonell status og astmaen. Enkelte kvinner med astma vil oppleve at sykdommen varierer med men-

struasjonssyklus (8,9), mens andre kun opplever astma som et premenstruelt syndrom (9). For noen vil dette arte seg som økte plager med økt forbruk av medikamenter premenstruelt eller under menstruasjonen. Når det gjelder hvordan sykdommen kan påvirkes av menopausen vil det også her være individuelle forskjeller. Noen vil bli bedre, mens andre opplever at sykdommen forverres. Årsakene til slike individuelle forskjeller og eventuelle sammenhenger mellom astma og menstrasjonsyklus er lite kjent.

Bruk av p-piller kan også påvirke astmaen (8,9), og blant annet stabilisere lungefunksjonen (9). En annen prevensjonsform som på den annen side kan skape problemer for astmatikere er bruken av kondom. Mange astmatikere er allergiske og noen kan reagere på latex. Bruk av kondom kan derfor utløse en allergisk reaksjon. Det utvikles nå nye typer kondomer som reduserer risikoen for slike reaksjoner.

Fysiske anstrengelser kan, hos disponerte personer, utløse bronkial obstruksjon. Forekomsten av anstrengelsesutløst bronkial obstruksjon (EIB) varierer fra 60 til 90% blant pasienter med astma (64). Basert på studier blant barn/ungdom kan forekomsten være rundt 10% i den generelle befolkning (2,65). Økt fysisk aktivitet fører til økt pustefrekvens. Økt pustefrekvens gir økt væske og varmetap fra luftveiene. Det synes å være væske- og varmetapet fra luftveiene som utløser

EIB (66). Den samme effekten kan også oppnås ved hyperventilering. I den forbindelse er det sannsynlig at seksuell aktivitet kan føre til EIB. Dette er lite belyst.

FOREBYGGENDE TILTAK

Når det gjelder primærforebyggende tiltak fremstår røyking og fuktskader som de best dokumenterte risikofaktorer for utvikling av astma og allergi. I tillegg kan amming ha en viktig primærforebyggende effekt.

KONKLUSJON

Vår kunnskap om endring i astmaforekomst er mangelfull. Årsaken til astma er heller ikke kjent. Svangerskapet og den første perioden av livet synes å være viktig med hensyn til senere utvikling av astma og allergi. Det er et stort behov for videre forskning på området. Her vil langtidsstudier blant gravide og en videre oppfølging av deres barn kunne gi oss verdifull kunnskap. I tillegg vet vi for lite om årsaken til kjønnsforskjeller i forekomst og det naturlige forløp av sykdommen. Sammenhengene astma og medikamenteffekt i ulike faser som pubertet, menstrasjonsyklus, graviditet og menopause er lite kjent.

REFERANSER

1. Aas K. Heterogeneity of bronchial asthma. Sub-populations – or different stages of the disease. *Allergy* 1981; **36**: 3-14.
2. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989; **64**: 1452-6.
3. Shaw RA, Crane J, O'Donnell TV, Porteus LE, Coleman ED. Increasing asthma prevalence in a rural New Zealand adolescent population: 1975-89. *Arch Dis Child* 1990; **65**: 1319-23.
4. Mitchell EA, Asher A. Prevalence, severity and medical management of asthma in European school children in 1985 and 1991. *J Paediatr Child Health* 1994; **30**: 398-402.
5. Peat JK, van den Berg RH, Green WF, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Changing prevalence of asthma in Australian children. *BMJ* 1994; **308**: 1591-6.
6. Anderson HR, Butland BK, Strachan DP. Trends in prevalence and severity of childhood asthma. *BMJ* 1994; **308**: 1600-4.
7. Rimpelä AH, Savonius B, Rimpelä MK, Haahtela T. Asthma and allergic rhinitis among Finnish adolescents in 1977-1991. *Scand J Soc Med* 1995; **23** (1): 60-5.
8. Juniper EF, Kline PA, Roberts RS, Hargreave FE, Daniel EE. Airway responsiveness to methacholine during the natural menstrual cycle and the effect of oral contraceptives. *Am Rev Respir Dis* 1987; **135**: 1039-42.
9. Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Modulation of airway reactivity and peak flow variability in asthmatics receiving the oral contraceptive pill. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155**: 1273-7.
10. Ciba Guest Symposium. Terminology, definitions and classifications of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; **14**: 286-99.
11. American Thoracic Society. Definitions and classifications of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; **85**: 762-8.
12. Sheffer AL, Bousquet J, Busse WW, Clark T, Dahl R, Evans D, et al. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur Respir J* 1992; **5**: 601-41.

