



- Forskning för en friskare framtid

Swedish Environmental Longitudinal, Mother and child, Asthma and allergy study

Selmastudien undersöker samband mellan miljöexponeringar tidigt i livet och utveckling av astma och allergi samt andra kroniska sjukdomar senare i livet

Sammanfattning

Incidensen av astma och allergi har ökat dramatiskt i västvärlden under de senaste 30-40 åren. Det faktum att ökningen har skett under relativt kort tid indikerar att orsaker ska sökas i förändrade miljöexponeringar snarare än till följd av genetiska förändringar. Förändringar i inomhusmiljön kräver speciell uppmärksamhet eftersom sådana exponeringar utgör ett avsevärt bidrag till totalexponeringen, särskilt när det gäller barn. Ökad exponering för adjuvanta faktorer (t ex kemisk exponering) misstänks orsaka astma och allergi men även andra effekter såsom reproduktionsstörningar och neuropsykiatriska tillstånd.

Med det övergripande syftet att kartlägga astma- och allergirelevanta exponeringar i inomhusmiljön startade studien "Dampness in Buildings and Health" (DBH) år 2000. Studien var inriktad mot barn och deras bostadsmiljö. Studien har visat att olika typer av kemisk exponering, ftalater från mjukgjord PVC och flyktiga organiska ämnen från rengöringsmedel och moderna färger, samvarierade starkt med astma/allergi hos barn. Dessa och andra fynd från DBH och andra studier utgör grunden för den nya Selmastudien.

Selmastudien är en longitudinell födelsekohortstudie som innefattar 1-2 årskullar mor/barn i Värmland, Sverige. Studien som startar i september 2007 avser att följa mammor och barn från graviditet över förlossning och upp i barnets skolålder. Det övergripande syftet med projektet är att undersöka betydelsen av olika miljöexponeringar (framförallt kemisk exponering) och livsstilsfaktorer under graviditet och första tiden i livet för utveckling av astma och allergi hos barn. Dessutom kommer de beskrivna exponeringarnas betydelse för reproduktionsstörningar och neuropsykiatriska tillstånd (t ex autism) hos barn att belysas.

Bakgrund

Ett av våra största folkhälsoproblem är astma och allergiska sjukdomar, särskilt bland barn och ungdom. Förekomsten av astma och allergi har ökat i västvärlden under de senaste 30-40 åren där orsaken i allt väsentligt okänd men allt talar för att genetiska och miljömässiga faktorer inklusive livsstilar har betydelse i ett intrikat samspel. Vid sidan om detta finns också data som antyder att reproduktionsstörningar (framförallt hos pojkar) samt neuropsykiatriska tillstånd av typen autism, Aspberger, ADHD, m fl., ökar på ett likartat sätt och under samma period som allergiska sjukdomar. Även här är orsaken i allt väsentligt okänd men miljöexponeringar misstänks kunna ha betydelse.

