
Auka forekomst av allergi – finn vi årsakene i moderne livsstil?

AKTUELT PROBLEM

MARTINUS LØVIK

Email: martinus.lovik@folkehelsa.no

Avdeling for miljømedisin

Statens institutt for folkehelse

Postboks 4404 Torshov

0403 Oslo

Det er sterke haldepunkt for at det har funne stad ein auke i forekomsten av allergisk sjukdom i dei industrialiserte landa dei siste tiåra. Årsakene kjenner vi ikkje, men ei rekkje undersøkingar viser at auken følgjer med velstand og moderne livsstil.

Denne temaartikkelen refererer tre artiklar frå internasjonale tidsskrift. Resultata vert diskutert ut frå dagens kunnskap og tenkjemåte med omsyn til korleis visse miljøfaktorar kan påverke allergisk immunrespons og utvikling av allergisk sjukdom.

Ein artikkel frå Tyskland rapporterer at barn som begynte i barnehage før eitt års alder, hadde redusert risiko for allergi i høve til barn som begynte seinare, men berre dersom barna kom frå små familiar. Ein artikkel frå Sveits handlar om barna til bønder og andre barn i dei same lokalsamfunna, og det er ein artikkel frå Sverige om barn som gjekk på steinerskule og levde etter antroposofiske prinsipp. Begge artiklane tyder på at endra levemåte på individ- eller gruppenivå innafor ramma av eit moderne samfunn kan gi redusert risiko for allergi.

Auka mikrobiell stimulering, kanskje via bakteriefloraen i dei øvre luftvegane eller i tarmen, kan vere ei felles forklaring på redusert risiko for allergi i dei ulike gruppene artiklane omtalar. For svak mikrobiell stimulering av immunsystemet, med allergi som eitt av resultata, kan vere ein moderne mangelsjukdom.

Det er sterke haldepunkt for at astma og allergiske sjukdommar er blitt vanlegare i dei industrialiserte landa dei siste tiåra (1 – 5). Allergi og allergisk sjukdom var 2 – 3 gonger vanlegare i land som Vest-Tyskland og Sverige enn i gamle kommunistland som Aust-Tyskland, Polen og Estland tidleg i 1990-åra etter at jarnteppet hadde falle (6 – 8). Tyskland hadde i utgangspunktet ei etnisk lik befolkning i aust og vest, med like tilhøve i samfunnet. Den store forskjellen med omsyn til allergi som ein fann tidleg i 1990-åra, må ha utvikla seg etter 1950 – 60. I vår samanheng kan ein sjå på delinga av Tyskland som ein gigantisk intervensjonsstudie. Undersøkingar av ulike aldersgrupper i landa vi nemnde tyder då òg på at forskjellen utvikla seg gradvis etter at jarnteppet kom (8, 9). Det er mykje sterkare haldepunkt for at det skjedde ein auke i vest enn at det var ein reduksjon i aust. Etter sameininga av Tyskland har det funne stad ein auke av allergi i dei tidlegare austområda (10).

Det er generelt ein tendens til meir allergi i rike og industrialiserte land enn i fattigare land (11). Same tendensen finn vi innan dei enkelte samfunna. Det er ein tydeleg sosial gradient, med flest tilfelle av positive allergitestar, høysnue og atopisk eksem hos dei rikaste (3, 12 – 16). Astma, derimot, er ei kompleks sjukdomsgruppe som ikkje alltid følgjer dette mønsteret (17 – 20).

Undersøkingar dei siste åra har vist at det i fleire land er mindre allergi og allergisk sjukdom på landsbygda enn i byen (5, 16, 21). Så langt er denne forskjellen ikkje funnen i Noreg (22, 23). Forholdet mellom by og bygd ser ut til å vere likt både i land med mykje allergi (som Sverige) og i land med lite allergi (som Estland) (24). Éin teori for å forklare forskjellen mellom by og land har vore at måten barna kjem i kontakt med allergena på (alder, dose, gjennom munnen eller med lufta, anna samtidig eksponering) kan vere gunstigare på landsbygda, medan ei anna forklaring går på at det er meir luftforureining i mange av byane.