13. Burney P, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S, et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984). Bronchial symptoms questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989; **2**: 940-5.
14. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez FD, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; **8**: 483-91.
15. Magnus P, Jaakkola JJK. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. *BMJ* 1997; **314**: 1795-9.
16. Ronchetti R, Bonci E, Macri F, Antognoni G, Indinnimeo L, Tancredi G, et al. Increase of allergen skin test positivity and bronchial reactivity in children: 9-year prevalence trends. *Riv Ital Pediatr* 1998; **24**: 294-9.
17. Heinrich J, Nowak D, Wassmer G, Jørres R, Wjst M, Berger J, et al. Age-dependent differences in the prevalence of allergic rhinitis and atopic sensitization between an eastern and a western German city. *Allergy* 1998; **53**: 89-93.
18. Bakke PS, Baste V, Hanoa R, Gulsvik A. Prevalence of obstructive lung disease in a general population: relation to occupational title and exposure to some airborne agents. *Thorax* 1991; **46**: 863-70.
19. Gulsvik A, Bakke PS, Humerfelt S, Omenaas E, Eide GE. Obstruktive lungesykdommer hos voksne – forekomst og årsaksfaktorer. *Norsk Epidemiologi* 1993; **3** (3): 8-11.
20. Harris JR, Magnus P, Samuelsen SO, Tambs K. No evidence for effects of family environment on asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**: 43-9.
21. Janson C, Gislason D, Iversen M, Omenaas E, Normann E, Plascke P. Astmasymtom ock astmaläkemedel i fyra nordiske länder. *Nord Med* 1996; **11**: 147-50.
22. Skjønsberg OH, Clench-Aas J, Leeggaard J, Skarpaas I, Giæver P, Bartonova A, Moseng J. Prevalence of bronchial asthma in school children in Oslo, Norway. *Allergy* 1995; **50**: 806-10.
23. Nystad W, Magnus P, Røksund O, Svidal B, Hetlevik Ø. The prevalence of respiratory symptoms and asthma among school children in three different areas of Norway. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; **8**: 35-40.
24. Nystad W, Søyseth V, Magnus P. The prevalence of asthma among school children in Norway in 1985-94. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; **117**: 644-7.
25. Nystad W, Magnus P, Gulsvik A, Skarpaas I, Carlsen KH. Changing prevalence of asthma in school children. Evidence for diagnostic changes in asthma in two surveys 13 years apart. *Eur Respir J* 1997; **10**: 1046-51.
26. Aas K, Aas K, editors. *Allergiske barn*. Oslo: Cappelen, 1969, pp. 99-127 (Asthma).
27. Dodge RR, Burrows B. The prevalence and incidence of asthma-like symptoms in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1980; **122**: 557-75.
28. Sherman CB, Tosteson TD, Tager IB, Speizer FE, Weiss ST. Early childhood predictors of asthma. *Am J Epidemiol* 1990; **132**: 83-95.
29. Sibbald B, Horn M, Gregg I. A family study of the genetic basis of asthma and wheezy bronchitis. *Arch Dis Child* 1980; **55**: 354-7.
30. Warner JA, Jones AC, Miles EA, Colwell BM, Warner JO. Prenatal origins of asthma and allergy. In: *The rising trends in asthma (Ciba Foundation Symposium 206)*. Wiley, Chichester, 1997: 220-32.
31. Platts-Mills TA, Ward GW, et al. Epidemiology of the relationship between exposure to indoor allergen and asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; **94**: 339-45.
32. Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989; **19**: 419-29.
33. Anto JM, Soriano JB, Sunyer J. Proportion of asthma attributable to sensitization to aeroallergens. *Eur Respir Rev* 1998; **8**: 159-60.
34. Haug K. Smoking among pregnant women: epidemiology and health consequences. *Norsk Epidemiologi* 1995; **5**: 155-60.
35. Respiratory health effects of passive smoking: Lung cancer and other disorders. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency: EPA/600/6-90/006F, 1992.
36. Søyseth V. Bronchial responsiveness in workers and children exposed to pollutants from an aluminium smelter. *Norsk Epidemiologi* 1995; **5** (suppl 1).
37. Nafstad P, Kongerud J, Botten G, Hagen JA, Jaakkola JJK. The role of passive smoking in the development of bronchial obstruction during the first 2 years of life. *Epidemiology* 1997; **8**: 293-7.
38. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989; **299**: 1259-60.
39. Holt PG, Sly PD. Allergic respiratory disease: strategic targets for primary prevention during childhood. *Thorax* 1997; **52**: 1-4.

