
Barnehage, infeksjoner og astma

KLINIKK OG FORSKNING

WENCHE NYSTAD

Email: wenche.nystad@folkehelsa.no

ANDERS SKRONDAL

PER MAGNUS

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

Vi har brukt en kausal modell for astma til å estimere sammenhengen mellom opphold i barnehage før tre års alder og astma etter fylte tre år, med luftveisinfeksjoner før tre års alder som mellomliggende variabel.

Dataene er samlet inn via en tverrsnittsstudie i Oslo blant 1 447 skolebarn i alderen 6 – 16 år. Barnas foresatte besvarte et spørreskjema om barnets helse og ulike forhold opp gjennom oppveksten. Vi brukte en rekursiv logitmodell for å estimere den direkte effekten i form av justerte oddsratioer (jOR).

Fødselsår, antall søsken og lengden av mors utdanning i år var assosiert med det å gå i barnehage. Barnehageopphold økte risikoen for gjentatte luftveisinfeksjoner, jOR = 1,8 (95 % konfidensintervall 1,3 – 2,5), og luftveisinfeksjoner før tre års alder var assosiert med astma etter fylte tre år, jOR = 4,9 (3,4 – 7,3). Den ujusterte assosiasjonen mellom barnehage og astma var OR = 1,5 (1,0 – 2,2), mens den direkte effekten var liten og ikke statistisk signifikant, jOR = 1,2 (0,8 – 1,9). Resultatene kan være influert av en overrapportering av luftveisinfeksjoner blant foresatte med barn med astma.

Resultatene tyder på at barn som starter i barnehage har en økt risiko for astma mediert via gjentatte luftveisinfeksjoner.

Barn i barnehage kan bli eksponert for et innemiljø som påvirker utviklingen av astma. Munir og medarbeidere rapporterte høyere nivåer av dyrehårsallergener fra hund og katt i støv fra svenske barnehager sammenliknet med hjemmemiljø (1). I tillegg er det vist at barn i barnehage er mer utsatt for infeksjoner enn andre barn (2, 3). Det er også påvist at infeksjoner kan påvirke utviklingen av astma og redusere lungefunksjonen (4 – 6). På den annen side er det foreslått at enkelte typer infeksjoner kan ha en forebyggende effekt på utviklingen av allergi (7, 8). På bakgrunn av de forhold som er nevnt over, er det rimelig å anta at gjentatte infeksjoner i tidlig barnealder kan påvirke utviklingen av astma. Til tross for flere undersøkelser er sammenhengen mellom barnehageopphold og allergiske sykdommer mangelfullt beskrevet (9 – 14). Hensikten med denne studien var å bruke en kausal modell for astma til å estimere sammenhengen mellom opphold i barnehage før tre års alder og astma etter fylte tre år, med luftveisinfeksjoner før tre års alder som mellomliggende variabel.

Materiale og metode

I 1994 ble det gjennomført en tverrsnittsstudie blant skolebarn i Oslo i alderen 6 – 16 år (15, 16). Barnas foresatte besvarte et standardisert spørreskjema, The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) (17). 2 188 foresatte besvarte spørreskjemaet, og svarprosenten var 85 (2 188/2 577) (15, 16). Utvalget fikk tilsendt et nytt spørreskjema ett år senere. Omkring 400 barn var ikke identifiserbare, og fremmedspråklige elever ble ekskludert. Det nye spørreskjemaet, som inneholdt spørsmål om helse og ulike former for eksponering opp gjennom barndommen, ble sendt til 1 844 barn. Svarprosenten var 85 (1 563/1 844). Totalt 116 barn ble ekskludert fra denne analysen på grunn ufullstendig utfylte skjemaer (n = 1 447). Undersøkelsen er godkjent av Datatilsynet og etisk komite....

Variabler

Spørsmålene om astma var fra de standardiserte spørreskjemaene til ISAAC og The American Thoracic Society (ATS) (17, 18). Opplysningene om ulike former for eksponering opp gjennom barneårene baserte seg på spørreskjemaopplysninger fra de foresatte. De rapporterte om eksponering og sykdom knyttet opp til aldersperiodene 0 – 11 måneder, 1 – 2 år, 3 – 4 år og 5 – 6 år.

Astma. Livstidsprevalensen av astma ble definert ifølge ISAAC ved hjelp av spørsmålet ”Har barnet noen gang hatt astma?” (17). I tillegg inkluderte vi et spørsmål om alder ved debut av sykdommen fra ATS (18). For å belyse problemstillingen i denne artikkelen brukte vi astma etter tre års alder som utfall.