Nærare eit svar på gåta ville vi kanskje komme dersom vi kunne studere grupper med ulike levemåtar innanfor det same bygdesamfunnet og innanfor det same bysamfunnet. Det har nyleg blitt publisert to slike undersøkingar, om allergi hos barn i antroposofmiljø i Sverige (25) og hos barn på småbruk i Sveits (26). Ein tredje artikkel om barnehagebarn i Tyskland (27) belyser ein relevant årsakshypotese. Eg vil her gje eit oversyn over desse tre undersøkingane, og diskutere dei i høve til dagens tenking og kunnskap når det gjeld årsaker til allergi og allergisk sjukdom.

Tre undersøkingar i ulike miljø, der forskjelleg eksponering for mikrobar kan forklare funna

Alder ved start i barnehagen og allergi seinare i barneåra

Denne undersøkinga (27) vart gjort i tre byar i tidlegare Aust-Tyskland. Foreldra til 2 471 barn (89 % deltaking) i aldersgruppene 5 – 7 år, 8 – 10 år og 11 – 14 år fylte ut og returnerte skjema med ei lang rekkje spørsmål om luftvegsinfeksjonar, allergi, ulike tilhøve i ute- og innemiljøet, familien og når dei begynte i barnehage. Start i barnehage vart delt inn i aldersgruppene 6 – 11

månader, 12 – 23 måneder og 24 måneder og eldre eller ingen barnehage. Familiene vart klassifiserte som små når færre enn fire menneske budde i same bustad. Det vart gjort hudtesting med 12 vanlege allergen, og ein målte spesifikt IgE i serum mot seks allergen.

Blant barna frå små familiar fann ein meir allergi (atopi) og allergirelatert sjukdom jo eldre barna var då dei starta i barnehagen. Dette var statistisk signifikant for astma, høyeber, augesympom, positiv hudtest og positiv blodprøve. Derimot var det ingen signifikant trend med omsyn til piping i brystet ("wheezing"), og det vart funne ein trend til mindre bronkitt jo eldre barna var då dei tok til i barnehage. For barn frå små familiar fann ein oddsratioar (OR; les som relativ risiko) frå 1,11 til 2,29 for ulike allergirelaterte tilstandar når barn som begynte i barnehage ved 12 – 23 månaders alder, vart samanlikna med dei som var 6 – 11 måneder ved barnehagestart. For barn i gruppa over 24 måneder ved barnehagestart var forskjellen enda større. Hos barn frå store familiar var det derimot ingen statistisk signifikant effekt av alder ved barnehagestart med omsyn til allergi, berre ein viss tendens til meir astma jo seinare barna tok til i barnehage.

Ei mogleg feilkilde som forfattarane nemner, kunne vere at barn med tendens til å vere mykje sjuke starta seinare i barnehage enn andre (skeiv seleksjon). Det er lite som tyder på at dette var tilfellet, i så fall skulle det óg slå ut som meir bronkitt jo seinare barnet starta i barnehagen, men det gjorde det ikkje.

Allergi hos barna til bønder og andre barn i det same bygdesamfunnet

Forfattarane av denne undersøkinga (26) analyserte data frå skulebarn i aldersgruppene 6 – 7 år, 9 – 11 år og 13 – 15 år i tre område i Sveits. Omlag ein tredel av barna kom frå kvar av aldersgruppene. Foreldra til i alt 1 620 barn som var med i undersøkinga (86 % deltaking) fylte ut spørjeskjema. Sentrale spørsmål frå spørjeskjemaet som er brukt av ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) var inkludert. For ein objektiv diagnose av allergi vart det gjort ein screeningtest for spesifikt IgE mot åtte vanlege luftvegsallergen hos dei eldste barna. Var testen positiv, vart nivået av spesifikt IgE mot seks individuelle allergen målt.

19 % av barna hadde foreldre som arbeidde som bønder, 14 % som fulltidsaktivitet og 5 % på deltid. Bondefamiliane skilde seg på fleire måtar frå andre familiar som budde i det same området.

Etter statistisk korreksjon for ei familiehistorie med astma og allergi og andre tilhøve vart det funne at dei barna som hadde foreldre som var bønder, hadde mindre allergi (tab 1). Risikoen for positiv blodprøve på allergi var dessutan signifikant lågare hos barn av fulltidsbønder enn hos barna til deltidsbønder. Det synest slik å vere eit dose-respons-tilhøve mellom det å leve i ein bondefamilie og å ha redusert risiko for allergi. Konklusjonen til undersøkinga er at noko ved det å vere barn til bønder gjer at risikoen for allergi vert mindre.

