

Evrópurannsóknin Lungu og heilsa (ECRHS): Hverjar eru helstu niðurstöður fram að þessu í ljósi sérstöðu Íslands?

Ágrip

Davíð Gíslason¹

Unnur Steina Björnsdóttir¹

Porsteinn Blöndal²

Þórarinn Gíslason¹

Inngangur: Evrópurannsóknin Lungu og heilsa (The European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)) var fyrsta stóra rannsóknin til að kanna landfræðilegan mun á asma og ofnæmi hjá ungu full-orðnu fólki þar sem nákvæmlega sama aðferðafræði og skilgreiningar voru notaðar á öllum rannsóknarsetrunum sem komu við sögu. Tilgangur þessarar yfirlitsgreinar er að rekja helstu niðurstöður rannsóknarinnar sem birtar hafa verið fram að þessu, með sérstöku tilliti til stöðu íslenska þýðisins í samanburði við hinar þátttökupjóðirnar.

Efniviður: Farið er yfir niðurstöður sem birtar hafa verið úr sameiginlegum rannsóknargögnum allra þátttökupjóðanna. Niðurstöðurnar byggja á úrvinnslu

gögnum frá ~140.000 einstaklingum á aldrinum 20-44 ára (fæðingarár 1946-71) frá 22 þjóðum og 48 rannsóknarsetrum, þar sem þátttakendur komu meðal annars frá Reykjavíkursvæðinu. Þeir svöruðu póstsendum spurningalista með sjö spurningum um einkenni frá öndunarfarum, asma og lyfjanotkun við asma. Í seinni hluta rannsóknarinnar voru valdir 800 einstaklingar af handahófi á hverju rannsóknarsetri og þeir svöruðu ítarlegum spurningalistum, fóru í öndunarpróf, auðreitniþróf með metakólíni og pikkpróf með 11-12 ofnæmisvökum. Auk þess var dregið blóð fyrir sértækum IgE mótetnum og heildarmagnni IgE. Í seinni hlutanum tóku þátt að einhverju eða öllu leyti 17 þjóðir og 37 rannsóknarsetur.

ENGLISH SUMMARY

Gíslason D, Björnsdóttir US, Blöndal P, Gíslason P

European Community Respiratory Health Survey: The main results so far with special reference to Iceland

Læknablaðið 2002; 88: 891-907

Introduction: The European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) was the first project embarked on extensive study of geographical difference between countries with regards to asthma and atopy incidence in a young adult population. The same methodology and definitions were used at all study sites. The purpose of this article is to review the published results of the ECRHS with a special emphasis on the findings from the Icelandic population, and compare these results with those from the participants from the other nations and study sites.

Methods: Compiled results from all study sites participating in the ECRHS hereto published were reviewed. The compiled data are derived from approximately 140.000 individuals aged 20-44 (birth-years 1946-71) from 22 nations and 48 study sites. The Icelandic population was chosen from the greater Reykjavik metropolitan area. Subjects responded to seven questions on respiratory symptoms, diagnosis of asthma and use of asthma medications. In the latter part of the investigation, 800 individuals were randomly selected from each study site. They were asked to respond to a detailed questionnaire. Subsequently spirometry, methacholine challenge and skin prick testing to 11-12 common aeroallergens was performed. Additionally, allergen specific IgE and total IgE was measured. Somewhat fewer sites participated in this latter part: 17 nations and 37 study sites.

Results: The findings are presented from two angles: the compiled data from all study sites and the results from the Icelandic population; specifically comparing the Icelandic data with the participants from the other nations.

The study showed a geographical difference in the incidence of asthma, bronchial hyper-responsiveness and other respiratory symptoms. In the first part of the study, an eight-fold difference in wheezing, six-fold difference in asthma, ten-fold difference in physician-diagnosed asthma and a four-fold difference in the prevalence of allergic rhinitis was found between the study sites.

„English-speaking“ nations had the highest prevalence of respiratory diseases and Iceland, Spain, Germany, Italy, Algeria and India had the lowest incidence. A three-fold difference in the prevalence of allergy and an eight-fold difference in bronchial responsiveness were found between study sites in the latter part of the study. The incidence of asthma was highest in the lower age groups.

Atopy prevalence (defined as a positive specific IgE for at least one allergen) was highest in Australia. Other English speaking nations and Switzerland had prevalence over 40%. Iceland had the lowest prevalence of atopy (23.6%) and Greece, Norway and Italy all had a prevalence of atopy under 30%. Total IgE was highest in Greece, France, Ireland and Italy (>50kU/L), but was lowest in Iceland (13.2 kU/L).

The article speculates on the possible effects of the environment on the prevalence of wheezing, bronchial reactivity and atopy in the different study sites.

Summary: Results from the European Community Respiratory Health Survey demonstrate a substantial difference in the prevalence of asthma, bronchial responsiveness and atopy between study sites. The prevalence was highest in countries where English is the native language. Of all study sites, the prevalence was lowest in Iceland. In the articles, possible explanations for this discrepancy are reviewed.

Keywords: asthma, atopy, epidemiology, incidence, prevalence, risk factor.

Correspondence: Davíð Gíslason, davidag@landspitali.is

¹Landspítala Vífilsstöðum,
²Landspítala Hringbraut.
Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Davíð Gíslason, Landspítala
Fossvogi. Sími: 543 1005,
davidg@landspitali.is

Lykilorð: asmi, bráðaofnæmi,
faraldsfræði, nýgengi, algengi,
áhættuþættir.

Niðurstöður: Niðurstöður rannsóknarinnar eru skoðaðar út frá tveimur sjónarmiðum; hvernig þær voru í heildina tekið og hvernig íslenski rannsóknarhópurinn kom út gagnvart þátttakendum frá öðrum þjóðum. Rannsóknin sýndi mikinn landfræðilegan mun á algengi asma, annarra einkenna frá öndunarferum og auðreitni í berkjum og ofnæmi. Þannig var í fyrri áfanga rannsóknarinnar áttfaldur munur á surg, sexfaldur munur á asma, meira en tífaldur munur á lækisgreindum asma og fjórfaldur munur á ofnæmiseinkennum í nefi milli rannsóknarsetrana. Enskumælandi lönd skáru sig úr með háar algengistölur fyrir öndunarfærasjúkdóma, en Ísland, hluti Spánnar, Þýskalanda, Ítalía, Alsír og Indland voru á neðri enda skalans. Í seinni hluta rannsóknarinnar kom fram nærri þrefaldur munur á ofnæmi og áttfaldur munur á auðreitni í berkjum. Nýgengi asma hækkadi með hækkandi fæðingarári (lækkandi aldri).

Bráðaofnæmi (mælt sem jákvætt próf fyrir einu eða fleiri sértækum IgE mótefnum) var mest í Ástralíu en önnur enskumælandi lönd og Sviss voru með algengi yfir 40%, en Ísland var lægst (algengi 23,6%) og Grikkland, Noregur og Ítalía voru með algengi <30%. Heildarmagn IgE mældist hæst í Grikklandi, Frakklandi, Írlandi og Ítalíu (>50kU/L) en það mældist lægst á Íslandi (13,2 kU/L).

Sagt er frá niðurstöðum úr Evrópurannsókninni sem fjalla um það hvernig aðstæður í umhverfinu hafa áhrif á algengi surg, asma, auðreitni í berkjum og ofnæmis.

Samantekt: Evrópurannsóknin Lungu og heilsa hefur sýnt fram á mikinn mun á algengi asma meðal þátttökupjóðanna svo og annarra öndunarfærasjúkdóma, auðreitni í berkjum og ofnæmis. Þessir sjúkdómar eru algengastir meðal enskumælandi þjóða en sjaldgæfastir á Íslandi, þeirra þjóða sem þátt tóku í rannsókninni. Fjallað er um hugsanlega skýringu á sérstöðu Íslands að þessu leyti.

Inngangur

Á árunum 1990-94 var ráðist í mjög umfangsmikla fjölþjóðlega rannsókn á asma og ofnæmi. Á ensku fékk rannsóknin heitið The European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) og á íslensku Evrópurannsóknin Lungu og heilsa. Tilgangur rannsóknarinnar var þrjúþættur (1): 1) að kanna og bera saman algengi asma, asmaeinkenna og ofnæmis í ýmsum löndum í Evrópu, 2) að kanna útbreiðslu þekktra eða hugsanlegra áhættuþátta asma, meta tengsl þeirra við sjúkdóminn og hvernig þeir skýra mismunandi algengi asma í Evrópulöndum, 3) að gera grein fyrir mismunandi meðferð á asma í Evrópu.

Hvatinn að rannsókninni var ekki síst mikil fjölgun asmatilfella víða um heiminn (2-4) og vaxandi dánartíðni (5-8). Þessi óheillaþróun var hraðari en svo að hún yrði skýrð út frá erfðafræðilegum lögmál-

um. Fyrir henni hlutu því að vera aðrar orsakir. Til stuðnings þeirri skoðun voru niðurstöður rannsóknar sem sýndu að asmi kom oftast fyrir í þéttbýli en strjálbýli (9, 10). Fjöldi þeirra sem fengu meðferð vegna asma (11) og dánartíðni vegna asma (12) var hvort tveggja verulega breytilegt í löndum Evrópu sem gat bent til þess að einkenni asma væru mismikil eftir landsvæðum. Til þess að athuga hvort breytingar í umhverfinu gætu skýrt þennan landfræðilegan mun var farið á stað með þessa rannsókn sem bar saman tíðni og alvarleika asma og ofnæmissjúkdóma í mismunandi löndum og landsvæðum.

Fyrri rannsóknir höfðu sýnt aukningu á ofnæmissjúkdómum á ákveðnum svæðum á seinni hluta síðustu aldar (13-15). Þessar rannsóknir voru hins vegar unnar á mismunandi hátt, með mismunandi prófum og prófefnum. Þess vegna var erfitt að slá einhverju föstu um þann landfræðilega mun sem fannst á tíðni ofnæmis og asma. Evrópurannsóknin Lungu og heilsa er fyrsta rannsóknin sem gerð er til að kanna algengi asma og ofnæmissjúkdóma með nákvæmlega sömu aðferðum í mörgum löndum.

Rannsóknin var ekki eingöngu bundin við Evrópu því rannsóknarsetur voru einnig í Afríku, Asíu, Eyjaálflu og Bandaríkjum Norður-Ameríku. Þátttökusetur voru í 21 landi og nærri 140 þúsund einstaklingar veittu heilsufarsupplýsingar.

Nú þegar um áratugur er liðinn frá því rannsóknin hófst hefur gögnum verið safnað í annarri umferð hennar (ECRHS II). Þess vegna er eðlilegt að líta um öxl og draga saman helstu niðurstöður fyrstu umferðar Evrópurannsóknarinnar.

Vitað er um hátt á annað hundrað greinar úr rannsókninni sem birtar hafa verið á ensku, auk fjölda greina á öðrum tungumálum. Á þriðja tug greina hefur birst úr sameiginlegum gagnabanka rannsóknarinnar og höfum við leitast við að draga hér fram helstu niðurstöður þeirra og leggjum sérstaka áherslu á rannsóknargögn þar sem íslenskir þátttakendur koma einnig við sögu. Hins vegar sneiðum við að mestu hjá greinum sem birtar voru um niðurstöður frá einstökum rannsóknarsetrum eða löndum.

Efniviður og aðferð

Rannsóknarhópar: Hvert rannsóknarsetur valdi úrtakssvæði með að lágmarki 150.000 íbúa. Rannsókninni var skipt í tvo hluta. Í fyrri hlutanum voru minnst 1500 konur og 1500 karlar á aldrinum 20-44 ára valin af handahófi úr þjóðskrá. Þau fengu senda spurningalista í pósti um asma, asmatengd einkenni, lyfjanotkun við asma og ofnæmi í nefi (16).

Í seinni áfanga könnunarinnar voru 800 einstaklingar valdir af handahófi úr fyrri rannsóknarhópnum og kallaðir til viðtals og rannsókna. Þeir svöruðu ítarlegri spurningalista en í fyrri skiptið. Einnig var framkvæmd ofnæmisrannsókn með pikkprófi og blóð-

prufur teknar þar sem mælt var heildarmagn IgE og sértæk mótefni fyrir fimm ofnæmisvökum. Blásturspróf (spirometria) var gert og auðreitni mæld í berkjum (metakólínpróf). Þeir sem höfðu einkenni um asma í fyrri áfanga könnunarinnar voru einnig teknir með í seinni áfanganum þótt þeir hefðu ekki valist þangað af handahófi (symptomatic group), en þeir voru ekki taldir með við faraldsfræðirannsóknir.

Spurningalistar: Spurningalistar sem sendir voru með pósti og þeir listar sem lagðir voru fyrir þátttakendum í seinni áfanga könnunarinnar voru unnir upp úr spurningalístum International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD) (17). Spurningar í seinni áfanga fjölluðu um öndunarferaeinkenni, ofnæmi, reykingavenjur, ættarsögu, umhverfi, nám, störf og notkun asmalyfja.

Öndunar- og auðreitniþróf: Öndunarpróf mældi hámarks fráblástur (FVC: forced vital capacity) og fráblástur á einni sekúndu (FEV₁: forced expiratory volume in one second). Á flestum rannsóknarsetrum voru mælingar gerðar með Biomedin Spirometer (Biomedica, Padova, Italy), en þó voru önnur mælingatæki notuð á nokkrum rannsóknarsetrum (16).

Við auðreitniþróf með metakólíni var notaður Mefar MB3 skammtari (dosimeter) (Mefar, Brescia, Italy) (18). Metakólín kom frá Hoffman La Roche (Provocholine, Hoffman La Roche, Basel, Switzerland). Metakólín var þynnt í fjórar stofnlausnir (25 mg/ml, 6,25mg/ml, 1,56mg/ml og 0,39mg/ml) með 0,9% saltvatni og 0,4% fenóli, sem rotvarnarefni. Sýrustig (pH) var 7,0. Þátttakendur önduðu að sér metakólínlausn í hækandi skömmtum upp í 1mg. Skammtur sem olli 20% falli á FEV₁ (PD₂₀) var reiknaður út frá skammtastærðinni og breytingum á FEV₁. Lækkun á FEV₁ ≥ 20% var túlkað sem jákvætt metakólínpróf (PD₂₀ ≤ 1 mg) og merki um auðreitni (19). Einnig var reiknuð út hallatala fyrir þann feril sem breytileg FEV₁ gildi mynduðu með hækandi skömmtum af metakólíni (log slope). Þegar meðalgildi fyrir jákvæð metakólínpróf eru há eru meðalgildi á hallatölu (mean slope) lág og þýðir það mikla auðreitni. Á sama hátt þýða lág meðalgildi fyrir PD₂₀ há meðalgildi á hallatölunni og litla auðreitni (19, 20).

