

# Astma – en tilstand for vår tid, en tilstand i forandring?



Tema:  
Pediatri

Hensikten med artikkelen er å gi en oversikt over årsaksfaktorer for astma og allergi hos barn og å beskrive utviklingen i forekomst og sykehusinnleggelseser for astma hos barn i Norge.

Det er observert en økning i forekomsten av astma de siste 50 år i Norge. Fra 1980 ble en markant økning i akuttinnleggelseser for astma funnet ved barneavdelingene i Oslo. Dette varte til omtrent 1990. Deretter har det skjedd en avflatning, forårsaket av reduksjon i reinnleggelseser, mens antallet første-gangsinnleggelseser stadig har økt.

Røyking i svangerskapet og senere er relatert til redusert lungefunksjon og økt forekomst av astmasymptomer. Allergisk sensitivisering kan forekomme allerede i svangerskapet og har betydning for opptreden av astma og astmasymptomer. Hygieneteorien, som forklarer økningen i astma- og allergiforekomst med redusert eksponering for infeksjoner, diskuteres i sammenheng med tidlig allergeneksponering. Respiratoriske virusinfeksjoner, særlig respiratorisk syncytialvirus- (RS-virus) og rhinovirusinfeksjoner, har betydning både for frembrudd av astma og for provosering av akutte astmaanfall. Økt bruk av antiinflammatorisk behandling, særlig inhalasjonssteroider, kan ha sammenheng med den reduksjon man har observert i reinnleggelseser for akutt astma.

De allergiske sykdommer er blant vår tids typiske og hyppigste sykdommer. Allergi finnes hos en tredel av befolkningen (1), i enkelte undersøkelser endatil hyppigere, som rapportert fra vårt nordligste fylke (2, 3). Astma er den mest dramatiske og mest omtalte av de allergiske sykdommer, og den hyppigste årsak til sykehusinnleggelse hos norske barn (4). Det er påvist en markant økning i forekomsten av astma i etterkrigstiden, som i første rekke har kommet til syne hos barn (4), men som også nå er rapportert blant voksne (5). Det er gjort en serie epidemiologiske undersøkelser over astmaforekomsten blant barn i vårt land. Flere er på grunn av forskjellig design vanskelige å sammenlikne, men noen er direkte sammenliknbare, med felles metoder. Disse undersø-

---

Kai-Håkon Carlsen

k.h.carlsen@usit.uio.no

Voksentoppen senter for barn med astma, allergi og kroniske lungesykdommer  
Ullveien 14  
0791 Oslo

---

Carlsen K-H.

**Asthma, a condition of our time – a condition in change (?)**

*Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 836–40.*

*Background:* This article reviews causative factors for asthma and allergy during childhood and describes current trends in prevalence and hospitalisation for childhood asthma.

*Materials and methods.* A review of the prevalence of childhood asthma in Norway over the last 50 years together with recent trends in hospitalisation for childhood asthma, is given. Possible causative factors for childhood asthma are reviewed, and recent theories for the current increase in prevalence are discussed.

*Results and interpretation.* During the last 50 years, a steady increase in the prevalence of childhood asthma has been documented through published studies from 1948 and onwards. From 1980 and until 1990, an increase in hospital admissions due to acute asthma was observed; later, admissions have levelled off, particularly as regards readmissions. Smoking during pregnancy and childhood decreases lung function. Allergic sensitisation is related to asthma development and may occur already during pregnancy. Increased allergic sensitisation may occur due to reduced load of infections. However, respiratory virus infections, and especially RS virus and rhinovirus infections, are closely related to asthma development and symptoms during childhood. A reduction in readmissions for asthma may be related to increased use of antiinflammatory therapy for asthma.

---

kelsene viser en jevn økning i forekomsten av astma blant barn i Norge i tiden etter siste krig (fig 1) – fra de første, publisert i 1948 (6), 1954 (7), 1978 (8) og 1985 (9), med forekomster fra 0,4% til 3,4%, til undersøkelser utført i 1990-årene (2, 10–13), med forekomster fra 8% til 12,3% (fig 1). Dette er helt sammenfallende med utviklingen i andre land (14), og til tross for enkelte forsøk på å forklare den rapporterte økning som økt oppmerksomhet omkring sykdommen (15), er det nå internasjonalt generell enighet om at det foreligger en betydelig økning i forekomsten av astma.

