



Slutrapport til Arbejdsmiljøforskningsfonden

Oprindelige titel: Stress faktorer på arbejde og i privatliv hos gravide kvinder: Betydning for astma og andre allergiske sygdomme hos børnene.

Endelige titel: Stress og andre eksponeringer før, under og efter graviditet. Betydning for astma hos børnene.

Vivi Schlünssen, Kathrine Pape Madsen, Reiner Rugulies, Ann Dyreborg Larsen, Henrik Albert Kolstad, Kirsten Skamstrup Hansen, Jørn Olsen, Cecilie Svanes, Christer Janson, Hans Bay, Shyamali Chandrika Dharmage, Caroline Lodge, Adrian Lowe, Jens Peter Bonde, Niklas Andersson, Roseline Wright, Whitney Cowell, Camilla Sandal Sejbæk, Karin Sørig Hougaard

DANSK
ramazzini
CENTER



Slutrapport til Arbejdsmiljøforskningsfonden

Stress og andre eksponeringer før, under og efter graviditet. Betydning for astma hos børnene.

Vivi Schlünssen ^{1,2}, Kathrine Pape Madsen ¹, Xiaoqin Liu ³, Reiner Rugulies ¹, Ann Dyreborg Larsen ¹, Henrik Albert Kolstad ⁴, Kirsten Skamstrup Hansen ⁵, Jørn Olsen ⁶, Cecilie Svanes ⁷, Christer Janson ⁸, Hans Bay ¹, Shyamali Chandrika Dharmage ⁹, Caroline Lodge ⁹, Adrian Lowe ⁹, Jens Peter Bonde ¹⁰, Niklas Andersson ¹¹, Roseline Wright ¹², Whitney Cowell ¹², Camilla Sandal Sejbæk ¹, Karin Sørig Hougaard ¹

- 1) Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, København, DK
- 2) Institut for Folkesundhed, sektion for Miljø, Arbejde og Sundhed, Dansk Ramazzini Center, Aarhus Universitet, DK
- 3) Det Nationale Center for Registerbaseret Forskning, Institut for Økonomi, Aarhus Universitet, DK
- 4) Arbejdsmedicin, Dansk Ramazzini Center, Aarhus Universitetshospital, DK
- 5) Børneafdelingen Herlev og Gentofte Hospital, DK
- 6) Institut for klinisk Medicin, Aarhus Universitet, DK
- 7) Department of Occupational Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway
- 8) Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden.
- 9) Melbourne School of Population and Global Health, University of Melbourne, Australia
- 10) Arbejds- og Miljømedicinsk afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler, København, DK
- 11) Afdeling for Klinisk farmakologi, Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler, København, DK
- 12) Departments of Pediatrics & Environmental Medicine and Public Health, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York City, USA

Projektet er støttet af Arbejdsmiljøforskningsfonden (17-2015-09 / 20150067134)

Slutrapport til Arbejds miljø forskningsfonden

Titel: Stress og andre eksponeringer før, under og efter graviditet. Betydning for astma hos børnene.

Forfattere: Vivi Schlünssen, Kathrine Pape Madsen, Xiaoqin Liu, Reiner Rugulies, Ann Dyreborg Larsen, Henrik Albert Kolstad, Kirsten Skamstrup Hansen, Jørn Olsen, Cecilie Svanes, Christer Janson, Hans Bay, Shyamali Chandrika Dharmage, Caroline Lodge, Adrian Lowe, Jens Peter Bonde, Niklas Andersson, Roseline Wright, Whitney Cowell, Camilla Sandal Sejbæk, Karin Sørig Hougaard.

Udgiver: Det Nationale Forskningscenter for Arbejds miljø, København

Økonomi: Projektet er økonomisk støttet af Arbejds miljø forskningsfonden (Projekt nummer 17-2015-09 / 20150067134)

Indholdsfortegnelse

Forord	s. 5
Resume	s. 7
Summary in English	s. 9
Projektets formål	s.11
Forskningsplan, metoder og data	s.13
<i>Populationer</i>	<i>s.13</i>
<i>Måling af eksponering</i>	<i>s.16</i>
<i>Måling af outcome</i>	<i>s.16</i>
<i>Måling af kovariate</i>	<i>s.18</i>
<i>Statistiske analyser</i>	<i>s. 18</i>
Projektets resultater	s.20
<i>Forældres erhvervsmæssige kemiske eksponeringer før og efter undfangelse og astma blandt børnene</i>	<i>s.20</i>
<i>Prænatal stress og astma blandt børnene</i>	<i>s.21</i>
<i>Trajectories for astma fænotyper, og deres relation til negative livsbegivenheder tidligt i livet</i>	<i>s.23</i>
<i>Selv-rapporterede informationer om allergi for personer med astma</i>	<i>s.24</i>
Konklusioner og perspektiver	s.24
Referencer	s.26
Bilag 1. Videnskabelige artikler	s.29

Forord

I 2015 bevilligede Arbejdsmiljøforskningsfonden støtte til Prænatal stress og astma projektet, som er gennemført i perioden 1.1 2016 – 30.4. 2020. (projekt nummer 17-2015-09 / 20150067134).

Denne rapport giver et overblik over de resultater, som er opnået inden for bevillingsperioden. Der er stadig én videnskabelig og én populær videnskabelig artikel undervejs, og disse vil blive fremsendt til AMFF, så snart de er udgivet.

Resultater fra projektet beskriver, hvordan erhvervsmæssige eksponeringer blandt unge mennesker, før de undfanger børn, stress eksponeringer under graviditeten og negative livsbegivenheder tidligt i livet, kan påvirke risikoen for udvikling af astma hos børn. Baseret på tidligere undersøgelser var vores hypotese, at både jobstress og privatlivsstress øgede risikoen for astma, men til forskel fra andre eksisterende undersøgelser inddrog vi betydningen af både jobstress og arbejdsstress i de samme analyser, og vi benyttede kohortestudier med overvejende objektive mål for både eksponering og astma. Vores studie om erhvervsmæssige eksponeringer før undfangelsen er det første af sin art. I al beskedenhed vurderer vi, at vi bidrager med vigtig viden om mødres og fædres erhvervsmæssige eksponeringer og deres indflydelse på den vigtigste kroniske sygdom blandt børn, nemlig astma.