Ofnæmisrannsóknir: Húðpróf voru gerð með Phazets (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden) (21). Sameiginlegir ofnæmisvakar sem notaðir voru á öllum rannsóknarsetrum voru: *Dermatophagoides pteronyssinus* (rykmaur), kettir, birki, vallarfoxgras, *Parietaria judaica*, ólífur, körfublóm (ragweed), *Cladosporium herbarum* og *Alternaria alternata*. Hvert rannsóknarsetur mátti bæta við prófum fyrir tveimur til þremur ofnæmisvökum eftir eigin höfði. Þátttakandi var talinn hafa jákvætt ofnæmispróf ef ein húðsvörun að minnsta kosti var ≥ 3 mm.

Heildarmagn IgE í sermi (Total IgE, geometric mean) og sértækt IgE fyrir *D. pteronyssinus*, vallar-

foxgrasi, köttum og *Cladosporium* var mælt á öllum rannsóknarsetrunum. Aukalega var prófað fyrir birki í Norður-Evrópu, *Parietaria* í Suður-Evrópu og körfublómum í Bandaríkjunum og Eyjaálfu. Jákvæðar niðurstöður miðuðust við ≥ 0,35 kU/L (22). Mælingarnar voru allar gerðar á einni rannsóknarstofu með Pharmacia CAP System (Pharmacia Diagnostics, Uppsala).

Samhæfing og gæðaeftirlit: Haldin voru þjálfunarnámskeið fyrir starfsfólk rannsóknarsetranna áður en framkvæmdir hófust. Samhæfingarmiðstöð var í London (Department of Public Health Sciences, King's College London). Þaðan kom eftirlitsaðili á hvert rannsóknarsetur einu sinni meðan á framkvæmd gagnasöfnunar stóð. Virkni Mefar skammtarans og styrkur metakólíns var könnuð mánaðarlega. Þá fór fram ítarleg athugun á gögnum hvers rannsóknarseturs áður en þau voru lögð inn í sameiginlegan gagnabanka könnunarinnar.

Tölfræði: Notkun tölfræði byggðist á þeim verkefnum sem voru til meðferðar hverju sinni og er ekki fjallað um hana sérstaklega í þessari grein en þess í stað vísað til heimildarskrár.

Niðurstöður

Niðurstöður úr fyrri áfanga: Þátttökusetur í fyrri hluta rannsóknarinnar voru 48 frá 21 landi (tafla I) (23). Meðalþátttaka var 78% (á bilinu frá 54-100%) þeirra sem valdir voru í rannsóknina og heildarfjöldi þátttakenda um 137.600. Tafla II sýnir dreifingu jákvæðra svara við sjö spurningum sem lagðar voru fyrir með póstlista. Í töflunni eru spurningarnar örlítið styttaðar en þær hafa áður verið birtar á ensku (24) og íslensku (25). Svör frá Íslandi eru borin saman við lægstu gildi, miðgildi og hæstu gildi hjá rannsóknarsetrunum 48 (24). Jákvæð svör af Reykjavíkursvæðinu voru fyrir neðan miðgildi og voru þau frávik í öllum tilfellum marktæk, en þetta snerist við í Bretlandi, Bandaríkjunum og Eyjaálfu þar sem jákvæð svör við spurningunum sjö sýndu oftast gildi marktækt yfir miðgildum. Þegar tekin eru saman jákvæð svör við spurningunum um asma (Q5) og meðferð við asma (Q6) (tafla III, Current asthma (stage 1)) voru hæstu gildi í Eyjaálfu (Melbourne 11,9%), en rannsóknarsetur í Bretlandi og Oregon í Bandaríkjunum voru með litlu lægri gildi. Rannsóknarsetur í Svíþjóð voru einnig há, með um 6% jákvæð svör. Jákvæð svör voru fæst í Tartu (2,0%). Reykjavík var í tíunda sæti rannsóknarsetranna neðan frá (3,4%). Í heildina sýndu svör við spurningalistanum mikinn breytileika í tíðni asma og asmaeinkenna eftir landsvæðum þar sem enskumælandi lönd voru hæst, en Ísland var vel fyrir neðan meðallag og í öllum tilvikum lægra en Noregur og Svíþjóð.

Við spurningum um asmaköst á síðustu 12 mánuðum (Q5) voru flest jákvæð svör á Nýja-Sjálandi og

Table I. Available data in the combined European Community Respiratory Health Survey (ECRHS).

Country	Centre	Stage 1	Stage 2		Specific IgE
		N: Screening questionnaires	N: Interviewer led questionnaires	N: Methacholine Challenge	
Iceland	Reykjavik	2903	559	469	518
Norway	Bergen	3629	835	556	749
Sweden	Goteborg	2885	682	545	573
	Umea	3292	552	420	425
	Uppsala	3146	622	498	525
Denmark	Aarhus	3629	363	246	
The Netherlands	Bergen op Zoom	3396	452	402	418
	Geleen	3372	413	345	388
	Groningen	3116	380	339	355
Belgium	Antwerp City	2964	562	289	267
	South Antwerp	3076	577	315	558
Germany	Erfurt	3272	731	596	718
	Hamburg	3312	1252	1012	775
Austria	Vienna	2131			
Switzerland	Basel	4082	844	654	567
France	Bordeaux	2936	544	464	512
	Grenoble	2804	473	413	429
	Montpellier	3736	456	355	364
	Nancy	1263			
UK	Paris	3113	652	518	555
	Cardiff	2384			321
	Cambridge	2595	277	175	192
	Dundee	4275			
	Ipswich	3390	420	345	365
Ireland	Norwich	3148	473	340	365
	Dublin	2408	437	286	232
	Kilkenny-Wexford	1724			
Greece	Athens	3325	310		145
Italy	Pavia	816	309	233	250
	Turin	2505	244	194	177
	Verona	2713	340	290	332
Spain	Albacete	3391	658	347	390
	Barcelona	2731	393	178	175
	Galdakao	3037	486	364	365
	Huelva	2244	271	203	215
	Oviedo	2918	355	239	244
Portugal	Seville	2148	212		162
	Coimbra	1764			
	Oporto	2086			
Algeria	Algiers	3308			
India	Bombay	2210			
New Zealand	Auckland	2941			
	Christchurch	3024	455	304	268
	Hawkes Bay	2979	316	166	142
	Wellington	3033	481	312	301
Australia	Melbourne	3200	669	511	520
USA	Portland	2982	549	337	314

Table II. Positive answers (%) to the postal questions. Reykjavik in comparison to all centres.

Questions	All answers	All centres		
	In Reykjavik	Min	Median	Max
Q1. Have you had wheezing or whistling in the chest the last 12 months?	18,0	4,1	20,7	32,2
Q1.1. Have you been at all breathless when the wheezing noise was present?	9,0	1,4	9,8	16,3
Q1.2. Have you had this wheezing when you did not have a cold?	11,4	2,0	12,7	21,6
Q2. Have you woken up with a feeling of tightness in chest the last 12 months?	11,7	6,2	13,5	20,5
Q3. Have you been woken by shortness of breath in the last 12 months?	1,5	1,5	7,3	11,4
Q4. Have you been woken by an attack of coughing in the last 12 months?	20,7	6,0	27,9	42,6
Q5. Have you had attack of asthma in the last 12 months?	2,2	1,3	3,1	9,7
Q6. Are you currently taking any medicine for asthma?	2,4	0,6	3,5	9,8
Q7. Do you have any nasal allergies including hay fever?	17,8	9,5	20,9	40,9

Ástralíu (6,8-9,7%) en jákvæð svör voru lítið færri (yfir 5%) í Bretlandi og Oregon í Bandaríkjunum. Á Íslandi svöruðu 2,2% játandi spurningu um asmaköst síðustu 12 mánuði, 3,1% í Noregi og 3,3% í Svíþjóð en fæstir í Antwerpen í Belgíu (1,3%) og Erfurt í Þýskalandi (1,3%). Meðferð við asma fengu hlutfallslega flestir í Wellington á Nýja-Sjálandi (9,8%) og í öðrum rannsóknarsvæðum í Eyjaálfu en fæstir voru í meðferð við asma í Pavía á Ítalíu (1,3%) og Galdakao á Spáni (1,3%) (24). Í Svíþjóð, Bretlandi, Hollandi, Nýja-Sjálandi og Alsír voru yfir 80% þeirra sem fengu greininguna asma í meðferð við asma (24). Í Suður-Evrópu, sérstaklega á Ítalíu, í Frakklandi og á Spáni var þetta hlutfall lægra en 70% og lægst var það í Tartu í Eistlandi (30%). Það hefur sérstaklega verið fjallað um niðurstöður úr fyrri hluta Evrópurannsóknarinnar á Norðurlöndum (26). Þar voru flestir í asmameðferð í Vesturbotni í Svíþjóð (6,2%) en fæstir í Reykjavík (2,4%). Um 80% þeirra sem fengið höfðu asmaköst á síðustu 12 mánuðum voru í meðferð í Vesturbotni en 60% í Reykjavík. Á öðrum rannsóknarsvæðum á Norðurlöndum var þetta hlutfall 70%. Asmalyfjanotkun á Norðurlöndum var líka mest í Svíþjóð (53 DDD/1000 íbúa) en minnst á Íslandi (40 DDD/1000 íbúa). Finnland tók ekki þátt í Evrópurannsókninni Lungu og heilsa og tölur þaðan því ekki inni í þessum upplýsingum.

Niðurstöður úr seinni áfanga: Í seinni áfanga Evrópurannsóknarinnar þurfti að útiloka fimm rannsóknarsetur vegna ófullnægjandi gagna og önnur heltust úr lestinni af öðrum ástæðum. Eftir stóðu 37 rannsóknarsetur í 17 löndum sem luku að einhverjum hluta eða öllu leyti við seinni hluta rannsóknarinnar. Meðalþátttaka í seinni hlutanum var 65% úrtakshópsins (á bilinu 12-90%) og þátttakendur voru um 18.800 (23). Auk þeirra sem valdir voru í seinni hluta könnunarinnar af handahófi komu 2998 einstaklingar með vegna asmaeinkenna (symptomatic group) í útreikningum þar sem það á við. Þar sem spurningalistar í könnuninni voru samdir á ensku fyrir breskar aðstæður var gerð könnun á því hvort samræmi væri í svörum eftir löndum og málsvæðum. Niðurstaða þeirrar könnunar var sú að samræmi væri fullnægjandi milli landa nema á Spáni þar sem fram kom misræmi í svörum varðandi meðferð á asma (27).

Asmi og asmalyfjanotkun: Í töflu III eru niðurstöður frá Íslandi bornar saman við hæstu, mið- og lægstu gildi ýmissa atriða úr seinni áfanga könnunarinnar. Tvö skilmerki þurfti til að vera talinn með asma (stage 2): að lækni hefði einhvern tímann greint asma og að hafa fengið minnst eitt asmaeinkenni á síðastliðnum 12 mánuðum. Til asmaeinkenna töldust: surgur fyrir brjósti, að vakna að nóttu með andþyngsli, mæðiköst að degi til í hvíld, mæðiköst eftir mikla áreynslu og að hafa vaknað með mæðiköst á síðustu 12 mánuðum. Þannig skilgreint var algengi asma hæst á Nýja-Sjálandi og í Ástralíu (11-13%), en

Table III. Variation in the prevalence of respiratory symptoms, respiratory disease, sensitization, bronchial responsiveness, exposure and asthma treatment. Reykjavik in comparison to all centres.

	Reykjavik	All centres	
		Median	Range
Asthma and rhinitis			
Current asthma (stage 1)	3,4	4,5	2,0 - 11,9
Asthma (stage 2)	2,5	5,2	1,2 - 13,0
Nasal allergy and hay fever	17,8	20,9	9,5 - 40,9
Treatment			
Asthma medication	3,4	6,2	1,5 - 16,0
Inhaled bronchodilators	2,5	4,6	0,7 - 12,4
Inhaled anti-inflammatory drugs	1	2,8	0,3 - 8,2
Oral asthma medication	0,5	1,4	0,2 - 6,5
Compliance	78	67	40 - 78
Chronic bronchitis	about 2,0	2,6	0,7 - 9,7
Bronchial responsiveness			
PD ₂₀ <1 mg	7,2	13	3,4 - 27,8
ECRHS slope (mean)	8,34	7,6	6,7 - 8,4
Allergic sensitization			
Mite	9,2	20,3	6,7 - 35,1
Cat	7,5	8,5	2,7 - 14,8
Timothy	11,9	18	8,1 - 34,6
Cladosporium	6,5	2,4	0,3 - 13,6
Any allergen	23,6	33,1	16,2 - 44,5
IgE (geometric mean) kU/L	13,2	35,9	13,2 - 62,2
Exposure			
Male smokers	43	38	17 - 65
Female smokers	36	33	14 - 52
Nonsmokers exposed in the work	18,0	23,8	2,5 - 53,8
Gas stoves	0,9	63,0	0 - 100
Cat ownership	12,5	20,1	3,7 - 68,6
Heredity			
Asthma prevalence in parents	6,9	5,8	3,4 - 10,6

það var einnig hátt á öðrum enskumælandi rannsóknarsvæðum og Montpellier og Bordeaux í Frakklandi (28). Það var lægst í Erfurt í Þýskalandi (1,2%) og á Spáni (1,5-3,0%). Algengi asma var nærri helmingi herra í Noregi og Svíþjóð en á Íslandi.