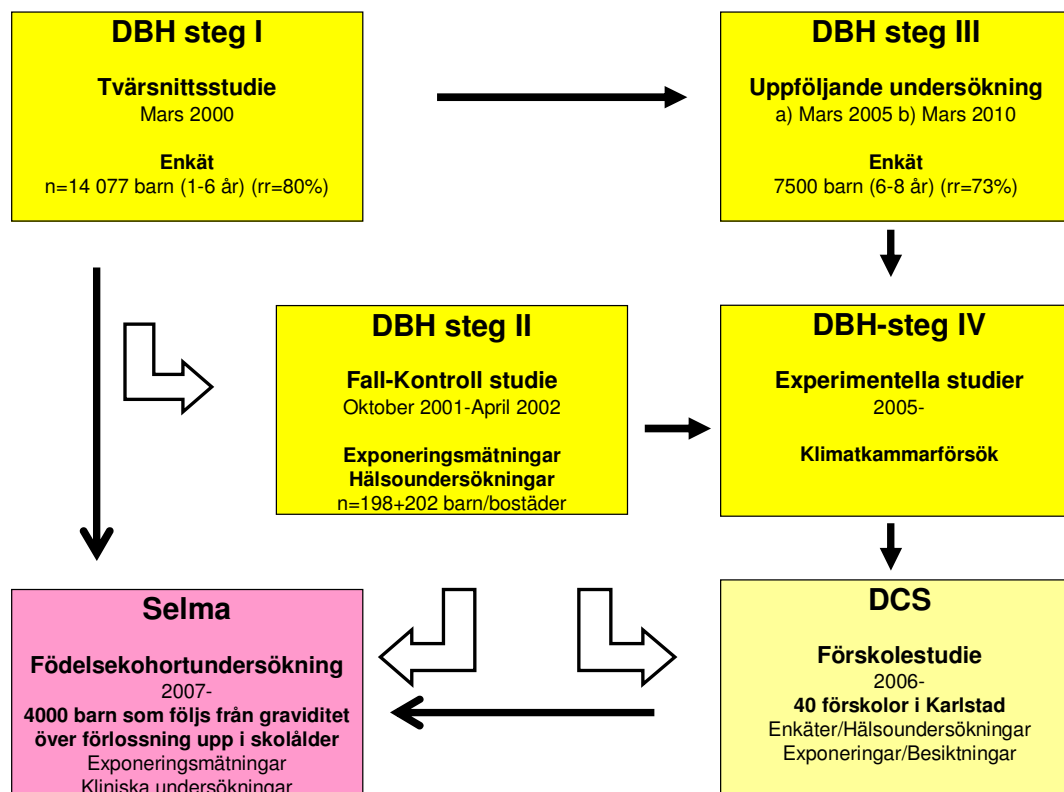
En rad hypoteser har framförts för att förklara allergiökningen. *Genetiska faktorer* spelar en stor roll när det gäller risken för att ett barn ska insjukna. Allergiska besvär/sjukdomar tidigare i familjen har visat sig samvariera mycket starkt med insjuknande. Men denna faktor kan inte förklara allergiökningen under en så kort period som 30-40 år. Exponering för *allergen* är naturligtvis en annan viktig faktor när det gäller sensibilisering (IgE-antikroppar i blod) och besvär för sensibiliserade individer. Men det är inte troligt att allergenexponeringen har förändrats under de senaste decennierna på ett sätt som skulle kunna förklara allergiökningen. *Hygienhypotesen* har framförts som ytterligare en möjlig förklaring där huvudtanken är att vårt immunsystem behöver stimulans (dvs. exponering för bakterier och virus) för att utvecklas på ett ändamålsenligt sätt. Tanken är att när exponeringen för smuts och vissa infektionssjukdomar minskar så börjar immunsystemet och slå mot harmlösa exponeringar såsom vanliga allergen. Trots ganska intensiv forskning är evidensen för att hygienhypotesen stämmer tämligen svag. Slutligen är det känt att s.k. *adjuvansfaktorer* kan medverka till utveckling av allergisk sjukdom, t ex luftföroreningar i form av kemisk exponering, tobaksrök, etc. Sådana adjuvansfaktorer har visat sig underlätta både sensibilisering vid allergenexponering och utveckling av allergisk sjukdom såsom allergisk astma, hösnuva och eksem. Det finns härvid ett stort behov av mer kunskap vad gäller adjuvanta faktorer och vilka biologiska mekanismer som gäller.

Med det övergripande syftet att kartlägga astma- och allergirelevanta exponeringar i inomhusmiljön startade studien "Dampness in Buildings and Health" (DBH) år 2000 i Värmland, Figur 1. Studien var inriktad mot barn och deras bostadsmiljö. Studien har bland annat visat att olika typer av kemisk exponering samvarierade starkt med astma/allergi hos barn – t ex ftalater från mjukgjord PVC (Bornehag et al., 2004) och flyktiga organiska ämnen från rengöringsmedel och moderna inomhusfärger (Choi et al., manuscript) tillsammans med låg bostadsventilation (Bornehag et al., 2005b). Fynden rörande ftalater i bostadsdamm har nu bekräftats i en ny studie i Bulgarien (Famula et al., Submitted to Environmental Health Perspective). Vidare har en handfull studier i Sverige (Bornehag et al., 2005a), Norge och Finland (Jaakkola et al., 1999; Oie et al., 1999) och Bulgarien (Naydenov et al., manuscript) visat att PVC-material i bostaden samvarierar med luftvägsbesvär hos barn och vuxna. Det finns således indikationer som stöder en hypotes enligt ovan angående adjuvanseffekter.