Barnehage. Når det gjaldt barnehage, ble de som gikk i fulltidsbarnehage før tre års alder (i aldersperioden 0 – 11 måneder og 1 – 2 år) sammenliknet med barn som hadde andre typer omsorg (hjemme, deltids- og familiebarnehage). For å sammenlikne effekten av ulike typer omsorg på utviklingen av astma, delte vi også barnehageopphold før tre års alder inn i tre kategorier med ”hjemme” som referansekategori. Kategoriene var: hjemme, andre typer omsorg sammen med mer enn ett barn (deltids- og familiebarnehage), fulltidsbarnehage i aldersperioden 0 – 11 måneder eller 1 – 2 år og fulltidsbarnehage i begge disse aldersperiodene (0 – 11 måneder og 1 – 2 år).

Luftveisinfeksjoner. Foreldrene rapporterte ulike infeksjoner som ørebetennelse, bronkitt, luftveisinfeksjoner og lungebetennelse diagnostisert av lege. I denne analysen brukte vi luftveisinfeksjoner før tre års alder som eksponering.

Bakgrunnsvariabler. Kjønn, amming, astma hos mor og far og røyking i svangerskapet ble lagt inn i analysen som todelte variabler (ja eller nei). Fødselsår ble delt i tre kategorier (1978 – 81, 1982 – 84, 1985 – 88). Antall søsken ble delt i fire kategorier (0, 1, 2, 3), mens mors og fars utdanning ble delt i tre nivåer avhengig av antall års utdanning. Vi inkluderte også fødselsvekt pluss det å ha katt eller hund første leveår i analysen, men disse variablene hadde ingen effekt på noen av utfallene, og de ble derfor ikke tatt med i den endelige modellen.

Statistisk analyse

Figur 1 illustrerer en kausal modell for astma. Hvis en variabel er mellomliggende og en del av årsakskjeden, er det velkjent at det er ukorrekt å behandle den som en konfunderende variabel. Derfor kan konvensjonell logistisk regresjon med kontroll for konfunderende variabler ikke benyttes. Vi må i slike tilfeller ta hensyn til at faktoren er en del av årsakskjeden og benytte modeller som avspeiler dette. I denne artikkelen bruker vi en såkalt rekursiv logit-modell (19, 20). I motsetning til vanlig logistisk regresjon gir rekursiv logit-modellen oss muligheter til å undersøke om eksponeringen har en direkte og/eller indirekte effekt på utfallet. En eksponering har for eksempel ikke nødvendigvis en direkte effekt på utfallet, den kan i stedet ha en indirekte effekt via en mellomliggende variabel i årsakskjeden. Logitmodeller lar seg lett estimere med standard programvare gjennom sekvensiell bruk av konvensjonell logistisk regresjon. De direkte effektene på et utfall i årsakskjeden estimeres via justerte oddsratioer (jOR) i en logistisk regresjon hvor alle variabler plassert tidligere i årsakskjeden er inkludert som forklaringsvariabler. I tillegg til de direkte effektene (jOR) fra rekursiv logit-modellen estimerte vi de ujusterte assosiasjonene (OR) mellom eksponering og utfall.

Resultater

De yngste barna, barn født i perioden 1985 – 88, og barn uten søsken gikk hyppigst i fulltidsbarnehage (tab 1). I tillegg var det flere barn av mødre med mer enn 14 års utdanning som gikk i fulltidsbarnehage sammenliknet med barn av mødre med kortere utdanning.

Tabell 1

Fordelingen av fulltidsbarnehage før tre års alder, gjentatte luftveisinfeksjoner (infeksjoner) før tre års alder og astma etter tre års alder blant 1 447 skolebarn fra Oslo i prosent (%) for andre variabler