Astma er en sykdom som belaster både den enkelte pasient, familien og samfunnet (16), og den representerer en samfunnsmes-

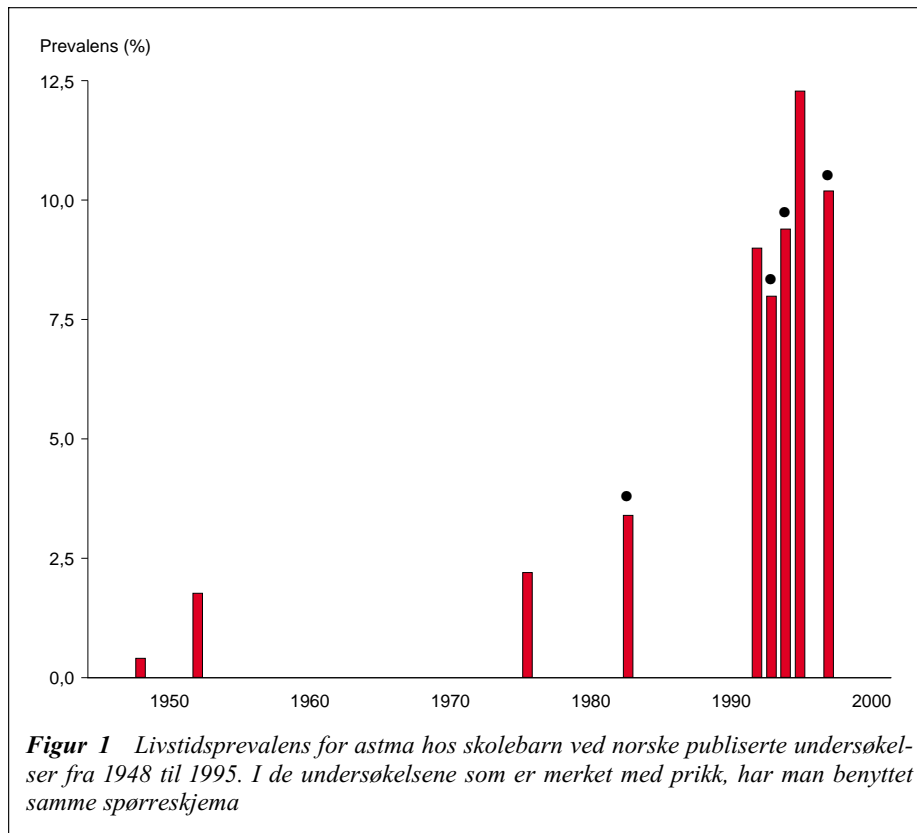
sig stor kostnad (17). Astma er en sammensatt multifaktoriell tilstand med stor variasjon i klinisk uttrykksform i forskjellig alder og med mange forskjellige årsaksfaktorer (18). Symptomene består av respirasjonsbesvær av obstruktiv type med ekspiratorisk stridor, forlenget ekspirium, hurtig respirasjonsfrekvens og hørbare fremmedlyder i form av pipelyder og slimlyder over lungene ved auskultasjon. Typisk forekommer symptomene i anfall, men kan også ved kronisk astma være til stede over lengre perioder. Mange har symptomer allerede i første leveår. Av barn som ved skolealder har eller har hatt residiverende astmasymptomer (engelsk «wheezing»), vil omtrent en tredel med symptomer fra første leveår ha dette fortsatt, en tredel vil være fri for symptomer etter å ha hatt dette i de første leveår, mens omtrent en tredel har utviklet symptomer etter tre års alder (19). Man har definert astma som minst tre verifiserte episoder med nedre luftveisobstruksjon, og hvis det har vært symptomer siste år, kaller man det aktiv astma (20).

Det har vært fokusert meget sterkt på mulige årsaker til den beskrevne økningen i astma, og i det følgende vil noen av de forskjellige faktorer som innvirker på utviklingen av luftveissymptomer og astma i forskjellig alder bli gjennomgått.