Allergi hos barn i familiar med antroposofisk livsstil

I denne undersøkninga (25) samanlikna ein barna ved to steinerskular sør for Stockholm med barn på to vanlege skular. Foreldra til barn fødte i perioden 1982 – 92 ved dei fire skulane fekk tilsendt skjema med spørsmål om allergi, sosiale tilhøve og miljøforhold. Data om smittsam sjukdom og vaksinasjon vart henta frå register. Klinisk undersøking vart gjort, og barna vart klassifiserte med omsyn til astma og allergiske sjukdommar. Barna vart hudtesta med åtte allergen frå sopp, midd, kjæledyr og pollen. Blodprøver vart tekne, og serum vart undersøkt på IgE mot 11 vanlege luftvegsallergen, seks matvareallergen og fem allergen frå smågnagarar. Barn med minst éin positiv hudtest eller positiv blodprøve for minst eitt allergen vart klassifiserte som atopiske. Graden av antroposofisk livsstil vart målt med 15 ulike livsstilskarakteristika (Steiner units), slik som ingen vaksinasjon mot meslingar, kuma og rubella, ikkje antibiotika meir enn to gonger og ikkje før to års alder, bruk av grønsaker som var konserverte ved gjæring/syrning, og anna.

Det var 675 barn i alderen 5 – 13 år som deltok (96 %). Det vart funne klåre forskjellar på steinerskulebarn og andre barn med omsyn til antibiotikabruk, bruk av febernedssettande middel, vaksinasjon, bruk av mjølkesyregjæra grønsaker (28) og organisk og biodynamisk mat. Steinerskulebarna hadde fått brystmjølk litt lenger enn dei andre, nær seks månader mot litt over fire månader. Risikofaktorar for atopi som arv, foreldre som røykte og kjæledyr i heimen var like.

Hos steinerskuleelevane hadde 13 % av barna ei sjukehistorie med atopi, mot 25 % ved kontrollskulane, og ei rekkje andre mål på allergi var lavare hos steinerskuleelevane (tab 2).

I blodprøvene var det mest positive utslag mot luftvegsallergen, særleg hos kontrollelevane. Det var ein klår forskjell i reaksjon mot matvareallergen, med færrest positive blodprøver hos steinerskuleelevane. Ved statistisk analyse fann ein at steinerskuleelevane hadde signifikant lågare risiko for atopi enn elevane ved vanlege skular (OR 0,62). Ved trendanalyse fann ein at det var eit omvendt forhold mellom risiko for atopi og talet på karakteristika for antroposofisk livsstil ($p = 0,01$), og barn med meir enn ti av dei 15 steinerlivsstilskarakteristika hadde ein oddsratio for atopi på 0,56. Forfattarane konkluderer med at livsstilsfaktorar som heng saman med eit antroposofisk levesett kan redusere risikoen for atopi hos barn.

Tabell 1

Allergi hos barna til bønder og hos andre barn i det same lokalsamfunnet. Data frå Braun-Fahrländer og medarbeidarars artikkel (26). Prosent

	Mål på allergi	Barna til bønder	Andre barn
Nyseanfall i pollen sesongen		3	9
Positiv blodprøve ved screening		19	39
Spesifikt IgE mot uteallergen		17	33

Spesifikt IgE mot inneallergen	5	24
--------------------------------	---	----

Tabell 2

Allergi og allergirelaterte tilstandar hos barn i steinerskule eller vanleg skule. Data frå Alm og medarbeidarars artikkel (25). Prosent

Mål på allergi/ allergirelatert tilstand	Steiner skule	Vanleg skule
Atopi i sjukehistoria	13	25
Atopisk dermatitt nå	3	9
Allergisk rhinokon junktivitt	7	14
Astma	6	17
Legediagnostisert astma	3	10
Piping i brystet ("wheeze") nokon gong	7	17
Piping i brystet ("wheeze") siste 6 md.	3	8
Positiv hudtest	7	13
Positiv blodprøve	24	33
Hudtest og blodprøve kombinert ("atopi")	24	34

Diskusjon

Før vi diskuterer dei tre artiklane, vil vi minne om at observasjonelle studiar aldri kan bevisе årsakssamanhengar. Hypotesene om årsakssamanhengar som slike undersøkingar kan gi opphav til, vil ha eit meir eller mindre godt grunnlag. Alle dei tre epidemiologiske undersøkingane som vi diskuterer her, er tverrsnittsstudiar. Dette er ikkje den typen studie som gir best grunnlag for årsakshypotesar. Det er eit problem at epidemiologiske undersøkingar i media ofte vert framstilt som "bevis" for årsaker til sjukdom, ikkje sjeldan på grunnlag av ei einaste undersøking (29). I dei artiklane vi refererer, er det fleire moglege kjelder til feil, mellom anna med omsyn til utvalet av deltakar og rapportering av eksponering og sjukdom. Dette vert diskutert i artiklane.