40. Cookson WOCM, Moffatt MF. Asthma: An epidemic in the absence of infection? *Science* 1997; **275**: 41-2.
41. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. The association of family size with atopy and atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1997; **27**: 240-5.
42. Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG. Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child* 1996; **74**: 422-6.
43. Strachan DP, Harkins LS, Golding J. Sibship size and self-reported inhalant allergy among adult women. *Clin Exp Allergy* 1997; **27**: 151-5.
44. Strachan DP, Harkins LS, Johnston IDA, Anderson HR. Childhood antecedents of allergic sensitization in young British adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997; **99**: 6-12.
45. Mutius E von, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Keil U, Weiland SK. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. *Eur Respir J* 1999; **14**: 4-11.
46. Nystad W, Skrondal A, Njå F, Hetlevik Ø, Carlsen KH. Recurrent respiratory tract infections during the first 3 years of life and atopy at school age. *Allergy* 1998; **53**: 1189-94.
47. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Bjørksten B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: A prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1997; **95**: 500-5.
48. Birth weight, childhood lower respiratory tract infection, and adult lung function. *Thorax* 1998; **53**: 549-53.
49. Weiss ST. Diet a risk factor for asthma. In: The rising trends in asthma (*Ciba Foundation Symposium* **206**). Wiley, Chichester, 1997: 244-57.
50. Wardlaw AJ. The role of air pollution in asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; **23**: 81-96.
51. Austin JB, Russel G, Adam MG, Makintosh D, Kelsey S, Peck DF. Prevalence of asthma and wheeze in the Highlands of Scotland. *Arch Dis Child* 1994; **71**: 211-6.
52. Bråbæck L, Breborowicz A, Dreborg S, Knutsson A, Pieklik H, Bjørksten B. Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish school children. *Clin Exp Allergy* 1994; **24**: 826-35.
53. Pershagen G, Rylander E, Norberg S, Eriksson M, Nordvall SL. Air pollution involving nitrogen dioxide exposure and wheezing bronchitis in children. *Int J Epidemiol* 1995; **24**: 1147-53.
54. Strachan DP, Anderson HR, Limbs ES, O'Neill A, Wells N. A national survey of asthma prevalence, severity, and treatment in Great Britain. *Arch Dis Child* 1994; **70**: 174-8.
55. Forsberg B, Pekkanen J, Clench-Aas J, Mårtenson M-B, Stjernberg N, Bartonova A, et al. Childhood asthma in four regions in Scandinavia: Risk factors and avoidance effects. *Int J Epidemiol* 1997; **26**: 610-9.
56. Clench-Aas J, Bartonova A, Skjøsberg OH, Leegaard J, Hagen LO, Giæver P, et al. Air pollution and respiratory health of children: the PEACE study in Oslo, Norway. *Eur Respir Rev* 1998; **8**: 36-43.
57. Brunekref B, Dockery DW, et al. Home dampness and respiratory morbidity in children. *Am Rev Respir Dis* 1989; **140**: 1363-7.
58. Di Marco AF. Asthma in the pregnant patient: a review. *Ann Allergy* 1989; **151**: 927-9.
59. Skarpaas I. Asthma and pregnancy. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1992; **112**: 663-5.
60. Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C, Sperling W. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; **81**: 509-17.
61. Haas JS, McCormick MC. Hospital use and health status of women during the 5 years following the birth of a premature, low-birthweight infant. *Am J Public Health* 1997; **87**: 1151-5.
62. Barsky HE. Asthma and pregnancy. *Postgrad Med J* 1991; **89**: 125-32.
63. Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, Arvola T. Breastfeeding of allergic infants. *J Pediatr* 1999; **134**: 27-32.
64. Mc Fadden E Jr, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1362-7.
65. Vall O, Sancho N, Sunyer J, Anto JM, Busquets RM. Prevalence of asthma-related symptoms and bronchial responsiveness to exercise in children 13-14 yrs in Barcelona, Spain. *Eur Respir J* 1996; **9**: 2094-8.
66. Freed AN. Models and mechanisms of exercise-induced asthma. *Eur Respir J* 1995; **8**: 1770-85.