### Arvelige faktorer

Det er sterk arvelig sammenheng når det gjelder astma og allergi. For tiden er det en rekke pågående familieundersøkelser hvor norske sentre medvirker for å finne såkalte kandidatgener for astma. Foreløpig har man ikke kommet frem til enkeltgener som kan forklare den økte forekomsten, men det har vært beskrevet gener som kan påvirke faktorer som inngår i kjente mekanismer vedrørende astma og allergi. Kjent er bl.a. funnet av kandidatgenet for lavaffinitetsreseptoren for IgE på cellemembrannivå til kromosom 11 (21). Av betydelig interesse er også funnet av CD14-genet lokalisert til kromosom 5q31.1. Som bekjent mener man at produksjonen av IgE i forhold til andre immunoglobuliner styres gjennom forholdet mellom to hovedtyper T-lymfocytter, nemlig T-hjelpecelle type 1 (Th1) og T-hjelpecelle type 2 (Th2). Økt differensiering av Th2 i forhold til Th1 fører til økt IgE-produksjon (se senere under allergisk sensitivisering).

CD14 er en sannsynlig reseptor for lipopolysakkarider (LPS), som er bestanddeler av kapselholdige bakterieantigener. Man mener at CD14 gjennom påvirkning av bakterieantigener har betydning for Th1-celledifferensiering. I en undersøkelse fant man at genetiske variasjoner i CD14-genet påvirket Th1-celledifferensiering og derved total-IgE (22). Dette kan forklare hvordan bakteriestimulering kan påvirke immunsystemet til redusert produksjon av IgE. Jakten på mulige kandidatgener pågår for fullt.



**Figur 1** Livstidsprevalens for astma hos skolebarn ved norske publiserte undersøkelser fra 1948 til 1995. I de undersøkelsene som er merket med prikk, har man benyttet samme spørreskjema

Imidlertid vil genetiske modeller alene ikke kunne forklare en økning i forekomst av astma og allergi. Dette må sees som et samspill mellom arvelige faktorer og miljø, og den beskrevne økning tyder på økt påvirkning på arveegenskapene fra et miljø i forandring.

### Forhold i svangerskapet

Allerede i svangerskapet starter miljøets påvirkning av fosteret. Flere forhold kan påvirke det allerede på dette tidspunkt. Mest kjent er kanskje mors røyking i svangerskapet. Man fant at spedbarn med røykende mødre hadde redusert lungefunksjon ved 4–6 ukers alder, men påvirkning av eksponering for røyk etter fødselen kunne ikke helt utelukkes (23). Senere påviste man i en undersøkelse i Oslo at nyfødte barn av mødre som hadde røykt i svangerskapet, hadde redusert lungefunksjon allerede 2.–4. levedøgn (24). Dette er senere bekreftet i en engelsk undersøkelse, hvor man fant at allerede hos prematurt fødte barn kunne man påvise en påvirkning av røyking hos mødre helt ned mot 33. svangerskapsuke (25). Redusert lungefunksjon i spedbarnsalder er vist å disponere for senere residiverende obstruktive episoder i de første leveårene (26), særlig når den lave lungefunksjonen i utgangspunktet kombineres med maternell røyking (27).

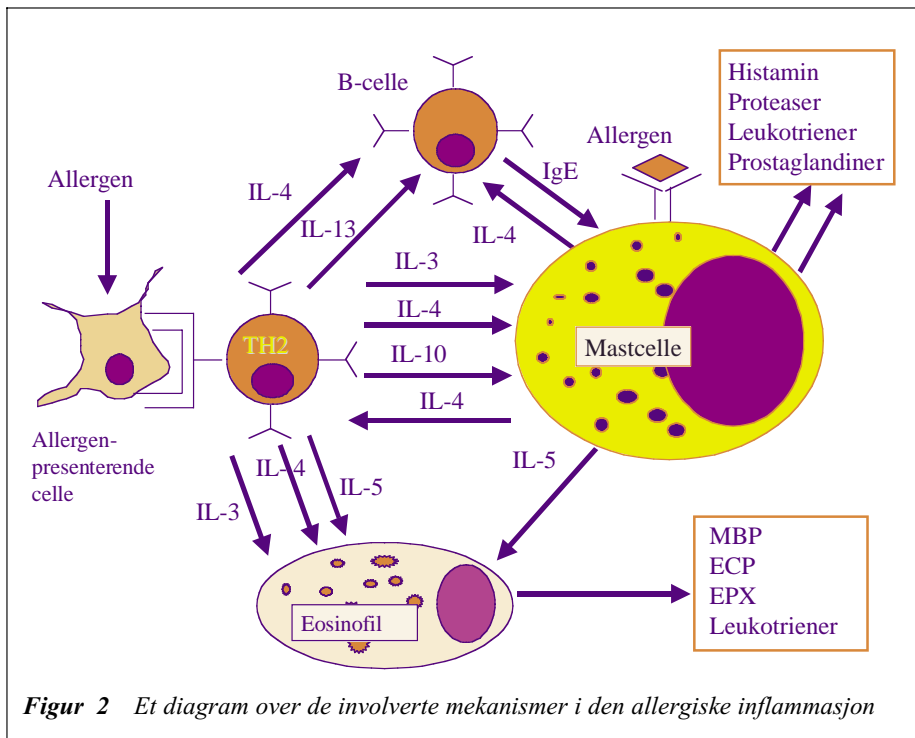
Det er også mulig at allergisk sensitivisering av fostre kan skje allerede i svangerskapet. Jones og medarbeidere fant at fostre ned mot 22. svangerskapsuke viste tegn på aller-