Tidleg start i barnehage beskyttar mot allergi?

Når dei i undersøkinga om tidleg barnehagestart fann ein beskyttande effekt mot astma, men ikkje mot piping i brystet ("wheezing"), kan det vere fordi piping i brystet dei første leveåra er ein heterogen tilstand med fleire årsaker, og ofte ikkje har samanheng med allergi (18, 30). Når det så vart funne ein auke av bronkitt, illustrerer det kor avgjerande (og vanskeleg) det er å skilje mellom

bronkitt, "wheezing" og astma. Reduksjonen i astma som vart funnen ved tidleg barnehagestart hos barn frå små familiar, er truverdig fordi astma hos barn er sterkt knytt til allergi, som det óg var mindre av hos desse barna.

Immunsystemet gjer eit vegvalg første gongen det reagerer mot eit allergen, og held deretter i stor grad fast på ein allergisk eller ikkje-allergisk reaksjonsmåte mot dette allergenet resten av livet. Skulle ein infeksjon hjelpe mot allergi, ville vi vente at barnet måtte ha den samtidig med det første møtet med allergenet, då typen immunrespons vert avgjort. Ein infeksjon til anna tid vil truleg vere mykje mindre verksam mot allergi. Eit barn går i løpet av det første leveåret runden gjennom årstidene med dei variasjonane i allergeneksponering som følger med. Barnet vil derfor før det er eitt år ha nådd å møte dei fleste vanlege allergena. Samstundes veit vi at ved eitt års alder er T-cellerepertoaret i all hovudsak fastlagt. Skal ei undersøking av barn om samanhengen mellom infeksjon eller anna kontakt med mikrobar og utvikling av allergi ha god meining, må ein derfor sette eit klårt skilje ved eitt års alder.

Barn som startar i barnehagen etter at dei har fylt eitt år, kjem etter denne tenkjemåten for seint og får ulempene ved å bli utsett for meir smitte, men lite av fordelane. Risikoen for luftvegssjukdom i samband med å gå i barnehage er størst dersom barnet ikkje har eldre søsken (31, 32). Dette er eit teikn på at variasjonen og intensiteten i kontakten med mikrobar for barn i små familiar er mindre enn i større grupper. Funna i den tyske undersøkinga passar med det vi teoretisk ville vente, med størst beskyttande effekt mot allergi hos barn som begynte i barnehage første leveåret og som kom frå små familiar. I større familiar ser det ut som barna får den optimale tilførsel av mikrobar frå sin eigen familie.

Bakteriell kolonisering av slimhinnene i nase og hals kan starte ein spesifikk immunreaksjon (33). Infeksjon eller spesifikk immunrespons mot mikrobane er heller ikkje nødvendig for at immunsystemet skal verte stimulert på ein måte som kan motverke allergi (34). Modninga av immunsystemet er svært avhengig av ein god bakterieflora i tarmen (35), og forseinka modning av immunsystemet er lansert som ei delforklaring på den feilfunksjonen som allergi representerer (36, 37).

Klinisk luftvegsinfeksjon er derfor truleg ikkje eit godt mål på mikrobiell stimulering av immunsystemet. Legediagnostisert infeksjon vil vere eit enda dårlegare eksponeringsmål, med stor risiko for å selektere barn med unormal immunfunksjon. Infeksjon kan óg ofte vere ein markør for allergi og astma. Immunologar og klinikarar har lenge halde normalfloraen på slimhinnene, ikkje minst i tarmen (38 – 40), som truleg like viktig eller viktigare enn infeksjonar for å hindre utvikling av allergi. Særleg i epidemiologisk litteratur har det truleg vore lagt for stor vekt på infeksjonar. I staden for infeksjonshypotesen eller hygienehypotesen bør ein snakke om mikrobiell stimulering av immunsystemet.