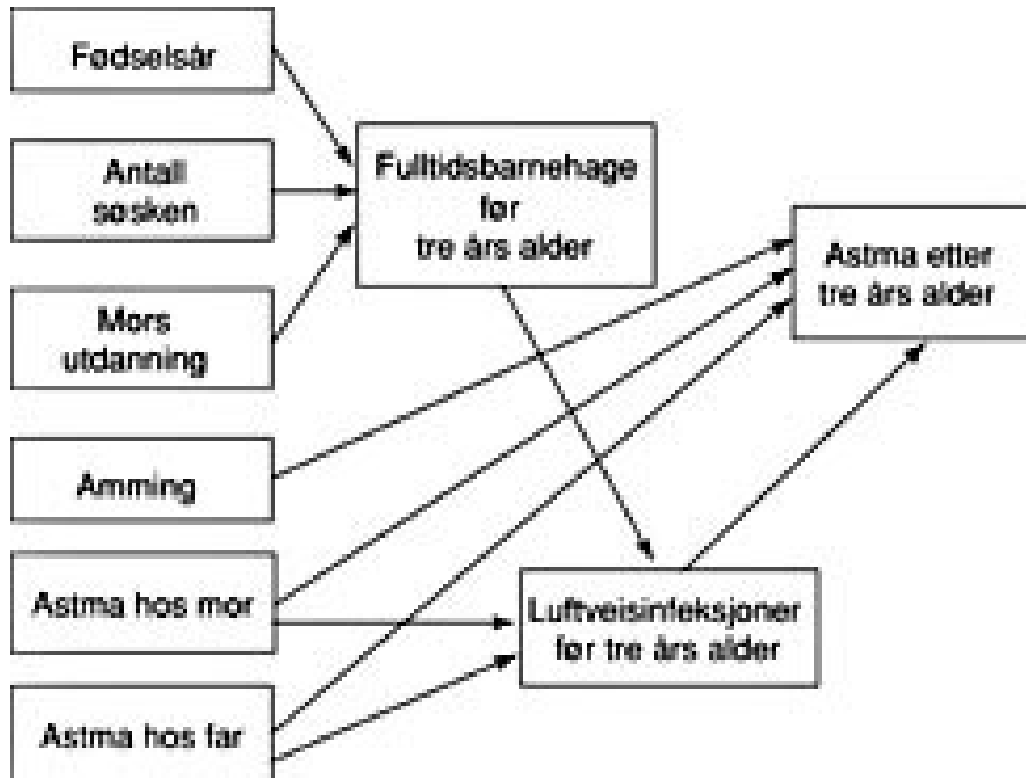
	Barnehage	Infeksjoner	Astma	
Antall	Ja (%)	Ja (%)	Ja (%)	
Kjønn				
Jente	737	21	14	10
Gutt	709	22	17	12
Fødselsår				
1985 – 88	301	30	17	10
1982 – 84	601	20	15	12
1978 – 81	545	18	16	10
Amming				
Nei	140	20	20	18
Ja	1 307	22	15	10
Astma hos mor				
Nei	1 347	21	15	9
Ja	100	25	30	33
Astma hos far				
Nei	1 337	21	15	9
Ja	74	24	28	36
Røyking i svangerskapet				
Nei	1 091	20	15	11
Ja	356	25	17	12
Antall søsken				
0	274	28	14	14
1	730	22	18	11

2	332	18	14	9
3	111	13	12	12
Fars utdanning (år)				
< 10	250	20	17	14
10 – 14	431	17	15	10
> 14	766	24	16	10
Mors utdanning (år)				
< 10	266	18	16	10
10 – 14	492	16	15	11
> 14	689	27	16	11
Fulltidsbarnehage				
Nei	1 137		14	10
Ja	310		23	14
Luftveisinfeksjoner				
Nei	1 218			7
Ja	229			30

Hvis vi sammenlikner barn som gikk i fulltidsbarnehage før tre års alder med alle barn med andre former for omsorg, hadde barnehagebarna økt risiko for gjentatte luftveisinfeksjoner OR = 1,8 (95 % konfidensintervall 1,3 – 2,5) (tab 1). Da ”barnehage” ble delt i tre kategorier med ”hjemme” som referansekategori, viste resultatene at barn i fulltidsbarnehage i aldersperioden 0 – 11 måneder og 1 – 2 år hadde den høyeste risikoen for luftveisinfeksjoner, OR = 2,9 (1,7 – 4,9). Barn i fulltidsbarnehage i en av disse aldersperiodene, OR = 1,8 (1,2 – 2,6), pluss barn i andre former for omsorg, OR = 1,4 (1,0 – 2,1), hadde en noe høyere risiko for luftveisinfeksjoner enn barn som var hjemme. Astma hos mor eller far økte risikoen for luftveisinfeksjoner (tab 1). Det var også en positiv sammenheng mellom barnehage og astma, OR = 1,5 (1,0 – 2,2), samt mellom luftveisinfeksjoner og astma, OR = 5,6 (3,9 – 8,0) (tab 1).