gisk sensitivisering. De fant også at hvis fostre viste tegn på sensitivisering overfor et sesongallergen som bjørkepollen, hadde mødre vært eksponert for bjørkepollen i svangerskapet (28). Om denne påvisbare sensitivisering forut for fødselen har betydning for senere opptreden av allergisk sykdom, er imidlertid ikke avgjort. Oppfølgingsundersøkelser er nødvendige før dette kan fastslås, men senere forekomst av pollenallergi i forhold til fødselstidspunkt styrker denne teorien (29).

Flere miljøpåvirkninger kan således ha betydning for senere luftveissykdom og allergisk sykdom hos barn. Allerede ved fødselen kan miljøet ha utøvd de første påvirkningene i den allergiske marsjen (30).

### Respiratoriske virusinfeksjoner

På den ene side er respiratoriske virusinfeksjoner en viktig årsak til residiverende obstruktive episoder og astma, på den annen side er det gode holdepunkter for at infeksjoner kan forebygge allergiutvikling. Respiratorisk syncytialvirus (RS-virus) er den vanligste årsaken til akutt bronkiolitt, som opptrer i vinterepidemier og er en viktig årsak til sykehusinnleggelse blant spedbarn og småbarn (31). Akutt bronkiolitt er en alvorlig sykdom i spedbarnsalderen, og domineres av symptomer på bronkial obstruksjon. I tillegg til den akutte sykkeligheten utvikler en stor andel av spedbarna som er innlagt for bronkiolitt senere residiverende obstruktive episoder og astma. De fleste studier tyder på at hvorvidt den akutte bronkiolitten er forår-



saket av RS-virus eller ikke, er uten betydning for de senere symptomer (32, 33). Imidlertid fant Sigurs og medarbeidere at RS-virusinfeksjoner spesifikt disponerte for både senere debuterende astma og allergisk sensitivisering både ved tre års oppfølging og ved sju års alder (34, 35). De konkluderte fra sin kasus-kontroll-oppfølgingsundersøkelse at RS-virusinfeksjoner var den viktigste enkeltstående årsaksfaktor for utvikling av astma ved tre års alder og fortsatt meget viktig ved sju års alder. Forfatterne mente at det er sannsynlig at RS-virus påvirker mekanismene som påvirker utvikling av astma og allergi (35). Atopisk sykdom hos foreldrene økte risikoen ytterligere. Sigurs og medarbeidere fant også at RS-virusinfeksjon predisponerer for senere allergisk sensitivisering.

Det er holdpunkter for å hevde at selv om RS-virusinfeksjoner hos de fleste individer er selvbegrensende, starter de en immunologisk reaksjon hos enkelte. Museforsøk tyder således på at RS-virusinfeksjoner kan initiere enten en selvbegrensende Th1-celle-respons eller hos disponerte individer en Th2-celle-respons, som igjen kan initiere en allergisk inflammasjon (36). Det er også eksperimentelle data fra museforsøk som viser at respons på RS-virusinfeksjon i form av interleukin 6 (IL-6)-stigning er avhengig av CD14-funksjon. Ved blokkering av CD14 kom ingen IL-6-stigning og således ingen stimulering av Th1-lymfocytter (37). I en ett års oppfølgingsstudie fant man at barna som hadde residiverende obstruktive episoder etter RS-virusbronkiolitt, viste monocytterespons med økt IL-10 (interleukin 10)-produksjon i konvalesensfasen etter akutt bronkiolitt (38). Om disse forhold innvirker på

den senere astmautvikling, gjenstår å vise.