Kathrine Pape erhvervede sin ph.d.-grad 15. maj 2020 baseret på data fra ”Prænatal stress og astma projektet”, og undervejs var hun på forskningsophold i både Australien (University of Melbourne) og USA (School of Medicine, Mount Sinai, New York City).

I det daglige arbejde har Kathrine udover af undertegnede fået vejledning og sparring af Karin Sørig Hougaard, Xiaoqin Liu og Camilla Sandal Sejbæk, som har været afgørende for kvaliteten af projektet hele vejen igennem.

To af studierne har inkluderet data fra de 3 Internationale studier ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), RHINE (Respiratory Health in Northern Europe), og RHINESSA (Respiratory Health In Northern Europe, Switzerland, Spain and Australia), og projektet har profiteret af at være inkluderet i disse projekters store internationale forskernetværk.

Projektet har undervejs involveret forskere fra en række nationale og internationale forskningsinstitutioner, herunder Institut for Folkesundhed, Institut for klinisk Medicin og Institut for

Slutrapport til Arbejdsmiljøforskningsfonden – Prænatal stress og astma

Økonomi, Aarhus universitet; Dansk Ramazzini Center, Region Midt- og Nord; Arbejdsmedicin, Aarhus Universitetshospital; Børneafdelingen Herlev og Gentofte Hospital; Department of Occupational Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norge; Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sverige; Melbourne School of Population and Global Health, University of Melbourne, Australien; Arbejds- og Miljømedicinsk afdeling og Afdeling for Klinisk farmakologi, Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler, København; og School of Medicine at Mount Sinai, New York City, USA.

Sidst, men ikke mindst: En varm tak til alle forskere fra de mange forskningsinstitutioner, forskergrupper og forskernetværk, som har bidraget til dette projekt. Uden alt den kritiske, konstruktive og kærligt kritik var dette projekt ikke kommet i mål.

Vivi Schlünssen, Aarhus, 31. August 2020

Resume

Astma er den mest almindelige kroniske sygdom hos børn, og til trods for megen forskning er årsagerne til astma langt fra kendt. I dette projekt undersøgte vi, om eksponeringer før undfangelse, under graviditeten samt i de først leveår øger risikoen for astma hos børn. Mere specifikt undersøgte vi sammenhængen mellem forældres erhvervsmæssige kemiske eksponeringer (allergener, reaktive kemikalier, mikroorganismer og pesticider) inden befrugtningen, mors eksponering under graviditet (privatlivsstress, arbejdsstress og kemiske eksponeringer) og risikoen for astma hos deres børn. Endelig blev negative barndomsoplevelser og risikoen for at udvikle astma senere hen undersøgt. På tværs af undersøgelserne blev påvirkningen af køn på risikoen for astma undersøgt. Desuden blev astmafænotyper identificeret og validering af selvrapporteret allergi blandt astmatikere undersøgt.

Der blev udført fire kohorteundersøgelser og en valideringsundersøgelse baseret på: The Danish National Birth Cohort (DNBC), the Respiratory Health in Northern Europe, Spain and Australia (RHINESSA) generation study, the Melbourne Atopy Cohort Study (MACS), the Tasmanian Longitudinal Health Study (TAHS), samt inddragelse af de landsdækkende registre i Danmark.

I **studie 1** (RHINESSA kohorten) fandt vi, at forældres kemiske erhvervsmæssige eksponeringer (allergener, reaktive kemikalier, mikroorganismer og pesticider) før eller efter befrugtning ikke havde indflydelse på deres børns astmaforekomst. Undersøgelsen var baseret på oplysninger om job fra forældre kombineret med jobeksponeringsmatricer, samt på selvrapporterede oplysninger om astma fra de nu voksne børn.

I **studie 2** (DNBC) fandt vi, at hverken job- eller privatlivslivs stress under graviditeten var relateret til udvikling af astma blandt børnene. Informationer om stress og astma indhentede vi via jobtitler, jobeksponeringsmatricer og registerdata. Resultaterne i **studie 3** (registerstudie) understøttede, at privatlivsstress under graviditeten ikke øgede risikoen for astma blandt børnene. Derimod var lav jobkontrol hos kvinderne under graviditeten forbundet med astma blandt børnene, men kun blandt kvinder med lave psykologiske jobkrav.

I **studie 4** (registerstudie) identificerede vi tre typer astma. Dertil fandt vi, at negative barndomsoplevelser tidligt i livet øgede odds for alle typer af astma.

I **studie 5** (MACS og TAHS) fandt vi, at selvrapporterede informationer om høfeber og børneeksem er gode indirekte mål for allergi blandt astmatikere.

Samlet set understøtter resultaterne fra dette projekt ikke på en stærk sammenhæng mellem erhvervsmæssige eksponering før befrugtning eller under graviditeten og udvikling af astma blandt børn, hverken for drenge eller piger. Lav jobkontrol under graviditet er en mulig risikofaktor for astma blandt børnene, men modificeret af psykologiske jobkrav. Negative begivenheder tidligt i livet er muligvis en risikofaktor for astma senere i barndommen.

Baseret på tidligere undersøgelser af stress under graviditeten og astma blandt børn var vores hypotese, at både jobstress og privatlivsstress øgede risikoen for astma. Til forskel fra andre eksisterende undersøgelser inddrog vi her betydningen af stress både i privatlivet og på jobbet i de samme analyser, og vi benyttede kohortestudier med overvejende objektive mål for både eksponering og astma. Vores studie om erhvervsmæssige eksponeringer (allergener, reaktive kemikalier, mikroorganismer og pesticider) før undfangelsen er det første af sin art, så det er vigtigt at få bekræftet dette fund i andre studiepopulationer.