Den fulle modellen slik den er fremstilt i figur 1 ble analysert ved hjelp av rekursiv logit-modellering. De estimerte direkte effektene er fremstilt i tabell 2. Hver kolonne i tabellen inneholder den direkte effekten av en eksponering på utfallet. De direkte effektene er estimert som jOR, hvor det er justert for alle variablene i kolonnen. I samsvar med konvensjonene i stianalyse inneholder figur 2 bare ”stier” som er statistisk signifikante på 5 %-nivå. Det var en signifikant sammenheng mellom barnets fødselsår, antall søsken og mors utdanning og det å gå i fulltidsbarnehage. Barnehageopphold økte risikoen for gjentatte luftveisinfeksjoner. Det var ingen direkte effekt mellom antall søsken

og luftveisinfeksjoner. Astma hos mor og far hadde imidlertid en effekt på luftveisinfeksjoner og en sterk direkte effekt på astma. Amming hadde en forebyggende effekt på astma.



Figur 2 Den estimerte fulle modellen for astma. Modellen inneholder kun stier som var signifikante på 5 %-nivå

Tabell 2

Direkte effekter (jOR) med 95 % konfidensintervall for rekursiv logit-modellen

	Utfall		
	Barnehage før tre års alder	Infeksjoner før tre års alder	Astma etter tre års alder
	jOR (95 % KI)	jOR (95 % KI)	jOR (95 % KI)
Kjønn			
Jente	1,0	1,0	1,0
Gutt	0,9 (0,7 - 1,1)	1,3 (1,0 - 1,7)	1,0 (0,7 - 1,5)
Fødselsår			
1985 - 88	1,0	1,0	1,0
1982 - 84	0,6 (0,4 - 0,8)	0,9 (0,6 - 1,3)	1,3 (0,8 - 2,1)
1978 - 81	0,5 (0,4 - 0,7)	1,0 (0,7 - 1,5)	1,0 (0,6 - 1,7)
Amming			
Nei	1,0	1,0	1,0
Ja	1,0 (0,6 - 1,5)	0,7 (0,4 - 1,1)	0,5 (0,3 - 0,9)

Astma hos mor			
Nei	1,0	1,0	1,0
Ja	1,3 (0,8 – 2,0)	2,5 (1,6 – 4,0)	4,3 (2,6 – 7,1)
Astma hos far			
Nei	1,0	1,0	1,0
Ja	1,1 (0,7 – 2,0)	2,0 (1,2 – 3,5)	5,6 (3,2 – 9,9)
Røyking i svangerskapet			
Nei	1,0	1,0	1,0
Ja	1,4 (1,0 – 1,9)	1,1 (0,8 – 1,5)	1,1 (0,7 – 1,7)
Antall søsken			
0	1,0	1,0	1,0
1	0,7 (0,5 – 1,0)	15 (1,0 – 2,3)	0,8 (0,5 – 1,3)
2	0,5 (0,3 – 0,8)	1,1 (0,7 – 1,8)	0,6 (0,3 – 1,0)
3	0,4 (0,2 – 0,7)	1,0 (0,5 – 1,9)	1,0 (0,5 – 2,2)
Fars utdanning (år)			
< 10	1,0	1,0	1,0
10 – 14	0,9 (0,6 – 1,4)	0,9 (0,6 – 1,5)	0,7 (0,4 – 1,3)
> 14	1,2 (0,8 – 1,8)	1,0 (0,6 – 1,5)	0,7 (0,4 – 1,3)
Mors utdanning (år)			
< 10	1,0	1,0	1,0
10 – 14	0,9 (0,6 – 1,4)	0,9 (0,6 – 1,4)	1,5 (0,8 – 2,6)
> 14	1,8 (1,2 – 2,8)	1,0 (0,6 – 1,5)	1,5 (0,8 – 2,8)
Fulltidsbarnehage			
Nei	–	1,0	1,0
Ja	–	1,8 (1,3 – 2,5)	1,2 (0,8 – 1,9)
Luftveisinfeksjoner			
Nei	–	–	1,0
Ja	–	–	4,9 (3,4 – 7,3)

Gjentatte luftveisinfeksjoner økte risikoen for astma. Den estimerte direkte effekten av barnehage på astma var liten og ikke statistisk signifikant når luftveisinfeksjoner ble tatt inn i modellen som mellomliggende variabel. Det var imidlertid en indirekte effekt av barnehage på astma via luftveisinfeksjoner.

foresatte med barn med astma overrapportere graden av infeksjoner på grunn av en eventuell økt alvorlighetsgrad og økt sykdomsfokusering sammenliknet med andre foresatte. En slik differensiell misklassifisering kan føre til en overestimering av infeksjonseffekten.