Etter som barna vokser, reduseres effekten av den initiale RS-virusbronkiolitt på opptreden av astma. I en svensk undersøkelse med ti års oppfølging etter sykehusinnleggelse hadde 30% av barna fortsatt astma, 20% hadde mild astma (39). Det er også funnet redusert lungefunksjon i skolealder (40, 41) og til og med i sen voksen alder (42) etter bronkiolitt eller pneumoni i løpet av de to første leveår. Dette er også bekreftet i en metaanalyse over forløpet etter en initial RS-virusbronkiolitt (43).

Likevel kan man fortsatt ikke si om det er barna som får akutt bronkiolitt som er særlig disponert for å utvikle residiverende obstruktive luftveissymptomer, eller om den akutte RS-virusbronkiolitt starter en prosess i luftveiene som disponerer for senere symptomer. Imidlertid vil barn med små luftveier, enten dette skyldes mors røyking i svangerskapet eller senere (27, 44), være disponert for senere opptreden av luftveissymptomer, om enn denne tendens avtar med økende alder (45).

Mens akutte virusinfeksjoner i tidlig barnealder kan forårsake alvorlig nedre luftveisinfeksjon med obstruksjon hos barn uten forutgående luftveisinfeksjon, har også respiratoriske virusinfeksjoner betydning for opptreden av akutte astmaanfall hos eldre barn med astma. Hos barn over to år er virusinfeksjoner den hyppigste utløsende årsak til akutte astmaanfall, særlig rhinovirusinfeksjoner (46, 47). Med sofistikert PCR-diagnostikk påviste Johnston og medarbeidere at virusinfeksjoner forårsaket omtrent 85% av alle astmaforverrelser hos 11 år gamle barn, 65% var rhinovirusinfeksjoner (47). I

denne sammenheng er det av særlig interesse at adhesjonsmolekylet ICAM-1, som stimulerer bl.a. eosinofil migrasjon, er vist å være den humane hovedreseptor for rhinovirus (48).

### Allergisk sensitivisering

Som allerede påpekt er det vist at allergisk sensitivisering kan opptre hos fostre i svangerskap og at dette er relatert til mors allergeneksponering, selv om den kliniske betydning av dette fortsatt er usikker (28). Flere eldre undersøkelser viser at inhalasjonsallergi er en viktig årsaksfaktor ved barneastma. Dette ble påpekt allerede av Boesen (49), og Foucard & Sjöberg fant persisterende luftveissymptomer først og fremst hos atopiske barn i en 12 års oppfølgingsstudie (50). I en oppfølgingsstudie av akutt bronkiolitt fant man at barna som senere ble klassifisert som astmatikere ved to års alder, hadde høyere serum-IgE ved den akutte bronkiolitt enn de barna som ikke hadde bronkiolitt (33). Martinez og medarbeidere påpekte at serum-IgE ved ni måneders alder, men ikke i navlestrengsblod, var relatert til astmadiagnose ved seks års alder (45). Allergi er viktig for astma hos barn, og blant førskole- og skolebarn er ca. to tredeler av astmabarna allergiske (46).

Det har vært hevdet at økningen i astma stort sett skyldes økningen i allergi, og at denne økningen kan skyldes en redusert eksponering for infeksjoner, særlig bakterielle infeksjoner, tidlig i livet (51). Etter denne teorien skyldes økning i allergi og astma at redusert eksponering for infeksjoner fører til en økt stimulering av Th2-lymfocytter på grunn av en forrykket balanse i forholdet mellom cytokinene interferongamma og IL-4. Interferongamma produseres som resultat av infeksjoner, og forholdet mellom interferongamma og IL-4 er avgjørende for stimulering av B-celler til produksjon av IgE eller IgG/IgM (51) (fig 2). Den tidligere refererte undersøkelsen av Tucson-gruppen vedrørende det genetiske locus for CD14 kan forklare den individuelle forskjell i respons på bakterieantigener (22).

Mange epidemiologiske observasjoner er forsøkt forklart ut fra denne teori, den såkalte hygieneteorien, bl.a. den observerte forskjell på astma og allergi i de tidligere statene Øst-Tyskland og Vest-Tyskland (52). Man antar at barna i det tidligere Øst-Tyskland var mer eksponert for infeksjoner, særlig tarminfeksjoner, enn barna i det tidligere Vest-Tyskland. Imidlertid er forekomsten av astma og allergi svært høy i mange land der det er meget stor forekomst av slike infeksjoner i tidlig barndom (53, 54), slik at disse forhold er ikke entydige.