Samlet set bidrager dette studie med vigtig viden om mødres og fædres erhvervsmæssige eksponeringer og deres indflydelse på den vigtigste kroniske sygdom blandt børn, nemlig astma.

Summary in English

Asthma is the most common chronic disease in children, and despite much research, the causes of asthma are far from known. In this project, we investigated whether exposures before conception, during pregnancy and in the first years of life increase the risk of asthma in children. More specifically, we investigated the relationship between parents' occupational chemical exposures (allergens, reactive chemicals, microorganisms and pesticides) before conception, maternal exposure during pregnancy (stress in private life, work stress and chemical exposures) and the risk of asthma in their children. Finally, negative childhood experiences and the risk of developing asthma were investigated. Across the studies, the influence of gender on the risk of asthma was investigated. In addition, asthma phenotypes were identified and validation of self-reported allergy among asthmatics was investigated.

Four cohort studies and one validation study were performed, based on The Danish National Birth Cohort (DNBC), The Respiratory Health in Northern Europe, Spain and Australia (RHINESSA) generation study, the Melbourne Atopy Cohort Study (MACS), The Tasmanian Longitudinal Health Study (TAHS), and finally, nationwide registers in Denmark.

In **Study 1** (RHINESSA cohort), we found that parents' occupational chemical exposures (allergens, reactive chemicals, microorganisms and pesticides) before or after conception did not affect their children's asthma incidence. The study was based on job information from parents combined with job exposure matrices, as well as on self-reported information on asthma from the (now adult) children.

In **Study 2** (DNBC), we found that neither work nor private life stress during pregnancy was related to the development of asthma among the children. Information about stress and asthma were obtained via job titles, job exposure matrices and register data. The results in **Study 3** (registry study) supported that stress in private life during pregnancy did not increase the risk of asthma among the children. In contrast, low job control was associated with childhood asthma, but only among women with low psychological job demands.

In **Study 4** (registry study), we identified three types of asthma, and adverse childhood experiences early in life increased the odds for all three types of asthma.

In **Study 5** (MACS and TAHS), we found that self-reported information on hay fever and childhood eczema are good proxy measures of allergy among asthmatics.

Overall, the results of this project do not support a strong association between occupational exposure before conception or during pregnancy and the development of asthma in children, neither in boys nor girls. Low job control during pregnancy is a possible risk factor for childhood asthma, but was modified by psychological job requirements. Adverse events early in life may be a risk factor for asthma later in childhood.

Based on previous studies of stress during pregnancy and asthma in children, our hypothesis was that both job stress and stress in private life increased the risk of asthma, but unlike other existing studies, we here included the importance of both job stress and private stress in joint analyses, and we used cohort studies with predominantly objective measures for both exposure and asthma. Our study on occupational exposures (allergens, reactive chemicals, microorganisms and pesticides) before conception is the first of its kind, so it is important to confirm this finding in other study populations.

Overall, this study contributes important knowledge about mothers 'and fathers' occupational exposures and their impact on the most important chronic disease among children, namely asthma.

Projektets formål

I 1970'erne fandt Forsdahl, at dårlige levevilkår blandt norske børn og unge øgede deres risiko for arteriosklerotisk hjertesygdom senere i livet (Forsdal 1977). I 1980'erne blev hypotesen om føtal oprindelse af sygdom senere i livet introduceret af Barker (Barker 1989). Disse tidlige hypoteser og epidemiologiske undersøgelser af den mulige betydning for eksponeringer tidligt i livet har ført til DOHAD hypotesen: "Developmental Origins of Health and Disease" (Barouki 2012).

På trods af meget forskning er årsager til udvikling af astma dårlig belyst, men stadig mere forskning tyder på at eksponeringer tidligt i livet er vigtige (Campbell 2015). De sidste 15 år har adskillige epidemiologiske studier undersøgt virkningen af mors psykosociale stress under graviditeten på børns astmarisiko. Flere systematiske review og metaanalyser har fundet en ca. 50% øget risiko for astma blandt børn, hvis mødre var udsat for stress under graviditeten (Andersson 2016, Flanigan 2018, Rosa 2018,

Loo 2016). Nogle undersøgelser af stress under og efter graviditeten tyder på en dosis-respons sammenhæng, og andre studier tyder på at drenge er mere sårbare for stress under graviditeten, mens piger er mere sårbare for kumulativ stress eller stress efter fødslen (Lee 2016, Rosa 2018). Negative livsbegivenheder tidligt i livet har tidligere vist at være en risikofaktor for udvikling af astma senere i barndommen (Exley 2015). Der er dog betydelige metodologiske udfordringer i eksisterende studier, herunder kvaliteten af den måde både stress og astma er målt (Andersson 2016). Derudover har ingen eksisterende studier vurderet effekten af stress på arbejdet og stress i privatlivet samtidig.

Et af de nye spørgsmål er, om også eksponeringer før undfangelsen for kommende mødre og fædre har betydning for deres børns helbred (Lønnebotn 2018). Der er en enkelt undersøgelse, som tyder på at erhvervmæssig udsættelse for svejsning (og rygning) blandt unge mænd påvirker deres børns astmarisiko mange år senere (Svanes 2017)

Hvis erhvervmæssige eksponeringer under graviditeten og selv før undfangelsen har betydning for udvikling af astma i den kommende generation, betyder det, at vi må anlægge en radikal anden tilgang til forebyggelse af astma, og ikke kun fokusere på erhvervmæssige eksponeringer blandt voksne, men derimod også på gravide og ikke mindst på de helt unge.

Ambitionen med dette projekt var at bidrage med viden om, hvordan erhvervmæssige eksponeringer i kombination med eksponeringer i privatlivet før undfangelsen, samt under og efter graviditeten påvirker risikoen for astma blandt børn.