Vid sidan av detta finns en helt annan forskningslinje som innefattar andra hälsoeffekter där exponering för ftalater från mjukgjord PVC kan fungera som ett belysande exempel. Experimentella och epidemiologiska studier har visat att ftalater kan påverka reproduktionsförmågan (Hauser, 2006). Studier har visat att högre koncentrationer av ftalaterrelaterade biomarkörer hos kvinnor under graviditet ökade risken för effekter på könsorgan hos avkomma, t ex minskad storlek på penis och minskat anogenitalt avstånd (AGD) (Swan et al., 2005). Tvärsnittsstudier på vuxna män har också visat på ett samband

mellan koncentrationen av ftalatmetaboliter i urin och reducerad mängd och rörlighet hos spermier (Hauser, 2006).

Slutligen finns misstankar om att kemisk exponering under kritiska skeden av graviditeten skulle kunna resultera i neuropsykiatriska tillstånd av typen autism, Asperger, Tourettes syndrom, ADHD, etc. En genomgång av sådana tankar finns i en nyligen publicerad lancetartikel (Grandjean and Landrigan, 2006) där tanken är att kemiska exponeringar under kritiska skeden av graviditeten skulle vara en risk. Data från DBH-studiens steg 3 indikerar ett sådant samband (en uppföljande enkätundersökning 5 år efter den första enkätundersökningen). Vi fann härvid för det första att barn med autism/Asperger/Tourettes syndrom hade dubbelt så mycket astma och allergi jämfört med barn utan sådan diagnos, dvs någon sorts samband mellan neuropsykiatriska tillstånd och immunologisk sjukdom (Janson et al., manuscript). Vidare fann vi att sådana neuropsykiatriska tillstånd samvarierade med förekomsten av PVC-material i bostaden, desto mer PVC-material desto högre prevalens av nämnda neuropsykiatriska tillstånd.



Figur 1 Beskrivning av DBH-studien och Selma-studien

Således finns indikationer på att viss kemisk exponering tidigt i livet skulle kunna vara kopplad till både immunologiska effekter och störningar av fortplantningsförmågan samt eventuellt även neuropsykiatriska tillstånd. Det finns härvid förslag till biologiska förklaringar varför exponering för så kallade "endocrine disrupters" (t ex ftalater) även skulle kunna påverka immunsystemet (Chalubinski and Kowalski, 2006).

Det är vidare känt att incidensen av allergisk sjukdom är mycket högre för barn än för vuxna. Detta indikerar att det är den tidiga delen av livet som är avgörande för allergiutveckling, dvs under graviditet och under barnets första tid efter födseln. Detsamma gäller rimligtvis även för reproduktions- och neuropsykiatriska effekter. Det är vidare känt att små barn tillbringar nästan all sin tid i bostaden och därmed torde denna miljö vara av stort intresse när det gäller luft- och dammburen exponering, t ex för kemiska och mikrobiologiska ämnen. Således bör studier belysa miljöfaktorer under den tidiga delen av livet där inomhusmiljön i bostaden bör vara av stort intresse.

Syfte med Selmastudien

Det övergripande syftet med projektet är att i en födelsekohortstudie undersöka betydelsen av olika miljöexponeringar och livsstilsfaktorer under graviditet och under barnets första tid i livet (både risk- och friskfaktorer) för senare utveckling av astma och allergi. Dessutom kommer olika exponeringars betydelse för reproduktionsstörningar och neuropsykiatriska tillstånd (t ex autism) hos barn att belysas.

Hypoteser i Selmastudien

Ett mätprogram med den omfattning som Selmastudien har innebär möjligheter att pröva en lång rad olika hypoteser. Nedan beskrivs de viktigaste hypoteserna vad avser astma/allergi och en hypotes rörande reproduktionseffekter hos pojkar.

Den övergripande hypotesen är att tidig exponering (dvs. under graviditet och under barnets första år efter födseln) för valda kemiska och mikrobiologiska ämnen i kombination med livsstilsfaktorer ökar risken för följande hälsoeffekter och tillstånd:

1. *Sensibilisering* senare i livet (adjuvanseffekt).
2. *Besvär* av typen astma, hösnuva och/eller eksem senare i livet.
3. *Allergisk sjukdom* (astma, hösnuva och/eller eksem i kombination med IgE-sensibilisering).
4. *Reproduktionseffekter* uttryckt bl a som kortare anogenitalt avstånd hos pojkar vid 12 månaders ålder samt skador på könsorgan.