Man har med stor styrke hevdet at tidlig eksponering for allergener som flass fra dyr disponerer for allergisk sensitivisering. Ifølge noen senere epidemiologiske undersøkelser er denne sammenheng ikke entydig. Cecilie Svanes beskrev at eksponering for hund

i barndommen var relatert til lavere forekomst av atopi i voksen alder (55), og fra Østerrike er det rapportert at barn fra bondegårder med husdyrhold hadde sjeldnere atopi enn andre barn (56). Man fant også at på gårder med dyrehold var det høyere nivåer av bakterielle endotoksiner både i stall og i soverom enn på gårder uten husdyrhold. Forklaringen på at eksponering for dyr kan føre til sjeldnere forekomst av atopi, kan være at det samtidig med eksponering for dyr er økt eksponering for bakterieendotoksiner (56). Imidlertid har man i en norsk undersøkelse fra Øvre Hallingdal ikke funnet redusert forekomst av allergi blant barn fra gårder med dyr, men derimot en høy forekomst av dyrehårsallergi (13). Dette tyder fremfor alt på at sammenhengen mellom eksponering og utvikling av allergi og astma er meget kompleks, med flere faktorer som kan påvirke dette. Noe lys over denne sammenhengen er fremkommet i en nylig publisert undersøkelse fra Lau og medarbeidere, der de i en større tysk multisenterundersøkelse har sett på sammenhengen mellom allergeneksponering i tidlig barndom, bedømt ved undersøkelse av allergennivåer i støvprøver, og allergisk sensitivisering og astmautvikling. De fant at mens det var en relasjon mellom allergisk sensitivisering mot innendørs allergener og astma hos sju år gamle barn, var det ingen sammenheng mellom eksponering for innendørs allergener og utvikling av astma, bronkial hyperaktivitet eller symptomer uten astmadiagnose (57). Forfatterne tolker dette som at induksjon av spesifikke IgE-responser og utvikling av astma er bestemt av uavhengige faktorer (57). Man kan trygt si at mange av disse faktorene fortsatt er ukjente.

### Påvirker moderne astmabehandling sykdomsforløpet?

Økningen i forekomst av astma er allerede beskrevet. I takt med denne økningen har vi også i vårt land fått en økning i sykehusinnleggelser for astma (58). Akutt astma er den hyppigste årsak til innleggelse i norske barneavdelinger (59). I en grundig undersøkelse av akuttinnleggelser pga. astma ved barneavdelingene i Oslo over en periode på 16 år ble det funnet en jevn økning av innleggelser i løpet av 1980-årene, mens det var en avflatning fra 1990 til 1995 (60). Det ble imidlertid funnet at det hele tiden har vært en jevn økning i førstegangsinnleggelser, men en tydelig reduksjon i reinnleggelser i de senere år. Samtidig er det beskrevet en markant økning av antiinflammatorisk behandling med inhalasjonssteroider (60).

Mye tyder på at forløpet av astma blir påvirket i mildere retning av antiinflammatorisk behandling, med bedret sykdomsmestring til følge. Dette er av meget stor betydning for pasientene og deres familier. Svenske undersøkelser over akuttinnleggelser for astma peker i samme retning (61, 62).

Man har tidligere hevdet at tidlig behand-

ling med inhalasjonssteroider har betydning for tilveksten i lungefunksjon hos barn med astma (63, 64), og at langtidsprognosen for barn med astma blir bedret med tidlig innsettende antiinflammatorisk behandling (63). I en nylig publisert større amerikansk multisenterundersøkelse fant man imidlertid ikke bedre effekt på lungefunksjon verken av inhalasjonssteroidet budesonid, av nedokromil eller placebo. Derimot bedret budesonid både astmasymptomer, symptomer på bronkial hyperaktivitet og astmakontroll mer enn både nedokromil og placebo (65).

Det er således meget gode holdepunkter for at moderne astmabehandling, inklusive medikamentell behandling, kombinert med god oppfølging, undervisning om sykdommen og vektlegging av fysisk aktivitet bedrer sykdomsforløpet, mestrings- og kontrollen av astma. Dette har sannsynligvis innvirkning på antall sykehusinnleggelser for astma, med reduksjon i sykdommens belastningsgrad for pasienter og familie, og med reduksjon i fravær fra skole og arbeid og lavere kostnader både for pasienter, familie og samfunn.