Projektets formål var:

- 1) At undersøge om arbejdsstress og stress i privatlivet under graviditeten øger risikoen for udviklingen af astma blandt børnene (Studie 2 +3)
- 2) At undersøge om en eventuel negativ effekt af stress under graviditeten afhænger af barnets køn (Studie 1-4)
- 3) At undersøge om forældres erhvervmæssige kemiske eksponeringer før og efter undfangelse øger risikoen for astma blandt børnene (Studie 1)
- 4) At beskrive trajectories for astma fænotyper, og undersøge om negative livsbegivenheder (Adverse Childhood Experiences, ACE) tidligt i livet øger risikoen for astma blandt børnene (studie 4).
- 5) At undersøge om selv-rapporterede informationer om allergi er et validt allergi-mål blandt personer med astma (studie 5).

Det oprindelige projekt fokuserede udelukkende på stress under og efter graviditeten, og inddrog ud over astma også andre allergiske sygdomme som udfaldsmål. Den nyeste forskning peger på at også eksponeringer før undfangelse er betydningsfulde. En af de inkluderede kohorter (RHINESSA) gav mulighed for undersøge betydningen er erhvervmæssige kemiske eksponeringer før undfangelsen, men havde begrænsede data til at se på stress, hvorfor vi valgte at inkludere også erhvervmæssige kemiske eksponeringer.

Effekten af stress efter fødslen undersøgte vi ved at se på ”adverse childhood experiences” (ACE) tidligt i livet (0-2 år) og senere udvikling af astma.

Endelig inkluderede vi et valideringsstudie af selvrapporterede informationer om allergi vs. objektive tests, da selvrapporterede data bruges i udstrakt grad uden at validiteten var kendt.

Forskningsplan, metoder og data

Populationer

Denne afhandling er baseret på landsdækkende registre i Danmark og følgende kohorter: Respiratory Health in Northern Europe, Spain and Australia (RHINESSA), Melbourne Atopy Cohort Study (MACS), Tasmanian Longitudinal Health Study (TAHS) og Børns Sundhed i generationer (BSIG). Nedenfor er en kort beskrivelse af de forskellige kohorter og registre. Tabel 3.1 opsummerer kohorter, registre og variable anvendt i projektet.

RHINESSA er en kohorte af voksne børn (18-52 år, n = 8204), hvis forældre tidligere deltog i kohortestudiet European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), med start 1989-1992 og med opfølgninger i 2002 og 2012. ECRHS blev etableret for at estimere variationen i forekomsten af astma og allergi hos unge voksne i Europa og andre dele af verden. Det er en randomiseret populationsbaseret kohorte, hvor deltagerne var 20 til 44 år, da de blev inkluderet (se www.ecrhs.org). RHINESSA kohorten består af børn fra ECRHS-centre med baseline i 2013-2016. Børn fra ti ECRHS-centre er inkluderet, herunder centre fra Nordeuropa, Spanien og Australien (se www.rhinessa.nu).

MACS er en højrisiko-fødselskohorte af børn med en forælder eller ældre søskende med allergiske sygdomme. Kohorten blev oprettet 1990 -1994, hvor 620 ufødte børn og deres familiemedlemmer (1234 forældre og 617 søskende) blev rekrutteret. MACS-deltagere blev fulgt op med bl.a. telefoninterview 18 gange i løbet af de første to leveår. Børnene fik lavet priktest for allergi, da de var 6, 12 og 24 måneder gamle, og der var årlige telefonundersøgelser fra børnene var tre til syv år. Børnene blev undersøgt igen, da de var 12, 18 og 25 år.

TAHS er en kohorte af alle skolebørn (7 år) født i 1961 i Tasmanien, Australien. Ved baseline blev både børn, søskende og deres forældre undersøgt. Børnene er blevet fulgt op flere gange fra de var mellem 7 og 55 år.

BSIG (også kendt som den danske mor barn kohorte) er et landsdækkende kohortestudie af gravide kvinder og deres børn. Fra 1. marts 1996 til 1. november 2002 blev gravide kvinder rekrutteret fra uge 6 til uge 12 i svangerskabet af deres praktiserende læge. Cirka halvdelen af alle danske praktiserende læger i Danmark inviterede gravide kvinder, og omkring 60% af de inviterede kvinder deltog, i alt 101 042 graviditeter. De gravide kvinder blev bedt om at udfylde et spørgeskema og deltage i fem

Slutrapport til Arbejds miljø forsknings fonden – Prænatal stress og astma

telefoninterviews (uge 12 og 30 i graviditeten, og igen når barnet var 6 måneder, 18 måneder og 7 år gammelt.

Studie 2, 3 og 4 bygger helt eller delvist på en række danske registre, se tabel 1.

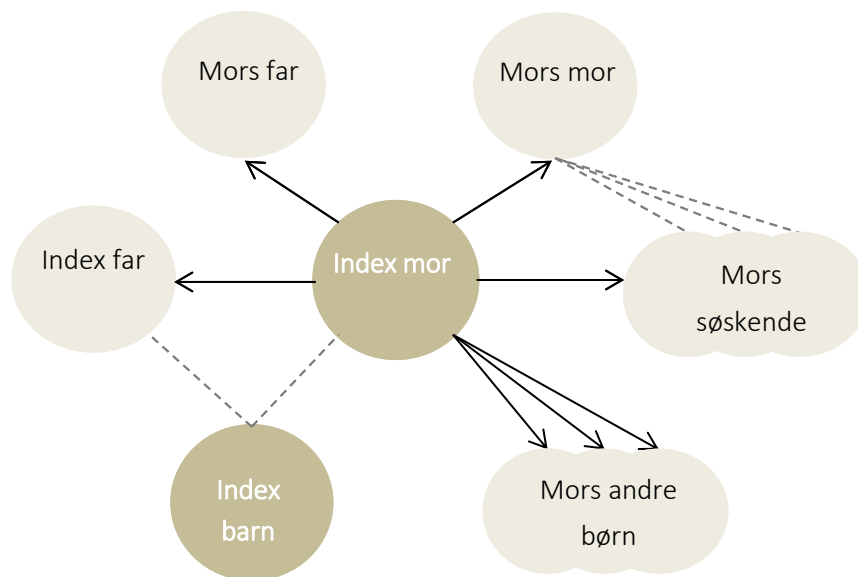
Tabel 1. Oversigt over kohorter og registre brugt i projektet