Notkun asmalyfja var mest í Eyjaálfu (12-16%). Í heildina tekið höfðu 58% þeirra sem tóku asmalyf fengið greininguna asma á sama ári (28). Hlutfallið var hæst í Bretlandi (85%), en litlu lægra í Svíþjóð og Eyjaálfu. Á Íslandi tóku 71% þeirra sem greindir voru með asma á sama ári asmalyf, og 47% í Noregi. Í hópi þeirra sem greindust með asma var einhver notkun bólgueyðandi innöndunarlyfja á rannsóknarárinu mest í Bretlandi (49%) og Nýja-Sjálandi (47%), en minnst var hún í Frakklandi (20%) og á Ítalíu (17%). Hér á landi var notkun bólgueyðandi innöndunarlyfja hjá þeim sem greinst höfðu með asma um 25%. Dagleg notkun þessara lyfja var hins vegar miklu minni. Hún var mest í Nýja-Sjálandi (29%) og Bretlandi (27%) en minnst á Ítalíu (0%) og Bandaríkjunum (5%). Á Ísland var hún um 10% (28). Þegar kom að hómópatíu og jurtalækningum sögðust 16% Þjóðverja og 15% Belga nota þannig meðferð við asma (28). Hjá öðrum þjóðum voru þessar tölur á bilinu 0 (á Íslandi) til 9%. Kannað var hlutfallið milli notkunar bólgueyðandi innöndunar-

lyfja og berkjuvíkkandi lyfja. Berkjuvíkkandi lyf voru alls staðar meira notuð en hlutfallið var hæst í Belgíu (0,66), Hollandi (0,63), Bretlandi (0,61) og Eyjaálfu (0,58-0,59) (28). Það var lægst á Íslandi (0,35). Í Noregi var þetta hlutfall 0,51 og í Svíþjóð 0,43 (28).

Lagt var mat á asmaeinkennin síðustu 12 mánuði með því að spyrja um heimsóknir til lækna, hvort viðkomandi einstaklingur hefði vaknað vegna asma, hvort hann hefði fengið asmakast og hvort hann hefði verið lagður inn á spítala. Einnig voru öndunarpróf þeirra metin (tafla IV). Á Íslandi höfðu 8% asmasjúklinga lægra FEV₁ en 80% af áætluðum normalgildum. Í Bretlandi höfðu 23% asmasjúklinga FEV₁ lægra en 80% af áætluðum gildum. Niðurstöður fyrir aðrar þátttökupjóðir voru á bilinu þar á milli. Í Þýskalandi höfðu 24% asmasjúklinga vaknað vegna andþyngsla og 25% á Íslandi en á Spáni höfðu 52% asmasjúklinga vaknað vegna andþyngsla en gildin fyrir aðrar þátttökupjóðir voru þar á milli. Íslendingar skáru sig ekki

úr hvað varðaði heimsóknir til lækna, fjölda asma-kasta og innlagnir á sjúkrahús (28).

Einnig var könnuð notkun asmalyfja við asma-tengdum einkennum. Eftirfarandi einkenni voru kölluð asmatengd: 1) surgur fyrir brjósti; 2) að vakna upp með andþyngsli; 3) mæðiköst að degi til í hvíld; 4) mæðiköst við erfiði; 5) að hafa vaknað upp með mæðiköst á síðustu 12 mánuðum. Við þessum einkennum fengu flestir meðferð í Ástralíu (29%), Nýja-Sjálandi (27%) og Bretlandi (27%). Hins vegar voru samsvarandi tölur lægstar á Íslandi og Noregi (8%) og á Spáni (9%) (28). Þeir sem höfðu asmatengd einkenni og reyktu voru síður líklegir til að taka lyf en þeir sem höfðu einkennin og reyktu ekki. Í öllum þátttökulöndunum nema á Ítalíu og Íslandi var FEV₁ lægra hjá þeim sem fengu meðferð en hjá hinum sem ekki fengu meðferð (29).

Meðferðarheldni: Könnun var gerð á meðferðarheldni hjá 1771 einstaklingi frá 34 rannsóknarsetrum og 14 löndum sem fengu meðferð vegna asma (30). Þeir sem fengu lyf við asma voru spurðir hvort þeir tækju venjulega öll þau lyf samkvæmt fyrirmælum sem þeim var ætlað að taka. Þeir voru einnig spurðir að því hvort þeir tækju venjulega öll lyfin samkvæmt fyrirmælum sem þeim væri ætlað að taka við versnun á asma. Meðferðarheldnin var best á Íslandi (78%) en lökust í Bandaríkjunum (40%). Miðgildi fyrir könnunina var 67%. Við versnun á asma batnaði þó meðferðarheldnin og var miðgildið þá 72%. Ekki var þó munur á meðferðarheldni eftir því hve slæmur sjúkdómurinn var og ekki var heldur munur á meðferðarheldni eftir kynjum. Eldri einstaklingar sýndu betri meðferðarheldni en þeir sem yngri voru. Neikvætt samband var milli meðferðarheldni og fjölda heimsóknna á bráðamóttöku vegna asma. Aðeins 25% álitu að þeir ættu að taka eins mikið af lyfjum við asma eins og þyrfti til að verða einkennalausir.

Table IV. Doctor consultations and asthma severity in subjects with physician-diagnosed asthma (%).

Country	Seen doctor*	Nocturnal awakenings*	Asthma attacks*	Hospitalizations*	FEV ₁ ** <80% pred.
Iceland	33	25	98	2	8
Norway	25	32	100	0	19
Sweden	37	33	72	4	10
Ireland	49	41	93	8	14
UK	53	44	100	2	23
Germany	50	24	44	3	19
Netherlands	54	42	100	2	16
Belgium	60	45	100	8	17
France	37	43	100	2	16
Spain	37	52	100	7	16
Italy	38	40	77	0	9
USA	32	27	100	2	10
New Zealand	49	45	97	4	15
Australia	48	39	99	1	19

*In the last 12 months. ** Forced expiratory volume in one second.

Table V. BHR (bronchial hyperresponsiveness), specific IgE to four allergens and Total IgE for subjects with BHR data in 15 countries included in the study.

Country	BHR		Specific IgE					Total IgE geom. mean
	"Slope" mean	PD ₂₀ <1.0 mg %	Cat %	HDM %	Grass %	Cladosp. %	Any %	
Iceland	8,35	7,0	7,2	9,0	11,8	6,4	21,5	13,2
Norway	7,72	7,9	7,3	13,2	14,9	1,8	23,9	25,3
Sweden	7,84	9,4	13,7	9,6	17,6	2,2	29,1	23,3
The Netherland	7,58	12,4	8,0	27,1	20,0	4,1	36,1	33,2
Belgium	7,53	12,7	8,6	24,0	15,6	4,1	33,2	29,4
Germany	7,47	13,4	9,6	16,9	23,4	4,4	25,2	30,9
Switzerland	7,97	8,7	14,4	17,7	33,7	7,3	41,1	28,1
France	7,25	17,6	7,9	23,6	16,6	2,4	32,3	50,1
UK	7,23	19,1	8,9	23,4	24,2	2,5	37,5	27,2
Ireland	7,38	16,7	7,6	33,3	15,2	1,9	40,0	46,5
Italy	7,98	9,9	5,3	11,9	17,9	1,1	25,4	44,8
Spain	7,92	11,4	5,1	17,5	11,6	2,3	25,3	34,9
New Zealand	7,04	24,4	9,7	32,0	26,4	2,0	42,3	41,1
Australia	7,01	21,5	9,0	31,3	29,2	2,5	44,8	37,5
USA	7,22	18,2	18,2	19,6	32,7	4,4	42,9	22,7

HDM: house dust mite. Results from Greece not included.

Berkjuauðreitni: Auðreitni í berkjum var mæld á 35 rannsóknarsetrum og hjá 16 þjóðum (31). Við samanburð milli landa kom fram minnst auðreitni á Íslandi, en þátttakendur í Noregi, Sviss, Svíþjóð, Spáni og Ítalíu höfðu einnig litla auðreitni. Auðreitnin var hins vegar mest í Eyjaálfu, Bretlandi og Bandaríkjunum (31) (tafla V).

Ný asmatilfelli eftir árgöngum: Til könnunar á nýjum asmatilfellum eftir árgöngum voru lögð til grundvallar svör úr spurningunum: „Hefur þú nokkurn tímann fengið asma?“ og „Hvað varst þú gamall/gömul í fyrsta skipti sem þú fékkst smakast?“ Þátttakendur voru 17,613 frá 35 rannsóknarsetrum og 15 löndum (32). Nýgengi asma hækkaði eftir því sem fæðingarárinn færðust nær okkur í tíma. Áhættustuðlarnir (OR) voru 1,13 (0,94-1,34), 1,39 (1,17-1,66), 2,01 (1,60-2,51) og 2,33 (1,81-2,98) fyrir tilsvarende árganga 1951-55, 1956-60, 1961-65 og 1966-71 þegar nýgengi asma þessara árganga var borið saman við nýgengi árganganna 1946-50. Aukning varð hjá báðum kynjum og óháð því hvenær asmi byrjaði. Árlegt nýgengi asma var 3,3 á þúsund íbúa fyrir aldurshópinum 0-15 ára og 1,2 á þúsund íbúa í aldurshópnum 16-44 ára (tafla VI). Fyrir Ísland voru þessar tölur 1,9 og 1,0.

Nýgengi asma eftir kyni: Með sömu spurningum var nýgengi asma hjá kynjunum borin saman frá barnæsku og fram að 44 ára aldri (33). Í barnæsku voru minni líkur á því að stúlkur fengju asma en drengir (OR: 0,74 og 0,56 fyrir aldurshópina 0-5 og 6-10). Um kynþroskaaldur voru líkur á asma svipaðar hjá báðum kynjum en eftir það voru meiri líkur til þess að konur fengju asma en karlmenn (OR: 1,38-5,91). Þessi munur á kynjum kom fram hjá öllum þátttökupjóðunum.

Ofnæmissjúkdómar og erfðir: Spurt var um asma, ofnæmi í nefi og exem. Spurningar sem lagðar voru til grundvallar voru: Hefur þú nokkurn tímann fengið asma? Hefurðu haft nokkuð ofnæmi í nefi þar með talið frjókvef? Hefurðu nokkurn tímann haft exem eða einhvers konar húðofnæmi? Einnig var spurt um asma, ofnæmi í nefi og exem hjá systkinum og foreldrum. Þannig var hægt að kanna hvaða áhrif það hafði að eiga foreldra eða systkini með þessa sjúkdóma (34). Ofnæmisasmi (extrinsic asthma) var skilgreindur sem asmi samfara ofnæmissjúkdómum (exem/ofnæmi í húð eða ofnæmi í nefi og frjókvefi). Gögn voru fullnægjandi frá 13.963 einstaklingum frá 30 rannsóknarsetrum og 13 löndum. Í heildina höfðu 6,9% þátttakenda einhvern tímann fengið asma og 6,1% foreldra þeirra. Asmi hjá foreldrum var sterkur áhættuþáttur fyrir asma. Þegar faðir hafði asma voru líkur á astma (OR) 2,9 faldar (á Íslandi 0,6 faldar) og þegar móðir hafði asma voru líkurnar 3,2 faldar (á Íslandi 2,7 faldar). Þegar báðir foreldrar höfðu asma var hættan á astma 7,0 föld. Ef ofnæmisasmi var til staðar hjá öðru foreldri var hættan á ofnæmisasma 4,9 föld.

Table VI. Description by country, yearly incidence of asthma, and prevalence of parental asthma.

Country	Participation rate	n	Yearly incidence of asthma*		Prevalence of parental asthma
			0 - 15	16 - 44	
Australia	41	666	6,7	2,9	19,9
Belgium	68	1118	2,9	0,3	7,8
France	20	2107	5,9	1,8	11,3
Germany	46	1981	1,3	0,9	8,5
Iceland	84	559	1,9	1,0	12,5
Ireland	76	427	2,8	1,0	8,4
Italy	49	890	3,2	1,2	10,2
Netherlands	65	1243	2,2	0,3	9,0
New Zealand	63	1236	6,3	2,0	14,7
Norway	87	834	3,1	1,0	10,5
Spain	70	1940	1,5	0,5	11,1
Sweden	89	1854	3,1	1,2	14,2
Switzerland	72	854	2,7	1,5	10,9
UK	66	1532	4,1	1,7	12,4
USA	45	381	4,7	2,0	12,8
Total	63	17613	3,3	1,2	11,4

Participation rate and prevalence of parents asthma are given as percentages. *Yearly incidence from 0-15 years of age, and from 16-44 years. Age 15 was the median age of asthma onset. Yearly incidence = (number of incident cases/sigma person-year) x 1000.

Table VII. Odds ratios for asthma in occupations with excess asthma risk >30%.

Occupation	n	Odds ratios (95% CI)*	
		Bronchial hyper responsiveness and asthma symptoms or asthamedication	Asthma symptoms or medication
Farmers	71	2,62 (1,29-5,35)	1,73 (1,00-3,01)
Other painters	65	2,34 (1,04-5,28)	1,44 (0,80-2,59)
Plastics	34	2,20 (0,59-8,29)	1,96 (0,87-4,40)
Cleaners**	443	1,97 (1,33-2,92)	1,82 (1,44-2,30)
Spray painters	56	1,96 (0,72-5,34)	2,83 (1,53-5,24)
Agricultural	181	1,79 (1,02-3,16)	1,41 (0,98-2,02)
Other non-metal, non-electrical	189	1,65 (0,82-3,31)	1,30 (0,88-1,92)
Textiles	212	1,59 (0,94-2,68)	1,13 (0,79-1,61)
Glass, ceramics	36	1,38 (0,31-6,13)	1,02 (0,38-2,71)
Chemicals	75	1,33 (0,46-3,38)	0,98 (0,51-1,89)
Construction and minnig	285	1,31 (0,78-2,20)	1,28 (0,94-1,76)
Welders	100	1,26 (0,56-2,83)	1,30 (0,80-2,11)
Housewives	845	1,23 (0,89-1,70)	1,34 (1,11-1,62)
Bakers	65	1,12 (0,43-2,90)	1,32 (0,71-2,43)
Metal-making	139	1,10 (0,49-2,45)	1,65 (1,10-2,47)
Other food	143	1,06 (0,47-2,36)	1,47 (0,99-2,20)
Professional, clerical, administrative***	8878	1,00	1,00

*Adjusted for age, sex, smoking status, and study centre. **(Cleaners, caretakers, window-cleaners, chimney and road sweepers). ***Reference group (35)

Atvinna og asmi: Spurt var um atvinnusögu þátttakenda og könnuð tengsl atvinnu og asma. Í þessari athugun voru þátttakendur 15.637 frá 26 rannsóknarsetrum og 12 löndum (35). Asmi var skilgreindur út frá svörum í spurningalistum, notkun asmalyfja og útkomu á metakólínprófi. Niðurstaðan var sú að bændur væru í mestri hættu að fá asma, þá málárar og þar næst starfsmenn í plastiðnaði og fólk við hreinsunarstörf (tafla VII). Áhætta hreinsunarstarfsmanna var könnuð eftir löndum og var hún hæst á Íslandi (OR: 4,50) en aðeins tíu einstaklingar voru taldir hér til þessara starfsgreina. Næst mest var áhætta meðal hreinsunarstarfsmanna á Írlandi (OR: 2,75). Atvinna

Table VIII. Prevalence of current smokers and past smokers by sex and country in people attending the European Community Respiratory Health Survey.