Allergi hos barna til bønder og andre barn

Med omsyn til redusert forekomst av allergi hos barn av bønder i Sveits, støttar funnet av ein gradient i effekten frå fulltidsbønder til deltidsbønder til ikkje-bønder oppfatninga av at effekten er reell. Eksponering for ein eller fleire

faktorar i bøndene sitt miljø ser ut til å reduserer utviklinga av spesifikt IgE mot vanlege allergen.

Noko av bakgrunnen for undersøkinga var tidlegare funn av at det syntes vere lite høfeber hos bønder og barn med bønder til foreldre (41 – 49). Etter at arbeidet med denne artikkelen var ferdig, har det kome tre nye publikasjonar som alle finn at det er mindre allergi hos barn og ungdom som har vakse opp på gardsbruk (50 – 52).

Forskjellen i allergi mellom barn i bondefamiliar og andre barn i den aktuelle studien er om lag like stor som forskjellen i allergi mellom Aust- og Vest-Tyskland, og det er interessant at vi finn denne forskjellen blant barn innan eitt og same lokalsamfunn. Årsakene er likevel uvisse. Ein hypotese er høg eksponering av barna for mange allergen i gardsmiljøet, som gjer at toleranse vert utvikla, slik det er vist i dyreforsøk (53). Gjentatt eksponering av slimhinnene undertrykkjer i slike forsøk først og fremst allergirelatert immunrespons. Det har tilmed vore foreslått å eksponere barn for ei blanding av dominerande luftvegsallergen som mogleg profylakse mot allergi (54). Kanskje vert barn av bønder naturleg ”vaksinert” mot allergi i miljøet der dei veks opp.

Ein annan hypotese er at det er mindre allergi på grunn av større eksponering for mikrobar i landbruksmiljøet. Kontakten med dyr og med jord kan vere viktig. Kanskje får barna som bur på gard også meir mikrobar gjennom maten. Barn i bondefamiliar drikk truleg for ein stor del mjølk som ikkje er pasteurisert, og dei brukar kanskje meir syrna mjølkeprodukt. Det er funne i kliniske forsøk at mjølkesyrebakteriar (*Lactobacillus*) hjelper mot atopisk eksem (55). I laboratorieforsøk har ein funne at *Lactobacillus* hemmer IgE-produksjonen hos mus (56) og at yoghurt stimulerer produksjonen av gammainterferon (57) og derfor kan tenkjast å motverke allergi.

Ein tredje hypotese er at ernæringa er viktig for om ein får allergi. Barna i bondefamiliane et kanskje mat som har eit anna innhald av mineral, fetttsyrer og antioksidantar enn dei andre barna. I ei anna undersøking der ein fann at barna til bønder hadde mindre allergi, drakk desse barna meir heilmjøl i høve til skumnamjøl enn barn som ikkje budde på gard (50). I ei undersøking av auken i allergi i det tidligare Aust-Tyskland etter sameininga av Tyskland var bruk av smør i staden for margarin den livsstilssfaktoren ein fann som viste samvariasjon med lav risiko for allergi (10). Vi vil helst tru at bruk av heilmjøl og smør berre er uttrykk for ein anna livsstil og eit anna miljø. Det er likevel visse haldepunkt for at auka bruk av planteoljar saman med redusert bruk av animalsk feitt og feit fisk kan påverke immunresponsen i allergisk retning (58), men kunnskapen her er enno mangelfull.

Antroposofi og allergi

Antroposofien vart grunnlagt av Rudolf Steiner tidleg på 1900-talet (25). Filosofien gjeld pedagogikk, medisin, kunst, arkitektur, mat og landbruk (biodynamisk dyrking). Barna blir til vanleg vaksinert berre mot tetanus og polio, og seinare enn etter det offisielle programmet. Av barna ved den mest typiske steinerskulen i denne undersøkinga hadde 71 % hatt meslingar under ein epidemi i 1995. I nokre undersøkingar frå Afrika og Europa har ein funne at

meslingar ser ut til å redusere risikoen for atopi (14, 59, 60). Meslingar kan kanskje ha vore med på å redusere allergiforekomsten i den svenske undersøkinga.

Maten antroposofane nyttar, er gjerne lokalt produsert og biodynamisk dyrka. Det er vanleg med grønsaker preservert med mjølkesyregjæring (28) i kosthaldet også til små barn. Slik mat vil vere rik på mjølkesyrebakteriar, som vi har diskutert betydninga av ovanfor. Reduksjonen i positive allergitestar hos steinerskulebarna var særleg sterk for matvareallergen, noko som høver med ein faktor som verkar via tarmen.