	Etableret		Studie 1	Studie 2	Studie 3	Studie 4	Studie 5
Kohorter							
RHINESSA børn	2013-2016		•				
RHINESSA forældre	1992		•				
DNBC	1996-2002			•			
MACS	1990-1994						•
TAHS	1961						•
Registre							
		Variable					
CPR-registreret	1968	For hver person (via CPR)					
		Køn		•	•	•	
		Fødselsdag		•	•	•	
		Dato for emmigration		•	•	•	
Fødselsregisteret	1968	For hvert barn (via CPR)					
		Mors CPR		•	•	•	
		Fars CPR		•	•	•	
		Barns fødselsdag		•	•	•	
		Gestations alder		•	•	•	
		Enkelt eller flerfold fødsler		•	•	•	
		Levende og dødfødte		•	•	•	
		Paritet		•	•	•	
		Levested (by, land)		•	•	•	
		For hver mor (via CPR)					
		Barns fødselsdag		•	•	•	
		Mors CPR		•	•		
		Fars CPR		•	•		
		Ryging under graviditet		•	•		
		For hver bedstemor (via CPR)					
		Barns fødselsdag		•	•		
Landspatientregisteret	1977	For hver person (via CPR)					
		Henvisningsdato		•	•	•	
		Hoveddiagnose (ICD-8 og ICD-10 koder)		•	•	•	
Lægemiddeldatabasen	1995	For hver person (via CPR)					
		Dato for udløsning af recept		•	•	•	
		Recept (ACT-code)		•	•	•	
Erhvervsklassifikationsmodulet	1976	For hver mor (via CPR)					
		Registreringsdato			•		
		DISCO-88 kode			•		
		For hver far (via CPR)					
		Registreringsdato			•		
		DISCO-88 kode			•		
Uddannelsesregisteret	1910	For hver mor (via CPR)					
		Registreringsdato		•	•	•	
		Uddannelsesniveau (ISCED kode)		•	•	•	
		For hver far (via CPR)					
		Registreringsdato		•	•	•	
		Uddannelsesniveau (ISCED kode)			•	•	
Dødsårsagsregisteret	1871	or hver person (via CPR)					
		Dødsdato		•	•	•	

Forkortelser: CPR, Person-nummer; ICD-8, International Classification of Diseases 2008; ICD-10, International Classification of Diseases 2010; ACT, Anatomical Therapeutic Chemical classification codes; DISCO-88, Danish International Standard Classification of Occupations, revision 1988; ISCED, International Standard Classification of Education.

Måling af eksponering

I Studie 1 blev forældrenes erhvervmæssige kemiske eksponeringer vurderet ved hjælp af deres job-historie koblet med en jobeksponeringsmatrice (JEM) baseret på ekspertvurderinger af 20 eksponeringer, der er kendt eller mistænkt for at kunne forårsage astma (Le Moual 2018). Hver ISCO-88 jobkode blev for hvert af de 20 stoffer tildelt enten 'høj eksponering' (høj sandsynlighed for



Figur 1. Nære slægtinge til moderen (bortset fra indeksbarnet) koblet via CPR-nummer (undersøgelse 2 og 3)

eksponering og moderat til høj intensitet), 'medium eksponering' (lav til moderat sandsynlighed eller lav intensitet), eller 'ingen eksponering'. De 20 stoffer blev delt i 4 hovedgrupper:

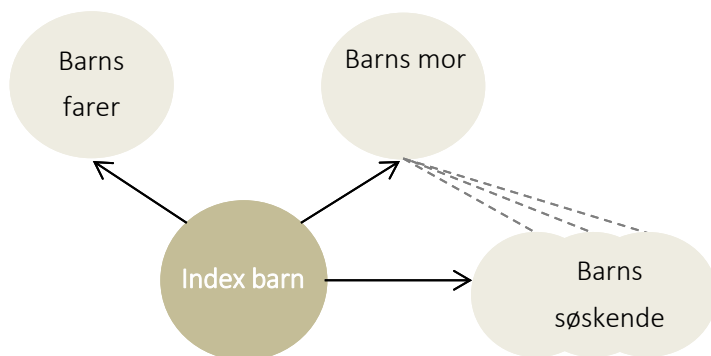
- *Mikroorganismer (skimmelsvamp, endotoksin)*
- *Pesticider (herbicider, insekticider, fungicider)*
- *Allergener (dyr, mel, husstøvmider, lagermider, plantemider, enzymer, latex, fisk/skaldyr)*
- *Reaktive kemikalier (desinfektionsmidler, isocyanater, acrylater, epoxyharpikser, persulfat/henna, alifatiske aminer, blegemiddel).*

Vi definerede 3 forskellige eksponeringsvinduer: 1) Eksponering kun før undfangelse, 2) Eksponering både før og efter undfangelsen, eller 3) Eksponering kun efter fødslen. Den sidste kategori var så lille, at den ikke blev inkluderet i analyserne.

I studie 2 og 3 inkluderede vi prænatal stress, både mors arbejdsstress og stress i privatlivet. Det sidste blev vurderet ved hjælp af registerdata, og blev defineret som død (bereavement), livstruende sygdom, selvmordsforsøg, alkohol- eller stofmisbrug af en nær slægtning til den gravide kvinde, se figur 1, under et benævnt negative livsbegivenheder. Eksponeringstidspunktet var et år før eller under graviditet.