Country	Current smokers %		Past smokers %	
	Males	Females	Males	Females
Belgium	40,5 (36,1 - 45,0)	31,5 (27,9 - 35,3)	18,7 (15,4 - 22,5)	24,0 (20,7 - 27,5)
Denmark	40,8 (32,9 - 49,0)	41,6 (34,7 - 48,7)	18,4 (12,6 - 25,5)	12,4 (8,2 - 17,7)
Germany	47,8 (44,7 - 50,9)	39,7 (36,6 - 42,9)	22,8 (20,2 - 25,5)	22,5 (19,9 - 25,3)
Spain	58,6 (55,3 - 61,7)	44,3 (41,2 - 47,4)	14,1 (12,0 - 16,5)	14,5 (12,4 - 16,9)
France	38,3 (35,3 - 41,3)	32,0 (29,2 - 34,9)	24,6 (22,1 - 27,4)	24,1 (21,6 - 26,8)
Ireland	44,2 (37,3 - 51,2)	46,5 (39,5 - 53,7)	18,4 (13,4 - 24,4)	13,9 (9,4 - 19,4)
Italy	42,8 (38,1 - 47,6)	30,1 (25,8 - 34,6)	20,0 (16,4 - 24,1)	18,6 (15,0 - 22,5)
The Netherlands	44,3 (40,4 - 48,2)	39,1 (35,4 - 42,9)	20,0 (17,0 - 23,3)	23,1 (19,9 - 26,4)
UK	28,3 (24,3 - 32,5)	25,9 (22,5 - 29,5)	24,6 (20,8 - 28,6)	18,4 (15,5 - 21,6)
Iceland	42,0 (36,1 - 48,1)	38,3 (32,7 - 44,1)	25,2 (20,2 - 30,8)	20,3 (15,9 - 25,4)
Norway	46,1 (41,6 - 50,7)	43,3 (38,8 - 47,9)	13,5 (10,6 - 16,8)	17,2 (13,9 - 20,8)
Sweden	26,2 (23,3 - 29,2)	31,0 (28,1 - 34,1)	23,6 (20,9 - 26,6)	21,7 (19,1 - 24,5)
Switzerland	41,2 (36,5 - 46,1)	40,2 (35,5 - 45,1)	19,2 (15,5 - 23,3)	17,3 (13,8 - 21,3)
New Zealand	21,8 (18,4 - 25,6)	23,7 (20,4 - 27,4)	24,3 (20,7 - 28,1)	24,2 (20,9 - 27,9)
USA	23,5 (18,1 - 29,7)	17,8 (13,8 - 22,3)	19,9 (14,9 - 25,8)	21,7 (17,4 - 26,5)
Australia	26,8 (22,0 - 32,0)	22,3 (18,0 - 27,0)	25,2 (20,6 - 30,4)	27,7 (23,1 - 32,8)

Data presented as prevalence rates (%) with 95% confidence interval in parentheses.

var metin orsakandi þáttur fyrir asma hjá 6,9% asma-sjúklinga þegar asmi var skilgreindur eingöngu út frá svörum í spurningalista, en 9,9% ef niðurstöðum úr metakólínprófum var bætt inn í skilgreininguna. Hættan á atvinnuasma var heldur meiri hjá konum en körlum. Ísland var, ásamt Þýskalandi og Bandaríkjunum, með meira en 10% asmatilfella tengd atvinnu.

Bráðaofnæmi og IgE: Bráðaofnæmi var borið saman á 37 rannsóknarsetrum og hjá 16 þjóðum (36). Á Íslandi voru jákvæð IgE mótefni fyrir *D. pteronyssinus*, köttum og vallarfoxgrasi vel undir miðgildi. Hins vegar mældust jákvæð IgE mótefni fyrir *Cladosporium* næst hæst á Íslandi (6,4%) (tafla V). Áður hefur verið greint frá niðurstöðum úr húðprófum íslensku þátttakendanna (37). Nokkuð herra hlutfall þátttakenda hafði jákvæð IgE mótefni fyrir grösom, rykmaurum og birki en jákvæð húðpróf. Mestu munandi þó á *Cladosporium* því 1,1% höfðu jákvæð húðpróf fyrir því. Svo virðist sem viðmiðin fyrir jákvæð IgE mótefni ($\geq 0,35$ kU/L) og jákvæð húðpróf (≥ 3 mm) séu ekki alveg sambærileg og kemur til greina að miða jákvæð húðpróf við minni húðsvaranir en hér er gert. Sá mikli munur sem er á niðurstöðum húðprófa og sértækra IgE mótefna fyrir *Cladosporium* á Íslandi er þó ekki þess vegna og hefur hann ekki verið skýrður.

Tíðni ofnæmis, mælt með sértækum IgE mótefnum, var mest í Ástralíu en önnur enskumælandi lönd og Sviss voru með algengi ofnæmis yfir 40%. Ofnæmi var minnst á Íslandi (23,6%) og þar næst í Grikklandi, Noregi og Ítalíu þar sem ofnæmi kemur fyrir hjá færri en 30% þátttakenda.

Þegar einstakir ofnæmisvakar eru skoðaðir í rannsóknarþýðinu í heild sinni var ofnæmi algengast fyrir rykmaurum; þeir voru í efsta sæti hjá 15 rannsóknarsetrum, kettir hjá átta setrum, grasfrjó hjá átta setrum, *Cladosporium* hjá tveimur og kettir og rykmaurar jafn algengir hjá einu rannsóknarsetri (36).

Við mælingu á heildarmagni IgE í sermi (total IgE, geometric mean) mældust hæstu meðalgildi í Grikklandi, Frakklandi, Írlandi og Ítalíu (>50 kU/L). Langlægsta meðalgildi mældist á Íslandi (13,2 kU/L) en næst lægst í Svíþjóð og þar næst Bandaríkjunum og Noregi (36) (tafla V). IgE gildin voru hærri í yngri aldurshópum en hjá þeim eldri og karlar voru með hærri gildi en konur. Tölfræðilegt samband fannst ekki milli heildarmagns IgE og ofnæmis (36), en hins vegar voru tölfræðileg tengsl milli IgE og auðreitni í berkjum (39).

Samanburður á sértækum IgE mælingum og húðprófum í Reykjavík og Uppsölum sýndu verulegan mun á milli borganna því 23,6% voru með sértæk IgE mótefni af einhverju tagi á Íslandi og 32,3% í Uppsölum. Önnur aðferð við að meta algengi ofnæmis er að skoða niðurstöður úr húðprófum, en 20,5% voru með jákvæð húðpróf á Íslandi og 34,2% í Uppsölum (38).

Auðreitni í berkjum og ofnæmi: Könnuð voru áhrif ofnæmis á útkomu auðreitnimælinga. Niðurstöður voru nýtanlegar frá 34 rannsóknarsetrum og 15 löndum og 11.215 einstaklingum sem bæði höfðu farið í blóðprufur fyrir sértækum IgE mótefnum og metakólínpróf (tafla V) (39). Auðreitni var yfir meðallagi hjá þeim sem höfðu ofnæmi fyrir köttum ($p=0,023$), rykmaurum ($p<0,001$) og grasi ($p=0,018$), en auðreitni var ekki aukin hjá þeim sem höfðu ofnæmi fyrir *Cladosporium*. Þeir sem voru með ofnæmi fyrir tveimur ofnæmisvökum höfðu meiri auðreitni en þeir sem einungis höfðu ofnæmi fyrir einum ofnæmisvaka og þeir sem höfðu ofnæmi fyrir þremur ofnæmisvökum höfðu meiri auðreitni en þeir sem höfðu ofnæmi fyrir tveimur.

Reykingar: Fyrir þátttakendur voru lagðar ítarlegar spurningar um reykningavenjur og því var hægt að bera saman reykningavenjur þátttökubjóðanna (tafla VIII) (40). Meðal karla voru reykningamenn (current

smokers) flestir á Spáni (58,6%) en Íslendingar voru um miðjan hóp (42,0%). Minnstar voru reykingar á Nýja-Sjálandi (21,8%), en bandarískir karlmenn reyktu litlu meira. Í hópi kvenna var mest reykt á Írlandi (46,5%), en Íslendingar voru þar einnig um miðjan hóp (38,3%), en konur í Bandaríkjunum reyktu minnst (17,8%). Þátttakendur voru sagðir með langvinna berkjubólgu ef þeir höfðu hósta og uppgang á veturna flesta daga að minnsta kosti þrjá mánuði á ári. Þótt hér sé um að ræða fólk á besta aldri voru 2,6% með langvinna berkjubólgu. Flestir voru með þennan sjúkdóm í Albacete á Spáni (9,7%), en fæstir í Geleen í Hollandi (0,7%). Ísland var með heldur lægri algengistölur en Noregur og Svíþjóð (um 2%), en Danmörk var í efri kantinum (um 4%). Reykingar voru aðal áhættuþáttur fyrir langvinna berkjubólgu og áhætta jókst í takt við vaxandi fjölda pakkaára (OR: 3,51 eftir 1-14 pakkaár og 17,32 við 45 pakkaár eða meiri reykingar) (40).

Þegar skoðað var samband milli atvinnu og langvinnrar berkjubólgu var augin hættu á langvinnri berkjubólgu í iðnaði tengdum landbúnaði, vefnaði, pappírsmiðnaði, trjávrúmiðnaði, efnaiðnaði og matvælaíðnaði (41). Tengsl berkjubólgu við atvinnu var meira áberandi hjá þeim sem reyktu.

Sérstök könnun var gerð á sambandi reykinga við ofnæmi og heildarmagn IgE (42). Gögn voru aðgengileg frá 13.002 einstaklingum frá 34 rannsóknarsetrum og 14 löndum þar sem þeir sem aldrei höfðu reykt mynduðu samanburðarhópinn. Reykingamenn höfðu oftast ofnæmi fyrir rykmaurum (OR: 1,13), en sjaldnar ofnæmi fyrir grasfrjóum (OR: 0,76) og köttum (OR: 0,69). Heildarmagn IgE (Total IgE geometric mean) var herra hjá reykingamönnum.

Þegar könnunin var takmörkuð við rannsóknarsetur í Bretlandi var niðurstaðan hin sama, að þeir sem reyktu höfðu oftast ofnæmi fyrir rykmaurum en sjaldnar grasofnæmi og kattaofnæmi. Þeir sem reyktu höfðu líka heldur hærri IgE gildi en þeir sem hættir voru að reykja eða höfðu aldrei reykt (43). Í Uppsölum og Reykjavík var grasofnæmi einnig sjaldnar til staðar hjá þeim sem reyktu, en þegar allir ofnæmisvakar voru lagðir saman í þessum borgum var enginn munur á reykingamönnum og þeim sem ekki reyktu (38).

Þá voru einnig könnuð áhrif óbeinna reykinga á einkenni frá öndunarfærum, auðreitni, öndunarstarfsemi og IgE gildi. Gögn frá 7882 einstaklingum sem ekki reyktu voru skoðuð. Þeir voru frá 36 rannsóknarsetrum og 16 löndum (44). Spurt var hvort viðkomandi hefði verið útsettur fyrir tóbaksreyk síðustu 12 mánuði; hvort reykt væri á heimilinu; hvort reglulega væri reykt á vinnustaðnum og hvað hann væri útsettur margar klukkustundir fyrir reykingum annarra á sólarhring. Afar misjafnt var hversu margir voru útsettir fyrir tóbaksreyk á vinnustað. Það var algengast á Galdakao á Spáni (53,8%), en það var einnig algengt á öðrum stöðum á Spáni, Ítalíu, Hollandi og

Belgíu. Á hinn bóginn var það sjaldgæft í Uppsölum (2,5%), en einnig mjög sjaldgæft á öðrum stöðum í Svíþjóð, Nýja-Sjálandi og Bandaríkjunum. Reykjavík (18,0%) og Bergen (19,1%) voru einnig fyrir neðan meðaltal hvað þetta varðaði. Óbeinar reykingar áttu þátt í andþyngslum að nóttu til (OR: 1,28), mæði að nóttu til (OR: 1,30), mæði eftir áreynslu (OR: 1,25) og auðreitni (-0,18). Marktæk tengsl voru einnig milli óbeinna reykinga á vinnustað og öndunarfæraeinkenna og asma (OR: 1,9). Óbeinar reykingar höfðu hins vegar ekki áhrif á IgE gildi (44).

Notkun á gasi við eldamennsku: Kannað var samband öndunarfæraeinkenna, fráblástursgilda og notkunar á gasi við eldamennsku (45). Til úrvinnslunnar voru notuð gögn frá 5561 karli og 6029 konum frá 23 rannsóknarsetrum í 11 löndum. Gögn frá Íslandi voru ekki notuð í þessari könnun þar sem aðeins 0,9% þátttakenda á Íslandi elduðu við gas. Ekki fannst marktækt samband milli notkunar á gasi og einkenna frá öndunarfærum hjá körlum en hjá konum fannst lakari lungnastarfsemi (FEV₁ og FEV₁/FVC) og aukin tíðni á surg síðustu 12 mánuði hjá þeim sem notuðu gas við eldamennsku (OR: 1,2).