Dessutom finns två hypoteser rörande kedjan exponeringar-biomarkörer-hälsoeffekter:

5. Det finns ett samband mellan *exponeringar* inomhus i bostaden (dvs. halten av kemiska ämnen i damm/luft) och *biomarkörer* i blod och urin för samma ämnen hos gravida kvinnor och senare deras barn.
6. Det finns ett samband mellan koncentrationen av *biomarkörer* i blod och urin för valda kemiska ämnen och utveckling av ovan beskrivna *hälsoeffekter* hos barn.

Studiebeskrivning

Studien är en prospektiv longitudinell födelsekohortundersökning där alla barn som föds i Värmland under 1-2 år ingår (n=3000 graviditeter/år) tillsammans med sina mammor. Familjen och barnet följs från graviditet upp i skolåldern inom ramen för den normala hälsokontrollen vid barnmorskemottagningar (BMM) och barnvårdscentraler (BVC) i Värmlands läns landstings regi (Liv). Ambitionen är att rekrytera 4000 mor-barn par till studien. Den första fasen av studien startar vid den gravida kvinnans första planerade besök på BMM (vecka 10 i graviditeten) och kvinnan och barnet följs sedan över förlossning och fram till och med att barnet fyllt 1 år. I nästa fas kommer familjen och barnet att följas upp i skolåldern framförallt med en enkät till familjen varje år. Under denna tid kommer fall- och kontrollgrupper med avseende på olika hälsoeffekter kommer att etableras.

Data rörande miljöexponeringar (damm och luftprover) och livsstilar samt olika typer av biomarkörer (i blod och urin) kommer att främst samlas in under graviditet och den första tiden i barnets liv. Miljöprover och biologiska prover kommer att sparas nedfrysta för att hämtas upp för analys senare när antalet insjuknade barn har nått tillräcklig storlek. Härvid ska jämförelser göras mellan exponerade och icke exponerade mor-barn-par (kohortdesign) och mellan fall- och kontrollgrupper med avseende på olika hälsoeffekter/tillstånd (fall-kontroll design). Inkludering av olika fall- och kontrollgrupper kommer att ske kontinuerligt under barnets uppväxt. När tillräckligt stora grupper har etablerats ur power-synvinkel kommer data från graviditet och tidig barndom att utgöra underlag för analyser.

Medicinska undersökningar och provtagning av blod och urin görs i samband med de rutinemässiga besök mor och barn gör vid BMM och BVC. Sådana undersökningar kommer att genomföras vid tre tillfällen under graviditeten, i samband med förlossningen och vid tre tillfällen under barnets första år, Figur 2.



Figur 2 Datainsamling i Selmastudien

Datainsamling

Data kommer att samlas in med hjälp av (a) medicinska undersökningar inklusive biologisk provtagning (blod och urin), (b) enkäter till familjerna (c) miljöprovtagningar i bostaden (damm och luftprover) samt (d) intervjuer, Figur 2. Under tiden därefter kommer medicinska undersökningar att göras årligen av barnen inom ramen för den rutinemässiga barnhälsovården för etablering av fall- och kontrollgrupper med avseende på inkluderade hälsoeffekter, främst astma och allergi. När insjuknande har skett i tillräcklig stor omfattning i kohorten kommer sparade prover och andra insamlade data att analyseras.

Medicinska undersökningar inklusive biologisk provtagning

Gravid kvinna/mor/barn kommer att undersökas av medicinsk personal i samband med rutinmässiga besök på BMM och BVC, vid totalt 7 tillfällen, Figur 3. Dessa undersökningar sker huvudsakligen inom ramen för den rutinmässiga hälsokontrollen och vad gäller barnet kommer framförallt allergiska besvär/sjukdomar att beaktas. När det gäller möjliga reproduktionseffekter kommer data att efterfrågas avseende: svårigheter att bli gravid ("time to pregnancy", TTP) vid BMM (vecka 10) samt skador på nyfödda pojkars penis (cryptorchism och hypospadi som registreras rutinmässigt vid förlossning och BVC). För ett urval barn (n=200) kommer mätningar att ske avseende anogenitalt avstånd (AGD) vid 12 månaders ålder enligt rekommendation från (Swan et al., 2005). Slutligen kommer en kartläggning av neuropsykiatriska tillstånd hos barnen under uppväxten att ske (föräldrarapporterad doktordiagnos av autism, Asperger och Tourettes syndrom).