Arbejdsstress blev operationaliseret som komponenter i jobstrain-modellen, dvs. jobkontrol og psykologiske jobkrav baseret på en tilpasset version af Karaseks oprindelige model (Karasek 1990, 1998). For at få et uafhængigt mål for eksponering brugte vi en psykosocial JEM baseret på data fra den Nationale Arbejdsmiljø Kohorte, NAK (Wieclaw 2006, 2008), som vi kobled til den gravide kvindes jobtitel under graviditeten. Vi undersøgte jobkontrol og psykologiske jobkrav hver for sig og testede for interaktion. Den psykosociale JEM havde ud over jobkontrol og psykologiske jobkrav også estimater for følelsesmæssige jobkrav, arbejdsrelateret vold, og trusler om arbejdsrelateret vold. Baseret på disse fem eksponeringer definerede vi et eksponerings-index for jobstress gående fra nul til fem jobstressorer.

I studie 4 brugte vi registeroplysninger til at definere negative barndomsoplevelser (Adverse childhood experiences, ACE) tidligt i livet (0 til <2 år), herunder dødsfald, livstruende sygdom, selvmordsforsøg eller, og alkohol/stofmisbrug af en nær slægtning, se figur 2.



Figur 2. Nære slægtninge til barnet, koblet via CPR nummer (studie 4)

Måling af outcome

Astma

I studie 2, 3 og 4 brugte vi registerdata til at definere astma, defineret ved mindst én hospitalskontakt for astma eller indløsning af mindst to recepter for anti-astmatisk medicin inden for et år, alt efter hvad der kom først. I studie 2 inkluderede vi astma efter barnet var 3 år, hvorimod astma blev inkluderet fra fødslen i studie 1, 3 og 4. I studie 1 og 5 brugte vi selvrapporeret astma (nogensinde) fra spørgeskema.

Allergi

I studie 5 blev selvrapporeret allergi brugt til at identificere allergi. Operationalisering af høfeber nogensinde og eksem nogensinde var baseret på selvrapporerede episoder i MACS og lidt mere bredt defineret i TAHS. I studie 5 blev klinisk defineret allergi defineret som en mindst én positiv hudprøvetest over for støvmider, kat, en skimmelsvamp, eller græs.

Måling af kovariater

Vi brugte overvejende DAGs (directed acyclic graphs) til at beslutte, hvilke kovariater der skulle med i de statistiske modeller (Grenland 1999). Hvor det var relevant, blev der taget højde for familiestrukturen, studiecenter, barnets køn og barnets atopiske status. Derudover blev der generelt justeret for forældres og/eller bedsteforældres alder, rygning, uddannelsesniveau, opvækststed og astmastatus, børnenes alder og paritet.

Statistiske analyser

I studie 1 (RHNESSA kohorte) brugte vi multivariable og multinomiale logistiske regressionsmodeller til at undersøge sammenhæng mellem kemiske eksponeringer før undfangelse, omkring graviditet og efter fødsel og astma blandt børnene. Analyserne blev lavet separat for hver af de fire eksponeringer (mikroorganismer, pesticider, allergener og reaktive kemikalier). Referencegruppen var ikke-eksponerede forældre.

I studie 2 (BSIG kohorte inkl. registerdata) brugte vi Cox regression til at undersøge hazard ratio (HR) for astma blandt børn i relation til deres mødres eksponering for stress under graviditeten. Bereavement (tab af nær slægtning) blev dikotomiseret ($0 / \geq 1$). Negative livsbegivenheder (ud over bereavement også livstruende sygdom, selvmordsforsøg og alkohol- eller stofmisbrug hos en nær slægtning til den gravide) blev omdannet til et index med værdier fra 0 til 5, og derefter dikotomiseret ($0 / \leq 1$).

Jobkontrol og psykologiske jobkrav blev inkluderet i modellerne som kontinuierlige variable. JEM-indekset blev kategoriseret som 0-5 begivenheder som beskrevet tidligere. Alle eksponeringsvariable blev der gensidigt justeret for, og vi testede for interaktion mellem de enkelte eksponeringsvariable.

I studie 3 (registerstudie) brugte vi log-binomial regression til at estimere prævalensratio for astma blandt børn i relation til deres mødres eksponering for stress under graviditeten. Som i studie 2 inkluderede vi negative livsbegivenheder. Derudover blev psykologiske jobkrav og jobkontrol inkluderet som dikotome variable (over/under medianen). Astma blandt børnene blev opdelt i 3 grupper (forbigående tidlig opstået astma, vedvarende tidlig opstået astma og sent opstået astma). Der blev gensidigt justeret for eksponeringsvariable samt testet for interaktion mellem de enkelte eksponeringsvariable.