I tråd med andre undersøkelser har vi vist at det er en sammenheng mellom det å gå i barnehage og infeksjoner (2, 3, 22, 23). Forekomsten av luftveisinfeksjoner kan virke noe lav i denne undersøkelsen, men dette kan skyldes vår strenge definisjon av gjentatte luftveisinfeksjoner. Vi fant også en dose-respons-effekt av opphold i barnehage avhengig av type barnehage. Dette funnet støttes av en finsk studie, som viste at opphold i barnehage før to års alder økte risikoen for luftveisinfeksjoner, mens opphold i familiebarnehage ikke hadde samme effekt (3).

Vår studie belyser ikke direkte hvorvidt det er spesielle forhold i barnehagen, slik som for eksempel gruppestørrelse og antall timer barna tilbringer innendørs, som påvirker omfanget av luftveisinfeksjoner. I motsetning til andre studier bidrar denne undersøkelsen imidlertid med informasjon vedrørende effekten av ulike typer barnehage sammenliknet med det å være hjemme. Resultatene fra tidligere studier om effekten av barnehage på astma eller allergi er ikke entydige (11 – 14, 24, 25). Enkelte av studiene har metodiske svakheter. Kun noen av de publiserte studiene som belyser effekten av barnehageopphold på astma eller allergi har dette som problemstilling (13, 24 – 26). Andre studier har tatt med barnehage i analysen som en mulig konfunderende variabel for å belyse andre problemstillinger, pluss at barnehage er uklart definert (9 – 12, 14). Studiene er heller ikke direkte sammenliknbare. Ingen av dem har tatt hensyn til den økte risikoen for luftveisinfeksjoner blant barn i barnehage. Blant annet derfor er effekten av barnehageopphold på astma uklar.

Våre resultater er i tråd med andre undersøkelser som viser at det er en sammenheng mellom luftveisinfeksjoner og utviklingen av astma (6, 27, 28). Gjentatte pusteproblemer i småbarnsalderen er som oftest assosiert med luftveisinfeksjoner (29). Resultater fra både kliniske undersøkelser og epidemiologiske studier viser at gjentatte luftveisinfeksjoner noen ganger kan føre til astma, mens andre ganger ikke (27, 28, 30). Det er også kjent at noen barn som senere utvikler astma, er mer følsomme for å utvikle luftveisinfeksjoner, og at de vil ha mer alvorlige symptomer enn andre barn når de blir syke (28, 31, 32). På den måten kan tidlig start i barnehage bidra til utviklingen av astma.

Våre resultater støtter ikke ”infeksjonshypotesen”, der man spekulerer i om allergisk sykdom kan forebygges ved gjentatte infeksjoner i barneårene (33). En mulig biologisk forklaring er at den ”normale immunitet” overfor mikroorganismer induserer en Th1-respons og undertrykker en Th2-respons som er involvert i forhøyet IgE-mediert allergi (34 – 36). Astma er imidlertid ikke synonymt med allergi, og gruppen pasienter med astma er svært heterogen (37, 38). Det vil si at noen kan få diagnosen på grunn av mer uspesifikke luftveissymptomer, mens andre får diagnosen på grunn av luftveissymptomer som oppstår ved eksponering overfor allergener. Astma, slik det er definert i denne studien, trenger derfor ikke å være et uttrykk for allergi.

Våre resultater kan blant annet ha implikasjoner for tolkingen av resultatene fra The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) (17, 39, 40). Årsakene til de rapporterte forskjellene i forekomst av astma og pusteproblemer innen og mellom land er ikke klarlagt (39, 40). En mulig forklaring er at variasjoner i barnehagedekningen og forekomsten av luftveisinfeksjoner i de forskjellige land og regioner kan ha påvirket disse resultatene. Dette bør undersøkes nærmere.

Konklusjon

Resultatene tyder på at barn som starter tidlig i fulltidsbarnehage har økt risiko for å utvikle astma mediert via gjentatte luftveisinfeksjoner.