### Litteratur

- Hattevig G, Kjellman G, Björkstén B. Appearance of IgE antibodies to ingested and inhaled allergens during the first 12 years of life in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 182–6.
- Dotterud LK, Kvammen B, Bolle R, Falk ES. A survey of atopic diseases among school children in Sor-Varanger community. Possible effects of subarctic climate and industrial pollution from Russia. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 124–8.
- Selnes A, Bolle R, Holt J, Lund E. Atopic diseases in Sami and Norse schoolchildren living in Northern Norway. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 216–20.
- Carlsen KH. Epidemiology of childhood asthma. *Eur Respir J* 1994; 4: 5–9.
- Brøgger J, Bakke P, Eide G, Johansen B, Andersen A, Opdahl S et al. Increased prevalence of asthma and asthma-like symptoms in repeated community surveys of adults. *Eur Respir J* 1999; 14 (suppl): 216.
- Claussen O. Asthma prevalence among school children in Norway. *Nord Med* 1948; 37: 525.
- Eilertsen E. Astmaforekomst. Et skolemateriale fra Bergen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1954; 74: 322–4.
- Robberstad T. Allergiske sjukdomar hos småbarn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1978; 98: 572–4.
- Skarpaas IJK, Gulsvik A. Prevalence of bronchial asthma and respiratory symptoms in schoolchildren in Oslo. *Allergy* 1985; 40: 295–9.
- Steen-Johnsen J, Bolle R, Holt J, Benan K, Magnus P. Impact of pollution and place of residence on atopic diseases among schoolchildren in Telemark county, Norway. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 192–9.
- Skjongsberg OH, Clench-Aas J, Leegaard J, Skarpaas IJK, Giæver P, Bartonova A et al. Prevalence of bronchial asthma in schoolchildren in Oslo, Norway. Comparison of data obtained in 1993 and 1981. *Allergy* 1995; 50: 806–10.
- Nystad W, Magnus P, Gulsvik A, Skarpaas IJ, Carlsen KH. Changing prevalence of asthma in school children: evidence for diagnostic changes in asthma in two surveys 13 yrs apart. *Eur Respir J* 1997; 10: 1046–51.
- Njå F, Røksund OD, Svidal B, Nystad W, Carlsen KH. Asthma and allergy among school-

- children in a mountainous, dry, non-polluted area in Norway. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 40–8.
- Lewis S, Butland B, Strachan D, Bynner J, Richards D, Butler N et al. Study of the aetiology of wheezing illness at age 16 in two national British birth cohorts. *Thorax* 1996; 51: 670–6.
- Magnus P, Jaakkola JJ. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. *BMJ* 1997; 314: 1795–9.
- Lenney W, Well NEJ, O'Neill BA. The burden of paediatric asthma. *Eur Respir Rev* 1994; 4: 49–62.
- Weiss KB, Sullivan SD. The economic costs of asthma: a review and conceptual model. *Pharmacoeconomics* 1993; 4: 14–30.
- Aas K. Heterogeneity of childhood asthma. *Allergy* 1981; 36: 3–14.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133–8.
- Dahl R, Bjermer L. Nordic consensus report on asthma management. *Nordic Asthma Consensus Group. Respir Med* 2000; 94: 299–327.
- Cookson WO. I1q and high-affinity IgE receptor in asthma and allergy. *Clin Exp Allergy* 1995; 25 (suppl 2): 71–3.
- Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD. A Polymorphism\* in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 976–83.
- Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, Van Vunakis H et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1129–35.
- Carlsen KCL, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J* 1997; 10: 1774–9.
- Hoo AF, Henschen M, Dezateux C, Costeloe K, Stocks J. Respiratory function among preterm infants whose mothers smoked during pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 700–5.
- Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg C, Taussig LM. Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. *Group Health Medical Associates. Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 312–6.
- Carlsen KCL, Carlsen KH, Nafstad P, Bakketeig L. Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 89–95.
- Jones AC, Miles EA, Warner JA, Colwell BM, Bryant TN, Warner JR. Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to mitogenic and allergenic stimuli during gestation. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7: 109–16.
- Nilsson L, Björkstén B, Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Kjellman NI. Season of birth as predictor of atopic manifestations. *Arch Dis Child* 1997; 76: 341–4.
- Kjellman NI. Natural course of asthma and allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5 (6 suppl): 13–8.
- Carlsen KH, Ørstavik I, Halvorsen K. Viral infections of the respiratory tract in hospitalized children. A study from Oslo during a 90 month's period. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 53–8.
- Mok JYQ, Simpson H. Outcome for acute bronchitis, bronchiolitis and pneumonia in infancy. *Arch Dis Child* 1984; 59: 306–9.
- Carlsen KH, Larsen S, Ørstavik I. Acute bronchiolitis in infancy. The relationship to later obstructive airways disease and characterization of infants at risk. *Eur J Respir Dis* 1987; 70: 86–92.
- Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, →