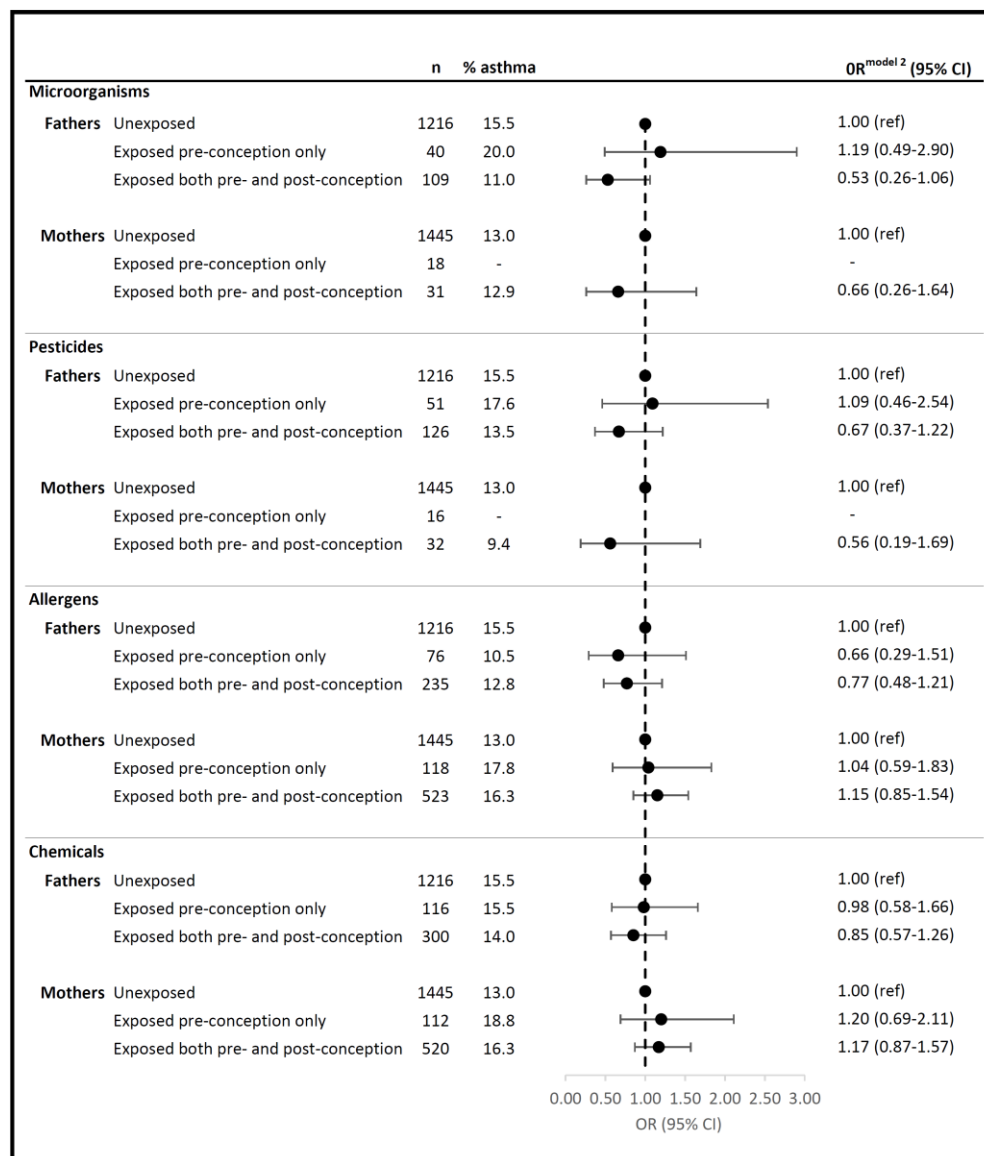
I studie 4 (registerdata) brugte vi trajectory analyser til at identificere forskellige typer af astma (fænotyper) hos børn 0-10 år. Derefter brugte vi multinomial logistisk regression til at undersøge sammenhæng mellem negative livsbegivenheder i de første 2 leveår (dødsfald, livstruende sygdom, selvmordsforsøg eller, og alkohol/stofmisbrug af en nær slægtning) og udvikling af de enkelte astmafænotyper.

I studie 5 (TAHS og MACS kohorter) udregnede vi sensitivitet, specificitet, positiv likelihood ratio (PLR), negativ likelihood ratio (NLR), og diagnostiske odds ratios (DOR) for at sammenligne allergi blandt astmatikere baseret på selvrapporerede oplysninger versus hudprøvetest.

Projektets resultater

Studie 1. Forældres erhvervsmæssige kemiske eksponeringer før og efter undfangelse og risikoen for astma blandt børnene (Pape 2020)

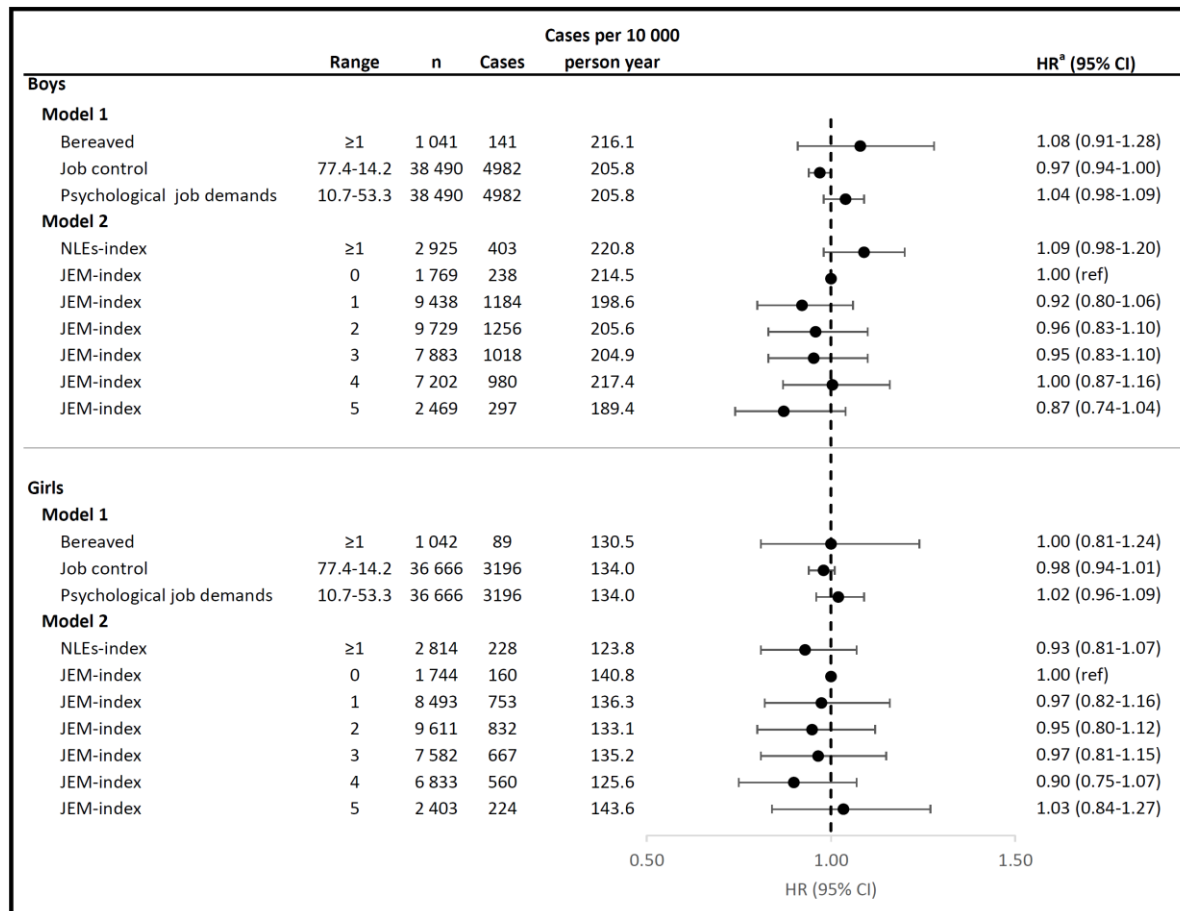
I dette to-generationsstudie af 3.985 børn og én af deres forældre fandt vi, at forældrenes eksponering for mikroorganismer, pesticider, allergener eller reaktive kemikalier ikke var relateret til astma blandt børnene, hverken før eller efter undfangelsen. Hovedresultaterne kan ses i figur 3.