Umhverfi og ofnæmi: Gerð var könnun á því hvort kettir á heimilum í æsku hefði áhrif á algengi ofnæmis á fullorðinsaldri (46). Efniviður kom frá 35 rannsóknarsetrum og 16 þjóðum og var blóð dregið í sértæk IgE mótetni fyrir köttum frá 13.509 einstaklingum. Þegar öll rannsóknarsetrin lögðu saman höfðu 9% kattaofnæmi (7,5% á Íslandi). Þeir sem höfðu ketti á heimili í æsku fengu síður ofnæmi fyrir köttum á fullorðinsárum; einkum og sér í lagi ef þeir höfðu ættarsögu um ofnæmi (OR: 0,68). Sumir höfðu mótetni fyrir köttum án þess að hafa nokkur einkenni um það. Þeir komu hlutfallslega fleiri frá heimilum þar sem kettir voru fyrir (OR: 1,57). Hins vegar fannst jákvætt samband milli fjölda katta í samfélaginu og ofnæmis fyrir köttum. Það fannst einnig jákvætt samband milli fjölda katta í samfélaginu og fjölda þeirra sem voru með asma eða önnur einkenni frá öndunarfærum og fengu meðferð við asma. Mest var um ketti í Hawkes Bay á Nýja-Sjálandi þar sem 68,6% heimila voru með ketti, en fæstir höfðu ketti í Huelva á Spáni (3,7%). Kettir voru á heimilum 12,5% þátttakenda á Íslandi. Kattahald var minna á Spáni, Írlandi og Erfurt í Þýskalandi en í Reykjavík, en það var afar útbreitt (>30%) á Nýja-Sjálandi, í Bandaríkjunum, Ástralíu og Ipswich og Norwich í Bretlandi.

Í annarri rannsókn voru könnuð áhrif umhverfis á uppvaxtarárum á útbreiðslu ofnæmis á fullorðinsaldri (47). Í þessari rannsókn tóku 13.932 einstaklingar þátt frá 36 rannsóknarsetrum og 17 löndum. Helstu niðurstöður sýndu að algengi ofnæmis var í öfugu sambandi við fjölskyldustærð (OR: 0,93); þar voru áhrif bræðra meiri en áhrif systra. Að deila svefnherbergi með öðrum í æsku minnkaði líkur á ofnæmi. Þess gætti þó ekki ef leiðrétt var fyrir fjöl-

skyldustærðinni. Áhrifin af fjölda systkina og samnýtingu svefnherbergja komu aðeins fram hjá þeim sem ekki áttu foreldra með ofnæmi. Hundar á heimilum í æsku drógu úr líkum á ofnæmi (OR: 0,85). Þetta átti einnig við um ketti og önnur gæludýr, en marktækni þeirra áhrifa hvarf þegar leiðrétt hafði verið fyrir áhrifum af hundum. Meðal þátta sem ekki höfðu áhrif á útbreiðslu ofnæmis var dagvistun í æsku, saga um alvarlegar öndunarfærasykingar fyrstu fimm æviárin og reykingar foreldra.

Með þessar niðurstöður í huga vaknar sú spurning hvort það hafi áhrif á ofnæmi að alast upp í sveit. Til að leita svara við því var farið í gögn 6251 einstaklings úr Evrópukönnunin Lungu og heilsa í Svíþjóð, Belgíu, Hollandi, Frakklandi og Nýja-Sjálandi (48). Fæstir þátttakenda komu úr sveit í Antwerpen (2%) en flestir í Umeå (30%). Leiðrétt var fyrir þeim atriðum sem gátu haft villandi áhrif á niðurstöðurnar, svo sem dýrahaldi í æsku, fjölda systkina og ofnæmi hjá foreldrum. Að alast upp við búskap minnkaði hættuna á ofnæmi á fullorðinsárum (OR: 0,76). Þetta var sérstaklega greinilegt varðandi ofnæmi fyrir köttum (OR: 0,63) og grasfrjóum (OR: 0,68).

Innflytjendur: En skyldi það skipta máli hvort maður elst upp á öðru menningarsvæði en foreldrarnir þegar asmi, auðreitni og ofnæmi er annars vegar? Í Evrópukönnuninni var spurt um fæðingarland þátttakenda og ef það var annað en það land sem hann bjó í þegar könnunin var gerð var litið á hann sem innflytjanda. Samtals voru 1678 (8,6%) innflytjendur í seinni áfanga könnunarinnar. Asmi var algengari meðal innflytjenda (OR: 1,21) en auðreitni og ofnæmi var jafn algengt meðal innflytjenda og þeirra sem fæddir voru í rannsóknarlandinu (49).

Samspil bólgu í nefi og asma: Í stóru úrtaki eins og Evrópukönnuninni eru góðir möguleikar á að kanna samspil sjúkdóma. Því var athugað hvort einhver tengsl væru milli asma og þrálátrar bólgu í nefi (perennial rhinitis) (50). Gögn voru athuguð frá 34 rannsóknarsetrum. Þeir töldust hafa þrálátar bólgur í nefi sem svöruðu játandi spurningunum: „Hefur þú ofnæmi í nefi, þar með talið frjókvef?“ og „Þegar þú ert nálægt dýrum, svo sem köttum, hundum eða hestum og þegar þú notar fiðurkotta eða fiðursængur eða ert innan um húsrök, færðu þá nefrennsli, hnerra eða nefstíflur?“ Þeir sem svöruðu þessum spurningum

játandi voru 1412 en 5198 svöruðu báðum spurningunum neitandi. Þeir mynduðu viðmiðunarhóp. Í báðum hópunum var vitað um asma, ofnæmi, auðreitni og hvort asmi væri í ættum. Sterk tengsl voru milli asma og þrálátrar bólgu í nefi hjá þeim sem höfðu ofnæmi (OR: 8,1) og enn sterkari tengsl hjá þeim sem ekki höfðu ofnæmi (OR: 11,6). Tengslin milli asma og þrálátrar bólgu í nefi voru ennþá sterkari þegar samburðurinn var einskorðaður við þá sem ekki höfðu ofnæmi en voru með IgE \leq 80 kU/L (OR: 13,3). Þeir sem ekki höfðu asma en voru með þrálátar bólgu í nefi mældust oftast með auðreitni en þeir sem ekki höfðu bólgur í nefi (OR: 1,7). Þessar niðurstöður benda til þess að bólgu í nefi sé sjálfstæður áhættuþáttur fyrir asma (50).

Mataræði, sjúkdómar og þyngdarstuðlar: Nokkrar spurningar fjölluðu um mataræði þátttakenda og hvort þeim yrði illt af að borða einhverja sérstaka fæðu. Einnig var spurt um einkenni sem þeir tengdu ákveðinni fæðu. Unnið var úr niðurstöðum þessara gagna frá 17.280 einstaklingum í 15 löndum (51). Áður hefur verið birt grein um þetta efni úr íslenska efniviðnum (52). Þeir sem svöruðu játandi spurningunni: „Hefurðu nokkurn tímann veikst eða orðið illt af að borða einhverja sérstaka fæðu eða mat?“ voru 19% (22,2% á Íslandi) og þeir sem svöruðu játandi spurningunni: „Hefurðu næstum alltaf veikst með sama hætti eða orðið illt á sama hátt af að borða þessa sérstöku fæðu?“ voru 12,2% (15,0% á Íslandi). Jákvæðar svartölur fyrir þessa spurningu voru hestar í Ástralíu (19,1%) en lægst frá Spáni (4,6%). Súkkulaði var oftast nefnt sem orsök einkenna, þá epli og heslihnetur, jarðarber og mjólk. Á Íslandi voru ávextir í fyrsta sæti, þá kjötvörur, fita og mjólkurvörur.

Spurt var sérstaklega hvort matur ylli eftirtöldum einkennum: Útbrotum og kláða, niðurgangi eða uppköstum, nefrennsli eða nefstíflu, slæmum höfuðverk eða mæði. Algengustu einkennum voru frá húð, meltingarvegi og höfuðverkur. Í töflu IX eru borin saman einkenni af mat hjá löndunum 15 í Evrópurannsókninni og hjá þátttakendum á Reykjavíkursvæðinu. Um 60% á Reykjavíkursvæðinu og 41% í Evrópurannsókninni gátu ekki flokkað óþægindi sín undir einhver áður talinna einkenna. Þeim hætti frekar til að fá fæðutengd óþægindi sem höfðu ofnæmi, asma einhvern tímann á ævinni, surg síðustu 12 mánuði, svo og þeir

Table IX. Reported symptoms that occur nearly every time following eating particular food(s).

Symptom type	n (percentage of responses) in ECHRHS study	n (percentage of responses) in Reykjavík	Most commonly reported food items responsible for symptoms in the ECHRHS study (percentage of responses)
Rash/itchy skin	800 (37,0)	17 (20,0)	Strawberries (10,1), apple (7,0), hazelnut (6,7)
Diarrhoea/vomiting	797 (36,9)	32 (37,6)	Milk (6,9), oyster (6,0), chocolate (4,2)
Runny/stuffy nose	207 (9,6)	4 (4,7)	Apple (9,2), hazelnuts (8,4), milk (6,9)
Severe headaches	326 (15,1)	11 (12,9)	Chocolate (10,7), hard cheese (4,3), milk (4,1)
Breathlessness	217 (10,0)	6 (7,0)	Hazelnuts (12,8), apple (7,0), peach (4,3)
Other	878 (40,6)	52 (61,1)	Apple (7,0), hazelnuts (6,8), milk (4,7)

sem notuðu asmalyf síðustu 12 mánuði fyrir rannsóknina. Á Íslandi fengu konur oftast fæðutengd einkenni en karlar (OR:1,72) og það var einnig í Noregi (OR: 2,00), Svíþjóð (OR: 1,98) og Þýskalandi (OR: 1,76). Á Spáni fengu færri konur en karlar einkenni af mat. Þeir sem sögðust fá mæði tengda ákveðinni fæðu höfðu oftast en hitt asma, ofnæmi eða auðreitni.

Á Íslandi voru þátttakendur látnir svara nokkrum spurningum um mífreni, ofsakláða, ofsabjúg og lyfjaofnæmi sem ekki voru lagðar fyrir þátttakendur í öðrum löndum. Við athugun á svörum við þessum spurningum kom fram sterk fylgni þessara sjúkdóma við einkenni tengd einhverjum fæðutegundum (52).

Hæð og vigt var meðal þeirra atriða sem skráð voru í Evrópurannsókninni. Meðalhæð íslenskra karlanna var 181 cm, en karlmenn voru hæstir í Groningen í Hollandi, 182 cm, og lægstir í Huelva á Spáni, 171 cm. Konur á Íslandi voru að meðaltali 167 cm, en þær voru hæstar í Groningen, 168 cm, og lægstar í Galdakao, Ovieda og Huelva á Spáni, 159 cm (53). Þyngdarstuðull (mean bodymass index (kg/m²)) var einnig reiknaður út fyrir hverja þátttökupjóð. Þyngdarstuðull Íslendinga var 24,0 sem var sá sami og meðaltal allra þátttökupjóðanna. Hæstur var þyngdarstuðullinn í Bandaríkjunum (26,5) en lægstur í Frakklandi (22,8) (51).

Þátttakendum var einnig skipt upp í hópa eftir þyngdarstuðlum (<20, 20 - <25, 25 - <30, ≥30) (54). Á Íslandi voru 6,9% karla og 4,9% kvenna með þyngdarstuðul ≥30. Íslendingar voru í tíunda sæti af 16 þjóðum neðan frá hvað þessar tölur varðar en Frakkar voru neðstir með 2,6% karla og 3,6% kvenna. Efstir á listanum voru Bandaríkjamenn en 16,1% karla og 23,3% kvenna höfðu þyngdarstuðul ≥30.

Kannað var samband líkamsþyngdar og öndunar-færaeinkenna. Þeir sem höfðu þyngdarstuðul ≥30 voru í aukinni hættu að fá surg eða mæði (OR fyrir karla 1,85 og fyrir konur 2,03) (54). Svipað samband kom fram milli þyngdar og annarra einkenna sem bentu til asma. Hins vegar fannst ekki samband milli líkamsþyngdar og ofnæmiseinkenna í nefi né líkamsþyngdar og sértækra IgE mótefna fyrir rykmaurum, köttum og grösom. Það fannst heldur ekki samband milli líkamsþyngdar og heildarmagn IgE í sermi (54).

Svefnrannsóknir í Evrópurannsókninni: Í seinni áfanganum voru þátttakendur í Reykjavík, Uppsölum, Gautaborg og Antwerpen beðnir að svara spurningum um svefngæði og svefnháð einkenni, en þessar spurningar höfðu áður verið notaðar í rannsóknum í Reykjavík og Uppsölum (55, 56). Spurningum um svefntruflanir svöruðu 2202 einstaklingar og þátttakendur í Reykjavík og Svíþjóð svöruðu einnig spurningum um svefnvenjur og svefnlengd (57). Langvinnir erfiðleikar að sofa sem vöruðu í meira en þrjár vikur komu fyrir hjá 6-9%, þá áttu 5-6% í erfiðleikum með svefn í morgunsárið. Um 0,9-1,1% vöknúðu á nóttunni og 0,9-6,8% nefndu að þeir fengu mar-

traðir. Þessar tölur voru marktækt lægri fyrir Reykjavík en hin rannsóknarsetrin. Notkun svefnlyfja var minnst í Uppsölum (0,4%), en hún var mest í Antwerpen (2,0%). Í Reykjavík notuðu 1,7% svefnlyf.

Einnig var kannað í sama úrtaki frá Svíþjóð, Reykjavík og Antwerpen hvort asmi hefði áhrif á svefntruflanir og dagsyfju (58). Í hópnum voru 267 einstaklingar með einkenni um asma sem greindir höfðu verið af lækni. Erfiðleikar með að sofa og erfiðleikar með að sofa í morgunsárið voru helmingi algengari meðal asmaþjúklinga en annarra þátttakenda og dagsyfja var 50% algengari meðal þeirra sem greinst höfðu með asma. Í tengslum við asma var reiknuð áhætta (OR) fyrir erfiðleika með að sofa (1,8), erfiðleika með að sofa í morgunsárið (2,0), dagsyfju (1,6), hrotur (1,7) og öndunarhlé í svefni (3,7). Af þeim sem greindust með asma sögðust 71% hafa ofnæmi í nefi og reyndist það óháður áhættuþáttur fyrir svefntruflanir.