LITTERATUR

1. Munir AKM, Einarsson R, Dreborg SKG. Mite (Der p 1, Der f I), cat (Fel d 1) and dog (Can f 1) allergens in dust from Swedish day-care centers. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 119 – 26.
2. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Child day care, smoking by caregivers, and lower respiratory tract illness in the first 3 years of life. *Pediatrics* 1993; 91: 885 – 92.
3. Louhiala PJ, Jaakola N, Ruostsalainen R, Jaakola JJK. Forms of day care and respiratory infections among Finnish children. *Am J Public Health* 1995; 85: 1109 – 12.
4. Samet JM, Tager I, Speizer F. The relation between respiratory illness in childhood and chronic air-flow obstruction in adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 508 – 23.
5. Shaheen SO, Barker JP, Shiell AW, Crocker FJ, Wield 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.
6. 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.
7. 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.
8. Cookson WOCM, Moffatt MF. Asthma: an epidemic in the absence of infection? *Science* 1997; 275: 41 – 2.
9. 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.

10. Forastiere F, Agabiti D, Corbo GM, Dell'Orco V, Porta D, Pistelli R et al. Socioeconomic status, number of siblings, and respiratory infections in early life as determinants of atopy in children. *Epidemiology* 1997; 8: 566 – 70.
11. Wickens KL, Crane J, Kemp TJ, Lewis SJ, DSouza WJ, Sawyer GM et al. Family size, infections, and asthma prevalence in New Zealand children. *Epidemiology* 1999; 10: 699 – 705.
12. Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T, Carmichael A. Cross sectional study of the relation between sibling number and asthma, hay fever, and eczema. *Arc Dis Child* 1998; 79: 328 – 33.
13. Nafstad P, Hagen JA, Øie L, Magnus P, Jaakkola JJK. Day care centers and respiratory health. *Pediatrics* 1999; 103: 753 – 8.
14. Pekkanen J, Remes K, Kajosaari M, Husman T, Soininen L. Infections in early childhood and risk of atopic disease. *Acta Paediatr* 1999; 88: 710 – 4.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Recommended Respiratory Disease Questionnaires for Use with Adults and Children in Epidemiological Research. London: British Medical Research Council, 1978.
19. Goodman LA. The analysis of multidimensional contingency tables when some variables are posterior to others: a modified path analysis approach. *Biometrika* 1973; 60: 179 – 92.
20. Fienberg SE. The analysis of cross-classified categorical data. Cambridge MA: MIT Press, 1980.
21. Larsson L. Incidence of asthma in Swedish teenagers: relation to sex and smoking. *Thorax* 1994; 50: 260 – 4.
22. Nafstad P, Hagen JA, Botten G, Jaakkola JJK. Lower respiratory tract infections among Norwegian infants with siblings in day care. *Am J Public Health* 1996; 86: 1456 – 9.
23. Marbury MC, Maldonado G, Waller L. Lower respiratory illness, recurrent wheezing and day care attendance. *Am J Respir Crit Care* 1997; 155: 156 – 61.
24. Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999; 353: 450 – 4.

25. Ball T, Castro-Rodriguez J, Griffith K, Holberg C, Martinez F, Wright A. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343: 538 – 43.
26. Nystad W, Skrandal A, Magnus P. Day care attendance, recurrent respiratory tract infections and asthma. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 882 – 7.
27. 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.
28. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan MD. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 134 – 8.
29. Wright AL, Taussig LM, Ray G, Harrison RH, Holberg CJ. The Tucson children's respiratory study II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1232 – 46.
30. Strachan DP. The prevalence and natural history of wheezing in early childhood. *J R Coll Gen Pract* 1985; 35: 182 – 4.
31. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; 92: 535 – 40.
32. Johnston S, Pattemore P, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9 – 11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225 – 9.
33. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259 – 60.
34. Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: regulation of differentiation and role in protection and immunopathology. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 98: 279 – 85.
35. Holt PG. A potential vaccine strategy for asthma and allied atopic diseases during early childhood. *Lancet* 1994; 344: 456 – 8.
36. Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax* 1994; 49: 1189 – 91.
37. Aas K. Heterogeneity of bronchial asthma. Sub-populations – or different stages of the disease. *Allergy* 1981; 36: 3 – 14.
38. Martinez FD, Helms PJ. Types of asthma and wheezing. *Eur Respir J* 1998; 12 (suppl 27): 3 – 8.

39. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12: 315 – 40.
40. 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.
41. Nystad W, Skrondal A, Magnus P. Day care attendance, recurrent respiratory tract infections and asthma. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 882 – 7.
-

Publisert: 30. januar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 20. juni 2026.