Fordi antroposofane lever så annleis på mange måtar, er det ikkje råd å dra slutningar om årsakene til den lave forekomsten av atopi ein fann hos barn i familiar med antroposofisk levesett. Er resultatet allmenngyldig, må årsaka til mindre allergi likevel liggje i noko som har med levesettet å gjere. Dette levesettet liknar på det som var meir vanleg for alle på 1950-talet, før auken i allergi tok til. Det passar godt inn i dette mønsteret at reduksjonen i allergi hos barna i antroposofiske familiar var sterkare for allergisk sjukdom enn for utslag på hudtestar og blodprøver, nett slik ein finn i samfunn med eit meir enkelt levesett (16, 61, 62). I alle høve gir det grunn til både ettertanke og optimisme at ein ser ut til å kunne redusere risikoen for allergi ved å endre levesettet på skule- eller familienivå innanfor eit moderne nordisk samfunn.

To norske undersøkingar om astma har nytta luftvegsinfeksjon eller legediagnostisert luftvegsinfeksjon som eksponeringsmål. Den eine (63) fann at gjentatte luftvegsinfeksjonar var negativt assosiert med atopi ved skulealder hos barn med astma. Den andre undersøkinga (64) fann at barn som har gått i barnehage, har auka risiko for astma, med infeksjonar før tre års alder som risikofaktor. Undersøkinga er vanskeleg å samanlikne med den tyske undersøkinga vi har referert.

Epidemiologiske samanlikningar av Aust- og Vest-Tyskland (6), og sameleis Folkerepublikken Kina og Hongkong (61), viser at kommunisme som samfunnsordning beskytta mot allergi, om vi vil definere årsaker på eit slikt nivå. Undersøkingane vi har referert, tyder på at "tradisjonelt levesett" kan vere like beskyttande mot allergi som kommunistisk samfunnsordning når det vert praktisert på familienivå innanfor eit moderne, vestleg samfunn. Kva som er så helsesamt ved eit meir tradisjonelt levesett, veit vi ikkje. Om det finst *ein* avgjerande fellesfaktor, er mikrobiell stimulering ein sterk kandidat.

Vi kjenner fleire mekanismar for at mikrobiell stimulering kan motverke allergi. Bakterielt endotoksin ser ut til å kunne motverke utvikling av allergisk immunrespons (65). CpG-basemotivet i bakterielt DNA og deoksyoligonukleotider (ODN) med dette motivet med gir kraftig stimulering til ikkje-allergisk immunrespons, og ser også ut til å kunne verke mot etablert allergi (66, 67).

Svaret på gåta om allergi og livsstil kan komme til å overraske oss. Så langt kan vi berre seie at eit tradisjonelt levesett ser ut til å vere bra for å redusere risikoen for allergisk sjukdom, og at mikrobiell stimulering av immunsystemet kan vere viktig for god helse.

Synspunkta i artikkelen er uttrykk for forfatterns sitt syn, og representerer ikke nødvendigvis den offisielle haldninga til Statens institutt for folkehelse.

LITTERATUR

1. Sibbald B, Rink E, D'Souza M. Is the prevalence of atopy increasing? *Br J Gen Pract* 1990; 40: 338 – 40.
2. Nakagomi T, Itaya H, Tominaga T, Yamaki M, Hisamatsu S, Nakagomi O. Is atopy increasing? *Lancet* 1994; 343: 121 – 2.
3. Butland BK, Strachan DP, Lewis S, Bynner J, Butler N, Britton J. Investigation into the increase in hay fever and eczema at age 16 observed between the 1958 and 1970 British birth cohorts. *BMJ* 1997; 315: 717 – 21.
4. Howarth PH. Is allergy increasing? – early life influences. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (suppl 6): 2 – 7.
5. Faresjö T, Roel E, Faresjö ÅO, Kjellman MN-I. Astma hos barn blir allt vanligare. *Läkartidningen* 1999; 96: 5368 – 9.
6. Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann H-H. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 358 – 64.
7. Bråbäck L, Breborowicz A, Dreborg S, Knutsson A, Pieklik H, Björkstén B. Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish school children. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 826 – 35.
8. Jogi R, Janson C, Björnsson E, Boman G, Björkstén B. The prevalence of asthmatic respiratory symptoms among adults in Estonian and Swedish university cities. *Allergy* 1996; 51: 331 – 6.
9. Wichmann HE. Environment, life-style and allergy: the German answer. *Allergo J* 1995; 4: 315 – 6.
10. Von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; 351: 862 – 6.
11. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225 – 32.
12. Williams HC, Strachan DP, Hay RJ. Childhood eczema: disease of the advantaged? *BMJ* 1994; 308: 1132 – 5.
13. Strachan DP. Epidemiology of hay fever: towards a community diagnosis. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 296 – 303.

14. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJP, Heyes CB, Shiell AW et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792 – 6.
15. Forastiere F, Agabiti N, 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.
16. Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet* 1997; 350: 85 – 90.
17. Crain EF, Weiss KB, Bijur PE, Hersh M, Westbrook L, Stein REK. An estimate of the prevalence of asthma and wheezing among inner-city children. *Pediatrics* 1994; 94: 356 – 62.
18. Von Mutius E, 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.
19. Grant EN, Wagner R, Weiss KB. Observations on emerging patterns of asthma in our society. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (suppl): 1 – 9.
20. Duran-Tauleria E, Rona RJ. Geographical and socioeconomic variation in the prevalence of asthma symptoms in English and Scottish children. *Thorax* 1999; 54: 476 – 81.
21. Nilsson L, Castor O, Löfman O, Magnusson A, Kjellman NI. Allergic disease in teenagers in relation to urban or rural residence at various stages of childhood. *Allergy* 1999; 54: 716 – 21.
22. 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. *Ped Allergy Immunol* 1997; 8: 35 – 40.
23. Njø F, Røksund OD, Svidal B, Nystad W, Carlsen K-H. Asthma and allergy among schoolchildren in a mountainous, dry, non-polluted area in Norway. *Ped Allergy Immunol* 2000; 11: 40 – 8.
24. Björkstén B. Environmental factors and respiratory hypersensitivity: experiences from studies in Eastern and Western Europe. *Toxicol Lett* 1996; 86: 93 – 8.
25. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999; 353: 1485 – 8.
26. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer’s children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp All* 1999; 29: 28 – 34.
27. Krämer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann H-E. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999; 353: 450 – 4.

28. Schöneck A. Melkesyregøring af grønsager. København: Borgens Forlag, 1984.
29. Taubes G. Epidemiology faces its limits. *Science* 1995; 269: 164 – 9.
30. Christie GL, Helms PJ, Godden DJ, Ross SJ, Friend JAR, Legge JS et al. Asthma, wheezy bronchitis, and atopy across two generations. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 125 – 9.
31. Hurwitz ES, Gunn WJ, Pinsky PF, Schonberger LB. Risk of respiratory illness associated with day-care attendance: a nationwide study. *Pediatrics* 1991; 87: 62 – 9.
32. Marbury MC, Maldonado G, Waller L. Lower respiratory illness, recurrent wheezing, and day care attendance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 156 – 61.
33. Baxendale HE, Davis Z, White HN, Spellerberg MB, Stevenson FK, Goldblatt D. Immunogenetic analysis of the immune response to pneumococcal polysaccharide. *Eur J Immunol* 2000; 30: 1214 – 23.
34. Løvik M. Infeksjon og allergi: mikrobiell stimulering av immunsystemet – hvilke mekanismer kjenner vi? *Allergi i Praksis* 2000; nr. 1: 33 – 42.
35. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159: 1739 – 45.
36. Holt PG, Clough JB, Holt BJ, Baron-Hay MJ, Rose AH, Robinson BWS et al. Genetic "risk" for atopy is associated with delayed postnatal maturation of T-cell competence. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 1093 – 9.
37. Holt PG. Postnatal maturation of immune competence during infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 59 – 70.
38. Sepp E, Julge K, Vasar M, Naaber P, Björkstén B, Mikelsaar M. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr* 1997; 86: 956 – 61.
39. Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 342 – 6.
40. Holt PG. Infections and the development of allergy. *Toxicol Lett* 1996; 86: 205 – 10.
41. Gassner-Bachmann M. Allergie und Umwelt. *Allergologie* 1989; 12: 492 – 502.
42. Von Mutius E, Illi S, Nicolai T, Martinez FD. Relation of indoor heating with asthma, allergic sensitization, and bronchial responsiveness: survey of children in South Bavaria. *BMJ* 1996; 312: 1448 – 50.
43. Kohler F, Kohler C, Patris A, Grilliat JP. Fréquence de l'allergie pollinique chez les agriculteurs par rapport aux autres catégories socio-professionnelles.