Einnig var kannað samband bakflæðiseinkenna og einkenna frá öndunarfærum (59). Bakflæðiseinkenni voru skilgreind sem brjóstsvíði eða nábitur einu sinni eða oftast á viku eftir að gengið var til hvílu á kvöldin og gengust 101 (4,6%) þátttakenda við þessum einkennum. Þeir sem höfðu bakflæði voru þyngri en samanburðarhópurinn og var sá munur marktækur. Þeir höfðu líka oftast ofnæmiseinkenni frá nefi, hrotu oftast, svitnuðu oftast í svefni, fengu öndunarhlé í svefni og martraðir oftast en samanburðarhópurinn. Einkenni frá öndunarfærum voru borin saman hjá þeim sem höfðu bakflæði og samanburðarhópnum og hafði bakflæðihópurinn oftast surg, hvíldarmæði, mæði við áreynslu, næturæði, hósta og uppgang. Áhættustuðullinn (OR) fyrir þessi einkenni var á bilinu 1,7-3,0. Áhættustuðull fyrir asma var 2,2 (p<0,05) í bakflæðihópnum.

Umræða

Í fyrri áfanga rannsóknarinnar var þátttaka góð hjá flestum rannsóknarsetrum en lægst 54%. Í seinni áfanga var þátttaka lakari hjá nokkrum rannsóknarsetrum. Má þar nefna Sevilla og Huelva á Spáni, þátttökusetrin á Ítalíu, Cambridge í Englandi, Apenu í Grikklandi og Hawkes Bay á Nýja-Sjálandi. Þátttökuhlutfallið var gott á Íslandi (77% fyrir svörun spurningalistans í seinni áfanga) sem og á hinum Norðurlöndunum. Samanburður á niðurstöðum frá Íslandi við meðaltal alls rannsóknarþýðisins er því vel marktækur þótt niðurstöður frá einstaka rannsóknarþýðum kunnist að vera ómarktækar vegna lítillar þátttöku.

Skoða má niðurstöður Evrópurannsóknarinnar út frá tveimur sjónarhólum; annars vegar sem hnattrænar niðurstöður í þjóðfélögum sem flest eru með þeim best stæðu í heiminum og hins vegar út frá stöðu Íslands í samanburði við aðrar þátttökupjóðir. Rann-

sóknin leiðir í ljós mikinn mismun milli þjóða á algengi einkenna frá öndunarferum, asma, ofnæmis og auðreitni í berkjum. Þannig var áttfaldur munur á surg, sexfaldur munur á asma (stage 1), meira en tífaldur munur á lækisgreindum asma (stage 2) og fjórfaldur munur á ofnæmiseinkennum í nefi. Öll enskumælandi löndin skáru sig úr með háar tölur fyrir öndunarferasjúkdóma, en Ísland, hluti Spánar, Þýskaland, Ítalía, Alsír og Indland voru á neðri hluta skalans. Áttfaldur munur mældist á auðreitni þar sem hún var mest og þar sem hún var minnst og gott samræmi var milli auðreitni og einkenna í öndunarferum (31).

Gott samræmi var einnig milli ofnæmis og einkenna frá öndunarferum og enn röðuðust enskumælandi löndin í efstu sætin þegar um ofnæmi var að ræða, með þeirri undantekningu þó að Sviss kom í öðru sæti eftir Ástralíu, en aftur kom Ísland í neðsta sæti. Þessar niðurstöður hafa verið bornar saman við niðurstöður úr afar umfangsmikilli fjölþjóðlegri rannsókn sem nefnd er ISAAC-rannsóknin á börnum 13-14 ára (60). Algengistölur voru að jafnaði lægri í Evrópurannsókninni en í ISAAC-rannsókninni þótt gott samræmi sé í niðurstöðum hjá einstaka þjóðum. Niðurstöður úr ISAAC-rannsókninni fyrir Ísland liggja enn ekki fyrir.

Á þeim tíma sem gagnasöfnun rannsóknarinnar fór fram var almennt viðurkennt að smi væri bólgusjúkdómur sem meðhöndla bæri með bólgueyðandi sterum (61). Það er því umhugsunarefni hve lágt hlutfall þeirra sem greindir voru með asma á rannsóknarárinu notuðu bólgueyðandi lyf daglega. Það náði hvergi þriðjungi sjúklinganna og á Íslandi voru það aðeins 10%. Við samanburð á stöðu íslenskra asmasjúklinga og sjúklinga annarra þátttökuþjóða kann að virðast sem íslenskir asmasjúklingar séu bæði lítið og illa meðhöndlaðir. En þá ber að hafa í huga að einkenni íslenskra sjúklinga eru minni en annarra sjúklinga ef mið er tekið af blástursgildum og nætureinkennum. Það er því ekki bara minna um asma á Íslandi miðað við sambærilegar þjóðir heldur eru einkenni þeirra sem þennan sjúkdóm hafa vægari hér en almennt gerist. Það kemur einnig fram að meðferðarheldni er meiri á Íslandi en annars staðar sem kann að þýða það að val á meðferð sé betri hér á landi og að íslenskir sjúklingar séu vel upplýstir.

Því hefur stundum verið haldið fram þegar yfirvöldum eða einstaklingum blöskrar það fjármagn sem varið er til lyfjakaupa að læknar ofnoti lyf. En hvernig stöndum við Íslendingar í samanburði við aðrar þjóðir Evrópurannsóknarinnar varðandi meðferð á asmatengdum einkennum? Við erum þar í lægsta sæti ásamt Norðmönnum með aðeins 8% einstaklinga í meðferð. Þetta vekur upp spurningar um það hvort einhverjir fari á mis við meðferð sem ættu að fá hana, en við því höfum við ekkert svar.

Evrópurannsóknin sýnir að smi er sífellt að aukast í þjóðfélögum með vestrænan lífsstíl og hefur

stefnan í þá átt verið stöðug frá seinni helmingi síðustu aldar. Þannig hefur nýgengi asma meira en tvöfaldað á árabílinu 1950-1971 og er þróunin á Íslandi ekki frábrugðin (32). Á fyrstu aldursárunum eru minni líkur á því að stúlkur fái asma en drengir, þetta jafnast út um kynþroskaaldur, en um miðbik ævinnar fá fleiri konur en karlar asma. Þetta er í samræmi við eldri niðurstöður (62, 63). Hafa ber í huga að hér er um afturvirka könnun að ræða þar sem gera má ráð fyrir meiri skekkjum í niðurstöðum þegar lengra líður frá því atviki sem spurt er um. Á fyrri hluta þess tímabils sem þátttakendur rannsóknarinnar eru fæddir á var sú skoðun ríkjandi meðal lækna á Íslandi að smi væri mjög sjaldgæfur hjá börnum og þar af leiðandi kann hann að hafa verið vangreindur sem í hinu íslenska tilfelli myndi ýkja þann mun sem er á fyrri hluta og seinni hluta rannsóknartímans.

Í töflu X er yfirlit yfir þau atriði sem í rannsókninni höfðu áhrif á algengi surgs, asma, auðreitni og ofnæmis (23). Hefur áður í greininni verið fjallað um einstök efnisatriði töflunnar. Þar er þó sérstök ástæða til að benda á þau atriði sem draga úr hættu á ofnæmi, en það er stór systkinahópur og dýr í umhverfi í æsku. Nú eru þetta ekki ný sannindi því sýnt var fram á þýðingu stærðar systkinahópsins 1989 (64) og fleiri rannsóknir hafa staðfest þær niðurstöður (65-68), og gildir þá einu hvort í rannsóknunum tóku þátt börn (68), unglingar (65) eða fullorðnir (67). Í sumum rannsóknum hefur verið sýnt fram á sterkari áhrif af eldri systkinum (64, 67) og í öðrum rannsóknum hafa áhrifin verið sterkar tengd drengjum en stúlkum (47, 67). Samnýting herbergja í æsku hafði einnig áhrif (47).

Eldri rannsóknir hafa sýnt að ofnæmisvakar frá köttum finnast í 100 til 1000 sinnum meira magni á heimilum þar sem ketti búa en á heimilum sem ekki eru með ketti (69). Af þeirri ástæðu hefur fram undir þetta þótt nærri sjálfsgagt að gæludýr á heimili ykju hættuna á því að börn fengju ofnæmi (70). Í samræmi við það hafa sérfræðingar óhikað ráðlagt foreldrum að útiloka dýr úr umhverfi barnanna á fyrstu æviárunum til að minnka hættuna á ofnæmi. Niðurstöður Evrópurannsóknarinnar ganga þvert á þessar hugmyndir. Þegar mat er lagt á niðurstöðurnar má þó halda því fram að fjölskyldur sem stríða við ofnæmi séu líklegri til að forðast dýrahald heldur en fjölskyldur sem ekki eiga við slíkt vandamál að etja. Í Evrópurannsókninni var leiðrétt fyrir slíkum áhrifum enda kom í ljós að áhrif af hundahaldi voru svipuð í ofnæmisfjölskyldum og þeim fjölskyldum sem ekki höfðu sögu um ofnæmi (47). Nýlegar greinar sem fjalla um áhrif dýrahalds í æsku á ofnæmi eru ekki samhljóða í niðurstöðum. Anyo og félagar komust að þeirri niðurstöðu að hundar eða kettir í umhverfi á fyrstu tveimur aldursárunum minnkuðu líkur fyrir frjófnæmi (OR: 0,73) (71). Sænsk rannsókn sýndi að börn sem umgengust ketti á fyrstu æviárunum höfðu síður ofnæmi fyrir köttum um 12-13 ára

Table X. Variables explaining variation in the prevalence of wheeze, asthma, atopic sensitization and bronchial responsiveness.

	Wheeze	Asthma	Bronchial responsiveness	Atopic sensitization
Age	(-)	(-)		-
Female sex		- (in childhood) +	(+)	-
Rhinitis		+	+	+
Allergic sensitization	(+)	(+)	+	+
Current smoking	(+)		(+)	+
				(to mite) -
				(to grass and cat)
Gas cooking	+			
	(in women)			
Cat ownership				+
				(to cat in subjects without symptoms)
Damp dwellings	(+)	(+)	(+)	
Occupational exposure	+	+	+	
Parental asthma		+	(+)	
Parental atopy				(+)
Number of siblings in childhood	(-)	(-)	(-)	-
Dog in childhood				-
Cat in childhood				-
				(to cat in subjects with atopic heredity)
Severe respiratory infection before the age of 5 years		(+)		

+: positive association; -: negative association; parenthesis indicate the association was shown in local analysis, as opposed to the whole data set.

aldur og að börnum sem höfðu umgengist gæludýr í æsku var síður hætt við ofnæmi í nefi og asma. Niðurstöður breyttust ekki þótt út úr könnuninni væru tekið börn þeirra foreldra sem meðvitað höfðu ákveðið að vernda börn sín fyrir umgengni við dýr (72). Í framvirkri rannsókn í Tucson Arizona var niðurstaðan hins vegar þveröfug. Fylgst var með börnunum frá fæðingu til 13 ára aldurs og fundust ekki nein verndandi áhrif gegn ofnæmi hjá þeim börnum sem umgengust ketti eða hunda á fyrstu æviárunum (73). Þess vegna hefur því ekki verið endanlega svarað hvort nán umgengni við hunda og ketti í æsku sé verndandi gegn ofnæmi.

En hvað þá um mun á ofnæmi í þéttbýli og sveitum? Samkvæmt grein úr Evrópurannsókninni var fjórðungi minna um ofnæmi meðal þeirra sem ólust upp við búskap en hinna sem ólust upp í þéttbýli (48). Þetta er fyrsta rannsóknin sem kannar þess konar áhrif hjá fullorðnum. Áður höfðu birst greinar sem sýndu fram á minna frjófnæmi meðal bændabarna en annarra barna frá fimm ára aldri upp til 24 ára aldurs (74-79). Sumar þessara rannsókna sýndu að búskaparumhverfi minnkaði hættu á öllu ofnæmi (74, 75, 77, 79). Í rannsóknarþýði Evrópurannsóknarinnar var munurinn marktækur varðandi ofnæmi fyrir grasfrjó og köttum, en það kom einnig fram munur varðandi rykmaura (OR: 0,81), þótt hann væri ekki marktækur (48).

Nærtækt er að útskýra gagnverkandi samband búskaparumhverfis og ofnæmis með því að mikið návígi við dýr valdi þoli fyrir dýrum (77). Strachan, sem fyrstur sýndi fram á þýðingu fjölskyldustærðarinnar, áleit að skýringin á minna ofnæmi í stórum fjölskyldum væri sú að eldri systkini smituðu yngri systkinin með sýklum og við það fengu þau þol gegn ofnæmi (64). Von Mutius og félagar hennar báru saman magn endotoxína úr frumuveggjum Gram-neikvæðra sýkla á heimilum bænda sem héldu dýr og fjölskyldna í sama umhverfi sem ekki bjuggu við dýr (80). Magn endotoxína var meira hjá þeim sem héldu dýr og rannsóknaraðilarnir vörpuðu fram þeirri skoðun að endotoxínin hefðu verndandi áhrif gegn ofnæmi. Björkstén og félagar hans nálguðust þessa hugmynd frá annarri hlið. Þeir báru saman gerlamyndun í saur ungbarna með ofnæmi og heilbrigðra barna á fyrsta æviárinu (81). Hjá börnum með ofnæmi fundu þeir sjaldnar enterococca á fyrsta mánuði ævinnar ($p < 0,05$) og einnig ræktuðust sjaldnar bifidobacteria á aldurskeiðunum 1, 3, 6 og 12 mánuðum eftir fæðingu ($p < 0,05$). Hins vegar höfðu börnin með ofnæmi meira af clostridia eftir þrjá mánuði og staphylococcus aureus eftir sex mánuði. Höfundar greinarinnar benda á að áður hafi verið sýnt fram á mismun í þarmaflóru barna með ofnæmi og þeirra sem ekki höfðu ofnæmi (82-84) og þeir velja því fyrir sér hvort mismunandi þarmaflóra örvi ónæmiskerfið á mismunandi hátt í átt

til eða frá ofnæmi eftir tegundum sýkla í þörmunum.