Period	Graviditet						Förlossning		Spädbarnsår					
	Vecka 10		Vecka 16-18		Vecka 25		IV		6-8 veckor		5-6 månader		12 månader	
Medicinsk undersökning och provtagning	I		II		III		IV		V		VI		VII	
	Mor		Mor		Mor		Mor	Barn	Mor	Barn	Mor	Barn	Mor	Barn
Invitation														
Undersökning	R		R		R		R	R	R	R	R	R	R	R
TTP ¹	R/E													
Blod mamma	R													
Urin mamma	R													
NO i utandning ²			E											
Navelsträngsblod								R/E						
Blod														E ³
Urin barn										E				E
AGD ⁴												E		
Blod barn ⁵														

- 1) Barnmorskan intervjuar den gravida kvinnan angående svårigheter att bli gravid, (Time to pregnancy, TTP).
- 2) Kvävedioxid i utandningsluft mäts på den gravida kvinnan vid ultraljudsundersökningen i vecka 16-18.
- 3) Blodprov i fingret vid 12 månaders ålder.
- 4) Mätning av pojkars könsorgan på ett urval barn (n=200), (Anogenital distance AGD).
- 5) Blodprov i armen (venöst) under bedövning med EMLA-salva vid 4 års ålder.

R=Rutinmässiga undersökningar/provtagningar; E=Extra provtagning

Figur 3 Medicinska undersökningar och biologiska prover i Selmastudien

Vid hälsoundersökningarna kommer biologiska prover att tas på den gravida kvinnan och barnet. På kvinnan tas i vecka 10 av graviditeten 24 ml blod och 16 ml urin. På barnet tas blod från navelsträng (3-5 ml) och vi avser att ta ett blodprov i fingret vid 12 månaders ålder. Urin tas från barnet vid 2 och 12 månaders ålder (16 ml/tillfälle). För provtagning av urin på spädbarn (som hanteras av föräldrarna) kommer en speciellt framtagen dambinda (utan plastdetaljer) att appliceras i barnets blöja. Urinuppsamlingen sker på morgonen (före BVC-besöket vid 2 och 12 månaders ålder) och urinet i blöjan kramas ur (med en mjukgörarfri plasthanthandske som skickas ut till familjen tillsammans med bindan) och samlas upp i ett provrör. Manualer för olika provtagningsprocedurer finns beskrivna på studiens hemsida (www.selmastudien.se).

Vissa prover tas rutinmässigt redan idag (t ex blod och urin för mamman samt navelsträng för barnet) medan andra prover tas speciellt för Selma-projektet (urin från barnet samt blodprov vid 12 månaders ålder). Vid 4 års ålder tas slutligen ett blodprov i armen (venöst) under bedövning med EMLA-salva för IgE-bestämning (allergi) eftersom det är först i denna ålder som IgE-sensibilisering är någorlunda vanligt förekommande, 15-30% (DBH, Hasselgren et al., manuscript).

Bioprover (blod och urin) kommer att samlas in och hanteras av lab-personal vid BMM, förlossning och BVC samt beredas och sparas nedfrysta i biobank vid Lab-medicin i enlighet med biobankslagen. Härvid gäller alla ordinarie kvalitetssäkringsrutiner som finns vid Liv. Blod och urin kommer senare i projektet att analyseras avseende förekomsten av en rad olika biomarkörer, (Appendix 1).

Enkät

Familjen kommer att få en enkät vid två tillfällen under graviditeten (vecka 10 och 25) och vid tre tillfällen under barnets spädbarnsår (2, 6 och 12 månaders ålder). Enkäten delas ut av personal vid BMM och BVC och sänds efter ifyllande av familjen till Selmastudien sekretariatet i ett portofritt svarskuvert. Därefter kommer familjen att få en enkät per år tills barnet fyllt 5 år. Dessa enkäter kommer att innefatta frågor rörande områden såsom allmän familjebakgrund, hälsa för barn och familj, miljöfaktorer inklusive bostaden och dess omgivning, psyko-sociala frågor, yrkestillhörighet, livstilsfaktorer mm. Enkäterna kommer att ha olika utformning vid olika tillfällen.