- Kjellman B, Björkstén B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95: 500–5.
35. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501–7.
36. Schwarze J, Cieslewicz G, Joetham A, Ikemura T, Makela MJ, Dakhama A et al. Critical roles for interleukin-4 and interleukin-5 during respiratory syncytial virus infection in the development of airway hyperresponsiveness after airway sensitization. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 380–6.
37. Kurt-Jones EA, Popova L, Kwinn L, Haynes LM, Jones LP, Tripp RA et al. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nature Immunol* 2000; 1: 398–401.
38. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, van Aalderen WM, Brus F, Draaisma JT et al. Monocyte IL-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in a one-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1518–23.
39. Haby MM, Anderson SD, Peat JK, Mellis CM, Toelle BG, Woolcock AJ. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *Eur Respir J* 1994; 7: 43–9.
40. Kattan M, Keens TG, Lapierre JG, Levison H, Bryan AC, Reilly BJ. Pulmonary function abnormalities in symptom-free children after bronchiolitis. *Pediatrics* 1977; 59: 683–8.
41. Strobe GL, Stewart PW, Henderson FW, Ivins SS, Stedman HC, Henry MM. Lung function in school-age children who had mild lower respiratory illnesses in early childhood. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 655–62.
42. Shaheen SO, Barker DJP, Shell AW, Crocker FJ, Wild GA, Holgate ST. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 616–9.
43. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 2000; 89: 654–60.
44. Carlsen KCL, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. In-utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J* 1997; 10: 1774–9.
45. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133–8.
46. Carlsen KH, Ørstavik I, Leegaard J, Høeg H. Respiratory virus infections and aeroallergens in acute bronchial asthma. *Arch Dis Child* 1984; 59: 310–5.
47. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L et al. Community study of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225–9.
48. Greve JM, Davis G, Meyer AM, Forte CP, Yost SC, Marlor CW et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell* 1989; 56: 839–47.
49. Boesen I. Asthmatic bronchitis in children. *Acta Paediatr Scand* 1953; 42: 87–96.
50. Foucard T, Sjöberg O. A prospective 12-year follow-up study of children with wheezy bronchitis. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 577–83.
51. Holt PG. Environmental factors and primary T-cell sensitisation to inhalant allergens in infancy: reappraisal of the role of infections and air pollution. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 1–10.
52. von Mutius E, Fritzsche C, Weiland SK, Roll G, Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *BMJ* 1992; 305: 1395–9.
53. Mallol J, Sole D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 439–44.
54. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 161–76.
55. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. Childhood environment and adult atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 415–20.
56. von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, Maisch S et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1230–4.
57. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Multi-centre Allergy Study Group. Lancet* 2000; 356: 1392–7.
58. Carlsen KH, Lodrup KC, Carlsen O, Mowinckel P. Sykelighet og dødelighet av obstruktiv lungesykdom hos barn i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 2068–71.
59. Skogen PG, Stordahl S. Akutte astmainnlegelser. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1991; 111: 2732–4.
60. Jonasson G, Carlsen KCL, Leegaard J, Carlsen KH, Mowinckel P, Halvorsen KS. Trends in hospital admissions for childhood asthma in Oslo, Norway, 1980–95. *Allergy* 2000; 55: 232–9.
61. Wennergren G, Kristjansson S, Strannegard IL. Decrease in hospitalization for treatment of childhood asthma with increased use of anti-inflammatory treatment, despite an increase in the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 742–8.
62. Wickman M, Farahmand BY, Persson PG, Pershagen G. Hospitalization for lower respiratory disease during 20 yrs among under 5 yr old children in Stockholm County: a population based survey. *Eur Respir J* 1998; 11: 366–70.
63. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88: 373–81.
64. König P, Schaffer J. The effect of drug therapy on long-term outcome of childhood asthma: a possible preview of the international guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1103–11.
65. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *The Childhood Asthma Management Program Research Group. N Engl J Med* 2000; 343: 1054–63.

○