Í samræmi við þær niðurstöður sem hér hafa verið nefndar er því haldið fram að sýklar vinni móti ofnæmi með því að beina þroskaferli Th0 fruma frá myndun Th2 fruma sem stuðla að bráðaofnæmi og myndun IgE-mótefna, yfir í Th1 frumur með minni framleiðslu af IgE (76, 80, 85). Lipopolysaccharidar úr frumveggjum Gram-neikvæðra sýkla örva framleiðslu á interlaukin (IL)-12 og interferon gamma sem bæði stýra þroskaferli T fruma í átt að Th1 frumum og frá Th2 frumum, og endotoxín í hústryki örva ónæmissvörun af Th1 gerð (85-87).

Sú niðurstaða er athyglisverð að saman fari annars vegar fjöldi katta í samfélaginu og hins vegar algengi kattaofnæmis, asma og annarra öndunarfæraeinkenna sem og algengi þeirra sem fá meðferð við asma (46). Þetta gefur til kynna að ofnæmisvakar frá köttum séu dreifðir í samfélaginu í magni sem nægir til að valda ofnæmi og einkennum, en að þetta magn sé annaðhvort of lítið til að vekja þol gegn köttum eða að þolmyndun af nábyli við dýr verði ekki til fyrir áhrif ofnæmisvakanna sjálfra, heldur fyrir áhrif einhverra annarra umhverfisþátta sem tengjast dýrunum, hugsanlega endotoxína.

Hvergi í niðurstöðum Evrópurannsóknarinnar var sérstaða Íslendinga greinilegi en við mælingu á heildarmagni IgE sem mældist nærri helmingi lægra en hjá Svíum sem komu næstir (36). Mikil umræða hefur verið um erfðir sem ákvarðandi þátt í myndun IgE, en það verður að teljast ólíklegt að erfðir eigi afgerandi þátt í þeim mismun í meðalgildum IgE sem fram komu milli rannsóknarsetranna þegar horft er á mikinn mun milli nátengdra rannsóknarsetra, svo sem í Þýskalandi, Frakklandi og á Spáni. Það er ekki heldur líklegt að sníkjudýr í innnyflum valdi miklu um IgE gildin þótt vitað sé að þau hafi áhrif í löndum þar sem sníkjudýr eru algeng. Þótt ekki væri tölfraðilegt samband milli IgE og sértækra IgE mótefna fannst þó marktækt samband IgE við auðreitni í berkjum bæði við heildarúrvinnslu rannsóknargagnanna (39) og við skoðun á gögnum frá Spáni (88) og Ítalíu (89).

Að tvennu leyti má segja að Íslendingar komi síst betur út úr Evrópurannsókninni en aðrar þátttökubjóðir: það er varðandi reykingar, þar sem Íslendingar voru um miðjan hóp, og atvinnutengdan asma þar sem þeir voru meðal efstu þjóða.

Þegar efri aldursmörk í Evrópurannsókninni voru ákveðin 45 ár var einkum haft í huga að sjúkdómar tengdir reykingum væru ennþá sjaldgæfir við þann aldur. Þrátt fyrir það greindust um 2,6% með langvinna berkjubólgu. Það kemur ekki á óvart að reykingar skyldu vera aðal áhættuþáttur langvinnrar berkjubólgu með allt að 17 faldan áhættuþáttur fyrir stórreykingafólkið. Einnig er vert að benda á áhrif óbeinna reykinga. Í könnuninni var sýnt fram á slæm áhrif óbeinna reykinga á lungnaeinkenni þeirra sem ekki reykja, svo sem mæði, asma og auðreitni. Stað-

festir þetta svipaðar niðurstöður eldri rannsókna (90, 91). Þegar reykingar Íslendinga eru skoðaðar í samanburði við nágrannaþjóðirnar þá eru þær svipaðar og í Noregi en miklu meiri en í Svíþjóð.

Hvað atvinnusjúkdómum viðkemur vekja niðurstöður Evrópurannsóknarinnar upp spurningar um það hvort ekki þurfi að huga betur að vinnuvernd á Íslandi þó svo að rannsóknarþýðið hafi verið lítið sem vissulega dregur úr áreiðanleika niðurstaðnanna.

Samanburður á einkennum af ákveðinni fæðu er erfiður vegna þess hve venjur þjóða varðandi mataræði eru ólíkar. Þó er ljóst að afar algengt er að fólk telji sig fá óþægindi eða verði illt af borða einhverja ákveðna fæðu og varðandi það voru aðeins fjórar þjóðir með meiri einkenni en Íslendingar. Það er einnig ljóst að aðeins lítið minnihluti þeirra sem telja að sér verði illt af ákveðinni fæðu hafa raunverulegt ofnæmi fyrir mat (92, 93). Í grein um þennan þátt rannsóknarinnar kom fram að það fóru saman einkenni tengd ákveðinni fæðu annars vegar og surgur fyrir brjósti, mígreni, ofsakláði, ofsabjúgur og kvartanir um lyfjaofnæmi/óþol (52). Einnig var athyglisvert að konur voru þarna í miklum meirihluta. Þar sem spurningar um mígreni, ofsakláða, ofsabjúg og lyfjaofnæmi voru eingöngu lagðar fyrir íslenska þátttakendur er ekki vitað hvernig sambandi þessara einkenna er varið annars staðar.

Evrópurannsóknin Lungu og heilsa var ekki við það miðuð að kanna áhrif svefnháðra einkenna frá öndunarvegum, en aukaspurningar varðandi svefnvenjur og einkenni tengd svefni sem lagðar voru fyrir þátttakendur í Reykjavík, tveimur rannsóknarsetrum í Svíþjóð og Antwerpen sýndu fram á afar neikvæð áhrif asma á svefngæði sem lýsir sér meðal annars með aukinni dagsyfju hjá þeim sem greindust með asma. Sambandi bakflæðiseinkenna við skert svefngæði og einkenni frá öndunarfærum í svefni hefur ekki verið lýst áður. Í ritstjórnargrein í Chest er fjallað um þessar niðurstöður og bent á að offita, hrotur og dagsyfja séu vel þekkt einkenni tengd kæfisvefni, en þessar rannsóknir sýni hins vegar fram á þátt bakflæði í svefnháðum öndunartruflunum og að einstaklingar með bakflæði séu helmingi líklegri til að hafa asma en aðrir þótt tillit sé tekið til aldurs, kyns, þyngdarstuðuls og annarra einkenna sem fylgja kæfisvefni (94). Þannig hafi verið sýnt fram á bakflæði sem óháðan áhættuþátt fyrir hrotur, dagsyfju og svefntruflanir.

Enn er ósvarað þeirri spurningu hvers vegna Ísland sker sig úr með minna ofnæmi og asma miðað við fjölda þjóða með svipaðan efnahag og menntunarstig. Þegar niðurstöður ofnæmisrannsókna í Evrópurannsókninni eru skoðaðar fyrir Ísland með tilliti til aldurs sést að veruleg aukning verður á ofnæmi hjá þeim sem fæddir eru eftir 1960 (37), en sambærilegar niðurstöður eru því miður ekki handbærar fyrir Evrópurannsóknina í heild sinni. Því verður ekki fullyrt

að svipuð þróun hafi átt sér stað meðal annarra þátttökupjóða.

Eftir hrun járnaldsins vaknaði mikill áhugi á því að rannsaka ofnæmi og ofnæmistengda sjúkdóma í Austur-Evrópu og bera niðurstöður þaðan saman við sambærilegar rannsóknir í Vestur-Evrópu; einkum þegar í ljós kom að ofnæmi og asmi voru ekki eins algengir sjúkdómar meðal barna í Austur-Þýskalandi og í Vestur-Þýskalandi (95-97). Gerður var samburður á 10-12 ára börnum í borginni Konin í Póllandi og Sundsvall í Svíþjóð varðandi ofnæmi og einkenni frá lungum (98). Í Konin höfðu 13,7% jákvæð húðpróf en 35,3% í borginni Sundsvall og 26,8% í héraðinu umhverfis borgina. Þannig var nærri þrefaldur munur á algengi ofnæmis í þéttbýli í Svíþjóð borið saman við þéttbýli í Póllandi. Hins vegar voru einkenni frá öndunarfærum algengari í Konin en í Sundsvall og miklu algengari en í héraðinu umhverfis Sundsvall. Skýrist það væntanlega af miklu meiri loftmengun í Konin.

Rannsókn sem gerð var á dreifðu úrtaki Austur- og Vestur-Þjóðverja á aldrinum 25-69 ára sýndi meira ofnæmi í Vestur-Þýskalandi þegar blóðsýni voru könnuð fyrir IgE mótefnum gegn rykmaurum, köttum, hundum, cladosporium herbarum, vallarfoxgrasi, birki, rúgi og „mugwort“ (99). Þátttakendum var skipt niður eftir kyni og aldri. Algengi ofnæmis féll hratt með hækkandi aldri ($p < 0,0001$). Undir 40 ára aldri var marktækt meira ofnæmi í Vestur-Þýskalandi bæði hjá konum ($p < 0,0001$) og körlum ($p < 0,005$). Þetta eru sérstaklega áhugaverðar niðurstöður þar sem um er að ræða þjóð sem lifði við sambærileg lífskjör fram að lokum seinni heimsstyrjaldarinnar, en býr síðan við afar ólík skilyrði fram undir þann tíma að rannsóknin er gerð. Rannsóknin bendir til þess að áhrifa af mismunandi lífsstíl hafi farið að gæta um miðja tuttugustu öldina sem hafi orðið til þess að ofnæmi varð algengara í Vestur-Þýskalandi. Líklega má yfirfæra þetta á flestar vestrænar þjóðir meðan þakka má lífsháttum austan við járnaldid að ofnæmi varð minna í Austur-Evrópu.

Sérstakur samburður var gerður á þátttakendum á Reykjavíkursvæðinu og í Uppsölum í þeirri von að það mætti varpa einhverju ljósi á sérstöðu Íslands meðal þátttökupjóða Evrópurannsóknarinnar (38). Ofnæmi var um þriðjung algengara í Uppsölum. Þegar umhverfisþættir eru bornir saman skýrir meira birkifrjómagi í Uppsölum meira birkiofnæmi þar. Íslendingar voru miklu meiri reykingamenn en Svíar, en það skýrði þó ekki muninn á ofnæmi (38). Sjö sinnum fleiri Íslendingar höfðu teppi út í horn í íbúðum sínum en Svíar. Teppi taka í sig ofnæmisvaka umfram aðra hluti á heimilinu (100, 101) og eldri teppi hafa í sér meira magn ofnæmisvaka en þau sem nýrri eru (102). Við kannanir í heimahúsum hafa komið fram tengsli heimilisdýra, svo sem hunda og katta, og óværu á borð við kakkalacka við endotoxín (103-

105). Eftir stendur að sýna fram á að teppalögð heimili hafi meira af endotoxínum en teppalaus heimili. Í umræddri rannsókn frá Uppsölum og Reykjavík var ekki athugað hvort gólfteppi hefðu áhrif á ofnæmi. Að óreyndu verður því ekki fullyrt um hvort gólfteppi hafi áhrif á algengi ofnæmis.

Marktækur munur var á Uppsölum og Reykjavík á fleiri sviðum. Vatnsskaði var algengari í Uppsölum, helmingi fleiri Svíar bjuggu við ketti og hunda en Íslendingar og þessi dýr voru einnig algengari á heimilum Svía á æskuárum þeirra. Hins vegar voru fjölskyldurnar stærri á Íslandi ($p < 0,001$). Í Reykjavík var meðal fjöldi systkina 2,9 en 2,0 í Uppsala. Þetta skýrir að hluta muninn sem er á ofnæmi á Íslandi og í Svíþjóð, en því miður hafa ekki verið birtar sambærilegar tölur fyrir aðrar þátttökupjóðir Evrópurannsóknarinnar.

Eins og áður hefur komið fram í þessari grein voru nokkrar spurningar lagðar fyrir íslensku þátttakendurna í Evrópurannsókninni sem ekki voru lagðar fyrir aðra þátttakendur. Meðal annars var spurt um vinnu við gegningar eða í heyrki. Þeir sem svöruðu þessari spurningu játandi voru spurðir hvernig þeir hefðu komist í snertingu við hey og um einkenni frá öndunarfærum og augum af heyrkinu. Niðurstöður úr þessum efniviði hafa verið birtar (106). Sextíu og níu af hundraði allra karla og 41% kvenna höfðu einhvern tíma unnið við gegningar eða verið í heyrki. Gera verður ráð fyrir að þessir einstaklingar hafi líka umgengist dýr og 49% allra þátttakenda höfðu annaðhvort alist upp í sveit (10,4%) eða verið í sveit á sumrin (38,6%). Íslensku þátttakendurnir í Evrópurannsókninni höfðu því miklu meiri snertingu við dýr og líklega komið meira í snertingu við endotoxín en lesa má útúr svörum við þeim spurningum sem lagðar voru fyrir alla þátttakendur Evrópurannsóknarinnar. Með aukinni vélvæðingu á seinni helmingi seinustu aldar fækkaði fólk í sveitum landsins og mörg býli lögðust í eyði. Börnum sem send voru í sveit á sumrin fækkaði og tengsli við húsdýr, kúamykju og önnur óhreinindi bústarfanna minnkaði um leið og gott hreinlæti varð almennara með þjóðinni. Hafa þessar þjóðfélagsbreytingar stuðlað að auknu ofnæmi? Því verður ekki svarað hér en það má gera ráð fyrir því að Íslendingar séu núna komnir um borð í ofnæmishraðlestina sem flestar nágrannaþjóðir okkar hafa ferðast með síðustu áratuginna.

Þakkir

Höfundar færa eftirtöldum aðilum bestu þakkir fyrir veittan fjárstuðning: Heilbrigðisráðuneytinu, Vísindaráði, SÍBS og Vísindasjóði Landspítalans. Einnig þökkum við hjúkrunarfræðingunum Ástu Karlsdóttur og Höllu Jóhannesdóttur, Lilju Petru Ásgeirsdóttur meina-tæki og Lovísu Guðmundsdóttur fulltrúa fyrir ómetanlega aðstoð við gagnaöflun.