Miljöprovtagningar i bostaden (miljöexponeringar)

All miljöprovtagning i bostaden genomförs av familjen där flera av de föreslagna metoderna har använts med framgång i DBH-studien. Miljöprovtagningen sker under en period under graviditeten och under en period under spädbarnsåret, Figur 2. Familjen kommer att under graviditet och under barnets första tid att samla in bostadsdamm och andra prover från bostaden och dess omgivning. Familjen får sig tillsänt provtagningsutrustningar såsom dammfilter, ("pizzabox" och "filterstrumpa"), passiva luftprovtagare (s.k. diffusionsprovtagare), koldioxidmätare (dataloggers) mm tillsammans med beskrivningar över provtagningsprocedurer. Dammfilter ("filterstrumpa") ska appliceras på familjens dammsugare för provtagning. "Pizzaboxar" placeras i sovrum för uppsamling av luftburet damm och koldioxidmätare appliceras i sovrum för uppskattning av rummets luftomsättning (ventilation). Olika provtagningsprocedurer finns beskrivna i manualer på studiens hemsida (www.selmastudien.se).

Damm och luftprover kommer att analyseras för innehåll av kemiska och mikrobiologiska föroreningar, (t ex ftalater, bisfenol A, flamskyddsmedel, pesticider, flyktiga organiska ämnen, allergen mm).

Intervjuer

Familjer som av olika anledningar inte vill vara med i studien eller familjer som hoppar av studien senare, kommer att få besvara ett begränsat antal frågor (max 5 st) för hantering av olika typer av selektionsproblem.

Bio-statistisk analys av insamlade data

Det övergripande syftet med studien är naturligtvis att identifiera risk- och friskfaktorer i miljön och i olika livstilar studerad ohälsa. Härvid kommer två designers att användas;

- En prospektiv kohortdesign, dvs en undersökning som utgår från exponeringen och undersöker om det finns ett samband mellan exponeringsgrad (hög/låg) under graviditet/första tiden efter födseln (uttryckt både som miljöexponeringar och biomarkörer i blod och urin) och insjuknande senare i livet.
- En fall-kontroll design, dvs en undersökning som utgår från barnens hälsa senare i livet (fall/kontroll) och jämför exponeringen tidigt i livet för sjuka fall och friska kontroller.

Studien kommer även att kartlägga och undersöka hela kedjan från exponeringar i miljön (kemiska och mikrobiologiska agens i damm och luft) över biomarkörer hos mor/barn (biomarkörer i blod, urin och saliv) till insjuknande i olika typer av sjukdomar och störningar hos barnet.

Omkring 3000 gravida kvinnor skrivs in vid BMM i Värmland per år. Alla graviditeter fullföljs inte. Om man dessutom räknar med att ca 70% av familjerna vill medverka kommer i storleksordningen 2000 mor-barn par år att rekryteras till studien. Powerberäkningar visar att det behövs i storleksordningen 4000 medverkande mor-barn par för att identifiera relevanta riskfaktorer med rimlig statistisk säkerhet.

Studien är godkänd av etikprövningsnämnden i Uppsala (Dnr 2007/062).

Tidplan

Projektet startar i september 2007 med att gravida mammor bjuds in till studien vid deras första planerade besök vid BMM (vecka 10) och denna första fas, t o m att barnet har fyllt 1 år, kommer att pågå fram till 2011, Figur 4.

Samarbetspartners

Selma-studien är ett samarbete mellan ett tjugotal internationella institutioner såsom: Landstinget i Värmland (LiV); Karlstads universitet (Kau); SP Sveriges Tekniska Forskningsinstitut; Lunds universitet, arbets och miljömedicin; Göteborgs universitet, arbets och miljömedicin; International Center for Indoor Environment and Energy, Technical University of Denmark; Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; Aarhus University, Denmark; Norwegian Institute for Air Research, Norway; Harvard School of Public Health, Boston, USA; University of Medicine and Dentistry of New Jersey, USA; Center for Disease Control and Prevention (CDC), USA; University of Rochester, USA.

		2007	2008	2009	2010	2011
Graviditet		Rekrytering i vecka 10 av graviditet I				
		Vecka 16-18 (Ultraljud) II				
		Vecka 25 III				
Födelse		Förlossning IV				
Spädbarnsår		6-8 veckor V				
		5-6 månader VI				
		12 månader VII				
Barndom		18 månader VIII				
		24 månader IX				
Tidig exponering				Rekrytering av fall och kontroller		

Figur 4 Tidplan för olika undersökningar i Selmastudien

Finansiering och finansiärer

I dagsläget finns medel för att genomföra den första fasen av Selmaprojektet. Detta innebär att samla in miljömässiga data (exponeringar) och medicinska data för 1-2 årsgrupper mammor och barn (n=4000) avseende tiden från vecka 10 i graviditeten till och med att barnet är 12 månader. Finansiärer i detta första steg är Formas, Vårdalstiftelsen, Astma och Allergiförbundets forskningsfond, Cancer och allergifonden, Landstinget i Värmland genom Karlstads universitet samt SP Sveriges Tekniska Forskningsinstitut.