Rev Fr Allergol 1983; 23: 119 – 24.

44. Rautalahti M, Terho EO, Vohlonen I, Husman K. Atopic sensitization of dairy farmers to work-related and common allergens. Eur J Respir Dis 1987; 71 (suppl 152): 155 – 64.

45. Iversen M, Pedersen B. The prevalence of allergy in Danish farmers. Allergy 1990; 45: 347 – 53.

46. Sigsgaard T, Hjørt C, Omland Ø, Miller MR, Pedersen OF. Skin prick test to house dust mite, asthma and hyperreactivity in a cohort of young rurals. Eur Respir J 1996; 9 (suppl): 378.

47. Parvaneh S, Kronqvist M, Johansson E, van Hage-Hamsten M. Exposure to an abundance of cat (Fel d 1) and dog (Can f 1) allergens in Swedish farming households. Allergy 1999; 54: 229 – 34.

48. Åberg N. Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. Clin Exp Allergy 1989; 19: 59 – 63.

49. Kilpeläinen M, Terho EO, Koskenvuo M. Asthma and atopic diseases among Finnish university students. Eur Respir J 1997; 10 (suppl): 143.

50. Von Ehrenstein OS, von Mutius E, Illi S, Baumann L, Böhm O, von Kries R. Clin Exp Allergy 2000; 30: 187 – 93.

51. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. Clin Exp Allergy 2000; 30: 194 – 200.

52. Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. Clin Exp Allergy 2000; 30: 201 – 8.

53. Holt PG. A potential vaccine strategy for asthma and allied atopic diseases during early childhood. Lancet 1994; 344: 456 – 8.

54. Holt PG, Sly PD. Allergic respiratory disease: strategic targets for primary prevention during childhood. Thorax 1997; 52: 1 – 4.

55. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 179 – 85.

56. Murosaki S, Yamamoto Y, Ito K, Inokuchi T, Kusaka H, Ikeda H et al. Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 suppresses naturally fed antigen-specific IgE production by stimulation of IL-12 production in mice. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 57 – 64.

57. De Simone D, Salvadori BB, Negri R, Ferrazzi M, Baldinelli L, Vesly R. The adjuvant effect of yoghurt on production of gamma-interferon by Con A-stimulated human peripheral blood lymphocytes. Nutr Rep Int 1986; 33: 419 – 33.

58. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J* 1997; 10: 6 – 12.
59. Bodner C, Godden D, Seaton A. Family size, childhood infections and atopic diseases. The Aberdeen WHEASE Group. *Thorax* 1998; 53: 28 – 32.
60. Lewis SA, Britton JR. Measles infection, measles vaccination and the effect of birth order in the aetiology of hay fever. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1493 – 500.
61. Leung R, Ho P, Lam CWK, Lai CKW. Sensitization to inhaled allergens as a risk factor for asthma and allergic diseases in Chinese population. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 594 – 9.
62. Selassie FG, Stevens RH, Cullinan P, Pritchard D, Jones M, Harris J et al. Total and specific IgE (house dust mite and intestinal helminths) in asthmatics and controls from Gondar, Ethiopia. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 356 – 8.
63. Nystad W, Skrondal A, Njå F, Hetlevik Ø, Carlsen K-H, Magnus P. Recurrent respiratory tract infections during the first 3 years of life and atopy at school age. *Allergy* 1998; 53: 1189 – 94.
64. Nystad W, Skrondal A, Magnus P. Day care attendance, recurrent respiratory tract infections and asthma. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 882 – 7.
65. Lapa e Silva JR, Possebon da Silva MD, Lefort J, Vargaftig BB. Endotoxins, asthma, and allergic immune responses. *Toxicology* 2000; 152: 31 – 5.
66. Bohle B, Jahn-Schmid B, Maurer D, Kraft D, Ebner C. Oligodeoxynucleotides containing CpG motifs induce IL-12, IL-18 and IFN- γ production in cells from allergic individuals and inhibit IgE synthesis *in vitro*. *Eur J Immunol* 1999; 29: 2344 – 53.
67. Shirota H, Sano K, Kikuchi T, Tamura G, Shirato K. Regulation of T-helper type 2 cell and airway eosinophilia by transmucosal coadministration of antigen and oligodeoxynucleotides containing CpG motifs. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 176 – 82.
-

Publisert: 10. november 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 22. februar 2026.