Heimildir

1. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7: 954-60.
2. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989; 65: 1452-6.
3. Åberg N. Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 59-63.
4. Robertson CF, Heycock E, Bishop J, Nolan T, Olinsky A, Phelan PD. Prevalence of asthma in Melbourne schoolchildren: changes over 26 years. *BMJ* 1991; 302: 1116-8.
5. Burney PG. Asthma mortality in England and Wales: evidence for a further increase, 1974-1984. *Lancet* 1986; Aug 9:2 (8502): 323-6.
6. Bousquet J, Hatton F, Godard P, Michel FB. Asthma mortality in France. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 389-94.
7. Evans R. Recent advances reflecting increases in mortality from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 377-9.
8. Charlton J, Velez R. Some international comparisons of mortality amenable to medical intervention. *BMJ* 1986; 292: 295-301.
9. Waite DA, Eyles EF, Tonkin SL, O'Donnell TV. Asthma prevalence in Tokelauan children in two environments. *Clin Allergy* 1980; 10: 71-5.
10. Keeley DJ, Neill P, Gallivan S. Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. *Thorax* 1991; 4: 59-65.
11. Ruggieri F, Hindle M. Diagnosis and treatment of asthma across Europe. *Eur Respir J Suppl* 6 1989: 536-9.
12. Holland W. Atlas of Avoidable Deaths. Commission of EC Health Services Research Series No. 3, Oxford, Oxford University Press, 1988.
13. Wüthrich B. In Switzerland pollinosis has really increased in the last decade. *ACI News* 1991; 3/2: 41-4.
14. Miyamoto T, Takafuji S, Suzuki S, Tadokoro K, Muranaka M. Allergy and changing environment-industrial/urban pollution. *Progress in Allergy Clinical Immunology*. Toronto: Hogrefe & Huber Publisher, 1989: 265-70.
15. Flemming DM, Crombie DL. Prevalence of asthma and hay fever in England and Wales. *BMJ* 1987; 294: 279-83.
16. European Community Respiratory Health Survey. Protocol for the European Community Respiratory Health Survey. Dept of Public Health Medicine, UMDS, St. Thomas' Campus, London 1993.
17. Burney PG, Chinn S. Developing a new questionnaire for measuring the prevalence and distribution of asthma. *Chest* 1987; 91: 79-83.
18. Dennis JH, Avery AJ, Walters EH, Hendrick DJ. Calibration of aerosol output from the Mefar dosimeter; Implication for epidemiological studies. *Eur Respir J* 1992; 5: 1279-82.
19. Chinn S, Britton JR, Burney PG, Tattersfield AK, Papacosta AO. Estimation and repeatability of the response to inhaled histamine in a community survey. *Thorax* 1987; 42: 45-52.
20. Chinn S, Arossa WA, Jarvis DL, Luczynska CM, Burney PG. Variation in nebuliser aerosol output and weight output from the Mefar dosimeter: implication for multicenter studies. *Eur Respir J* 1997; 10: 452-6.
21. Belin L, Dreborg S, Einarsson R, Halvorsen R, Holgersson M, Lund B, et al. Phazets - a new type of skin prick test: Calibration and stability. *Allergy* 1985; 40 Suppl 4: 60-3.
22. Leimgruber A, Mosimann B, Cleys M, Seppel M, Jaccard Y, Aybert V, et al. Clinical evaluation of a new in vitro assay for specific IgE, the ImmunoCAP System. *Clin Experim Allergy* 1991; 21: 127-31.
23. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J, et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *Eur Respir J* 2001; 18: 598-611.
24. Burney P, Chinn S, Jarvis D, Luczynska C, Lai E. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9: 687-95.
25. Gislason P, Gislason D, Blöndal P, Helgason H, Rafnsson V. Öndunarferaeinkenni Íslendinga á aldrinum 20-44 ára. *Lækna- blaðið* 1993; 79: 343-7.
26. Janson C, Gislason D, Iversen M, Omenaas E, Norrman E, Plascke P. Astmasymptom och astmaläkemedel i fyra nordiska länder. *Nord Med* 1996; 111: 147-50.
27. Sunyer J, Basagana X, Burney P, Anto JM. International assessment of the internal consistency of respiratory symptoms. European Community Respiratory Health Study (ECRHS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 930-5.
28. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney PG. Physician-diagnosed asthma and drug utilization in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1997; 10: 1795-802.
29. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Individual use of antiasthmatic drugs in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1998; 12: 557-63.
30. Cerveri I, Locatelli F, Zoia MC, Corsico A, Accordini S, de Marco R. International variations in asthma treatment compliance. *Eur Respir J* 1999; 14: 288-94.
31. Chinn S, Burney P, Jarvis D, Luczynska C. Variation in bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1997; 10: 2495-501.
32. Sunyer J, Anto JM, Tobias A, Burney P. Generational increase of self-reported first attack of asthma in fifteen industrialized countries. *Eur Respir J* 1999; 14: 885-91.
33. De Marco R, Locatelli F, Sunyer J, Burney P. Differences in Incidence of Reported Asthma Related to Age in Men and Women. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 68-74.
34. The European Community Respiratory Health Survey Group. Genes for Asthma? An Analysis of the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1773-80.
35. Kogevinas M, Antó JM, Sunyer J, Tobias A, Kromhout H, Burney PG. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. *Lancet* 1999; 353: 1750-4.
36. Burney PG, Malmberg E, Chinn S, Jarvis D, Luczynska C, Lai E. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 314-22.
37. Gislason D, Gislason P, Blöndal P, Helgason H. Bráðafnæmi hjá 20-44 ára Íslendingum. *Lækna- blaðið* 1995; 81: 606-12.
38. Gislason D, Björnsson E, Gislason P, Janson G, Sjöberg O, Elfman L, et al. Sensitization to airborne and food allergen in Reykjavík (Iceland) and Uppsala (Sweden) - a comparative study. *Allergy* 1999; 54: 1160-7.
39. Chinn S, Burney P, Sunyer J, Jarvis D, Luczynska C. Sensitization to individual allergens and bronchial responsiveness in the ECRHS. European Community Respiratory Health Study. *Eur Respir J* 1999; 14: 876-84.
40. Cerveri I, Accordini S, Verlato G, Corsico A, Zoia MC, Casali L, et al. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur Respir J* 2001; 18: 85-92.
41. Zock JP, Sunyer J, Kogevinas M, Kromhout H, Burney P, Antó JM. Occupation, Chronic Bronchitis, and Lung Function in Young Adults. An International Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1572-7.
42. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. The association of smoking with sensitization to common environmental allergens: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 934-40.
43. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Burney P. The association of age, gender and smoking with total IgE and specific IgE. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 1083-91.
44. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Zock JP, Toren K, Burney P. Effect of passive smoking on respiratory symptoms, bronchial responsiveness, lung function, and total serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey: a cross-sectional study. *Lancet* 2001; 358: 2103-9.
45. Jarvis D, Chinn S, Sterne J, Luczynska C, Burney P. The association of respiratory symptoms and lung function with the use of gas for cooking. *Eur Respir J* 1998; 11: 651-8.
46. Roost HP, Kunzli N, Schindler C, Jarvis D, Chinn S, Perruchoud AP, et al. Role of current and childhood exposure to cat and atopic sensitization. European Community Respiratory Health Study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 941-7.
47. 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.
48. Leynaert B, Neukirch C, Jarvis D, Chinn S, Burney P, Neukirch F. Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1829-34.
49. Tobias A, Soriano JB, Chinn S, Antó JM, Sunyer J, Burney P. Symptoms of asthma, bronchial responsiveness and atopy in immigrants and emigrants in Europe. *Eur Respir J* 2001; 18: 459-65.
50. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in non-atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 301-4.
51. Woods RK, Abramson M, Bailey M, Walters EH. International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 298-304.
52. Gislason D, Björnsson E, Gislason P. Fæðufnæmi og fæðuóþþol Íslendinga á aldrinum 20-44 ára. *Lækna- blaðið* 2000; 86: 851-7.
53. Roca J, Burgos F, Sunyer J, Saez M, Chinn S, Anto JM, et al. Reference values for forced spirometry. *Eur Respir J* 1998; 11: 1354-62.
54. Jarvis D, Chinn S, Potts J, Burney P. Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 931-837.
55. Gislason P, Almqvist M. Somatic diseases and sleep complaints. *Acta Med Scand* 1987; 221: 475-81.

56. Gíslason P, Benediktssdóttir B, Björnsson JK, Kjartansson G, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension and the sleep apnea syndrome-an epidemiological survey of middle age women. *Chest* 1993; 103: 1147-51.
57. Janson C, Gíslason P, De Baker W, Plaschke P, Björnsson E, Hetta J, et al. Prevalence of Sleep Disturbances Among Young Adults in Three European Countries. *Sleep* 1995; 18: 589-97.
58. Janson C, De Backer W, Gíslason P, Plaschke P, Björnsson E, Hetta J, et al. Increased prevalence of sleep disturbances and daytime sleepiness in subjects with bronchial asthma: a population study of young adults in three European countries. *Eur Respir J*; 1996: 2132-8.
59. Gíslason P, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Björnsson E, Gíslason D, et al. Respiratory Symptoms and Nocturnal Gastro-esophageal Reflux. A Population-Based Study of Young Adults in Three European Countries. *Chest* 2002; 121: 158-63.
60. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Björkstén B, Burr M, et al. Coparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. *International Study of Asthma Allergies in Childhood*. *Eur Respir J* 2000; 16: 420-6.
61. Barnes PJ. A new approach to the treatment of asthma. *N Engl J Med* 1990; 322: 1237-8.
62. Dodge RR, Burrow B. The prevalence and incidence of asthma-like symptoms in a general populations sample. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 567-75.
63. Venn A, Lewis S, Cooper M, Hill J, Britton J. Questionnaire study of effect of sex and age on the prevalence of wheeze and asthma in adolescence. *BMJ* 1998; 316: 1945-6.
64. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-60.
65. Räsänen M, Laitinen T, Kaprio J, Koskenvuo M, Laitinen LA. Hay fever, asthma and number of older siblings-a twin study. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 515-8.
66. Strachan DP, Harkins LS, Johnston IDA, Anderson HR. Childhood antecedents of allergic sensitization in young British adult. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 6-12.
67. Strachan DP, Harkins LS, Golding J. Sibship size and self-reported inhalant allergy among adult women. ALSPAC Study Team. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 151-5.
68. von Mutius E, Martinez F, Fritsch C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann H. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994; 308: 692-5.
69. Munir AK, Einarsson R, Kjellman NI, Björkstén B. Mite (Der p1, Der f1) and cat (Fel d1), allergens in the homes of babies with family history of allergy. *Allergy* 1993; 48: 158-63.
70. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 763-9.
71. Anyo G, Brunekreef B, de Meer G, Aarts F, Janssen NA, van Vliet P. Early, current and past ownership: associations with sensitization, bronchial responsiveness and allergic symptoms in school children. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 361-6.
72. Hesselmar B, Åberg N, Åberg B, Eriksson B, Björkstén B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 611-7.
73. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 509-15.
74. Breun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmers children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 28-34.
75. Gassner-Bachmann M, Wüthrich B. Farmers children have a low prevalence of hay fever and asthma. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125: 924-31.
76. von Ehrenstein OS, von Mutius E, Illi S, Baumann L, Böhm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 187-93.
77. 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.
78. Ernst P, Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1563-6.
79. Kälpeäinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 201-8.
80. 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.
81. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 516-20.
82. 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.
83. Böttcher M, Sandin A, Norin E, Midtvedt T, Björkstén B. Microflora associated characteristics in faces from allergic and non-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 590-6.
84. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants developing or not developing atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 129-34.
85. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in etiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999; 354(Suppl 2): 12-5.
86. Holt PG, Macaubas C, Prescott SL, Sly PD. Microbial stimulation as an etiological factor in atopic disease. *Allergy* 1999; 54: 12-6.
87. Gereda JE, Leung DYM, Thatayatikom A, Streib JE, Price MR, Klinnert MD, Liu AH. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitization in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000; 355: 1680-3.
88. Sunyer J, Antó JM, Castellsagué J, Soriano JB, Roca J, and the Spanish group of the European study of Asthma. Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. *Eur Respir J* 1996; 9: 1880-4.
89. European Respiratory Health Survey (ECRHS)-Italy. Determinants of bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey in Italy: evidence of an independent role of atopy, total serum IgE levels, and asthma symptoms. *Allergy* 1998; 53: 673-81.
90. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard G, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms. (SAPALDIA study). *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1222-8.
91. Robbins AS, Abbey DE, Lebowitz MD. Passive smoking and chronic respiratory disease symptoms in non-smoking adults. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 809-17.
92. Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994; 343: 1127-30.
93. Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 446-56.
94. Orr WC. Sleep-Related Breathing Disorders. Is It All About Apnea? *Chest* 2002; 121: 8-10.
95. von Mutius E, Fritsch C, Weiland SK, Roell G, Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *BMJ* 1992; 305: 1395-9.
96. von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 358-64.
97. von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994; 308: 692-5.
98. 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.
99. Nicolai T, Bellach B, von Mutius E, Thefeld W, Hoffmeister H. Increased prevalence of sensitization against aeroallergens in adult West compared with East Germany. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 886-92.
100. Arlian LG, Neal JS, Morgan MS, Rapp CM, Clobes AL. Distribution and removal of cat, dog and mite allergens on smooth surfaces in homes with and without pets. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 296-302.
101. Martin IR, Wickens K, Patchett K, Kent R, Fitzharris P, Siebers R, et al. Cat allergens level in public places in New Zealand. *N Z Med J* 1998; 111: 356-8.
102. Wickens K, Siebers R, Ellis I, Lewis S, Sawyer G, Tohill S, et al. Determinates of house dust mite allergen in homes in Wellington, New Zealand. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1977-85.
103. Heinrich J, Gehring U, Douwes J, Koch A, Fahlbusch B, Bischof W, et al. Pets and vermin are associated with high endotoxin levels in house dust. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1839-45.
104. Park JH, Spiegelman DL, Gold DR, Burger HA, Milton DK. Predictors of airborne endotoxin in the home. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 859-64.
105. Gereda JE, Klinnert MD, Price MR, Leung DY, Liu AH. Metropolitan home living conditions associated with indoor endotoxin levels. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 790-6.
106. Gíslason D, Gíslason P. IgE-mediated allergy to *Lepidoglyphus destructor* in an urban population-an epidemiologic study. *Allergy* 1999; 54: 878-83.