Appendix 1 Analyser av bioprover inom Selma

Biosamplers Biomarkers	Sample size	Treatment of sample	Storing	Biobank/Analysing lab
MOTHER				
Blood: w10				
	4 ml	Serum	-70C	Liv/Aarhus University
	1 ml	Serum	-70C	Liv/Aarhus University
IgE	1 ml	Serum	-70C	Liv/Liv
PoP	1 ml	Serum	-70C	Liv/Aarhus University
Estrogene activity	1 ml	Serum	-70C	Liv/Aarhus University
Dioxine activity	1 ml	Serum	-70C	Liv/Aarhus University
Genes	0.3 ml	Fullblood	-70C	Liv/Aarhus University
Urine: w10	16ml			
Phthalate metabolites			-20C	Liv/Lund University
Bisphenol A			-20C	Liv/Lund University
Pesticides			-20C	Liv/Lund University
Leukotriene E4			-20C	Liv/Karlstad University
NO: w16				
NO in exhale breath				Liv
CHILD				
Cord blood	2-5 ml			
PoP		Serum	-70C	Liv/Aarhus University
Estrogene activity		Serum	-70C	Liv/Aarhus University
Dioxine activity		Serum	-70C	Liv/Aarhus University
For storage		Centrifuge, store supernatant	-70C	Liv/
Multiplex cytokines		Centrifuge, store supernatant	-70C	Liv/Aarhus University
Blood 12 months				
Multiplex cytokines	50ul	2 DBS on filter paper	-20	Liv/Aarhus University
Urine: 2, 12 month	16 ml			
Phthalate metabolites			-20C	Liv/Lund University
Bisphenol A			-20C	Liv/Lund University
Pesticides			-20C	Liv/Lund University
Leukotriene E4			-20C	Liv/Karlstad University
EPX			-20C	Liv/Karlstad University
Blood 48 months	1 ml			
IgE		Serum	-70C	Liv/Liv

Referenser

- Bornehag, C. G., Sundell, J., Hagerhed-Engman, L., Sigsggard, T., Janson, S., Aberg, N., and the DBH-study group (2005a). "Dampness" at home and its association with airway, nose and skin symptoms among 10 851 preschool children in Sweden: a cross sectional study. *Indoor Air* **15**, 48-55.
- Bornehag, C. G., Sundell, J., Hägerhed, L., and Sigsgaard, T. (2005b). Association between ventilation rates in 390 Swedish homes and allergic symptoms in children: a nested case control study. *Indoor Air* **15**, 275-280.
- Bornehag, C. G., Sundell, J., Weschler, C. J., Sigsgaard, T., Lundgren, B., Hasselgren, M., and Hagerhed-Engman, L. (2004). The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. *Environmental Health Perspective* **112**, 1393-1397.
- Chalubinski, M., and Kowalski, M. L. (2006). Endocrine disrupters--potential modulators of the immune system and allergic response. *Allergy* **61**, 1326-35.
- Grandjean, P., and Landrigan, P. J. (2006). Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* **368**, 2167-78.
- Hauser, R. (2006). The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality. *Semin Reprod Med* **24**, 156-67.
- Jaakkola, J. J., Oie, L., Nafstad, P., Botten, G., Samuelsen, S. O., and Magnus, P. (1999). Interior surface materials in the home and the development of bronchial obstruction in young children in Oslo, Norway. *Am J Public Health* **89**, 188-92.
- Oie, L., Nafstad, P., Botten, G., Magnus, P., and Jaakkola, J. K. (1999). Ventilation in homes and bronchial obstruction in young children, *Epidemiology*, 10(3), 294-299. *Epidemiology* **10**, 294-299.
- Swan, S. H., Main, K. M., Liu, F., Stewart, S. L., Kruse, R. L., Calafat, A. M., Mao, C. S., Redmon, J. B., Ternand, C. L., Sullivan, S., and Teague, J. L. (2005). Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* **113**, 1056-61.