Figur 3. Forældres erhvervsmæssige eksponeringer og odds for børnenes astma (0-15 år). Multivariabel logistisk regressionsanalyse af 3985 børn.

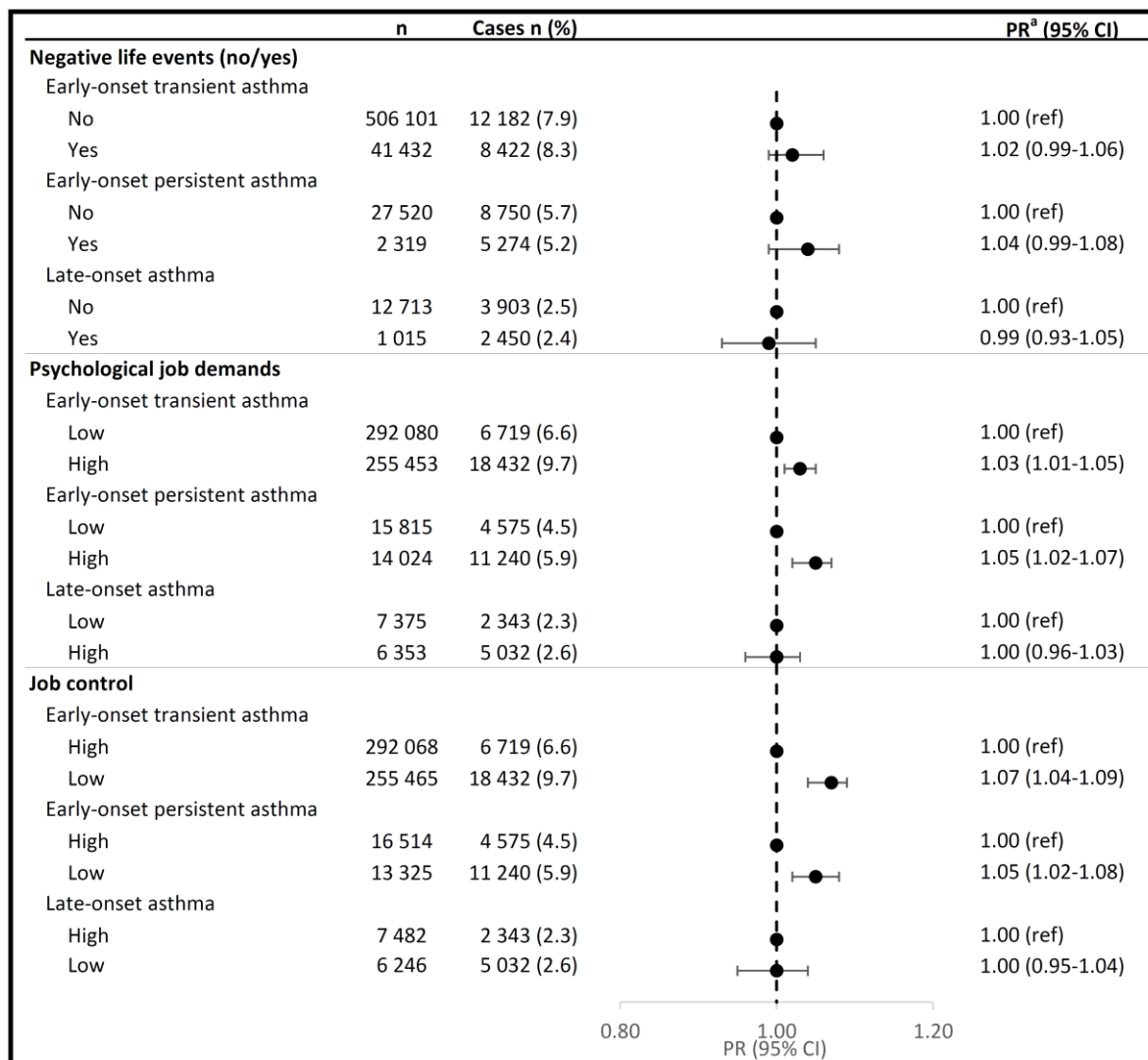
Studie 2 og 3. Arbejdsstress og stress i privatlivet under graviditeten og risiko for udviklingen af astma blandt børnene (Pape 2020, Liu 2019)

Vi fandt ingen sammenhæng mellem mødrenes stressorer i privatlivet under graviditeten og astma blandt børnene, hverken i det populationsbaserede kohortestudie af 75.156 mor-barn par (Studie 2) eller det landsdækkende registerbaserede studie af 547.533 mor-barn par (Studie 3), se figur 4 og figur 5. Dette gjaldt dette både piger og drenge, se tabel 4.

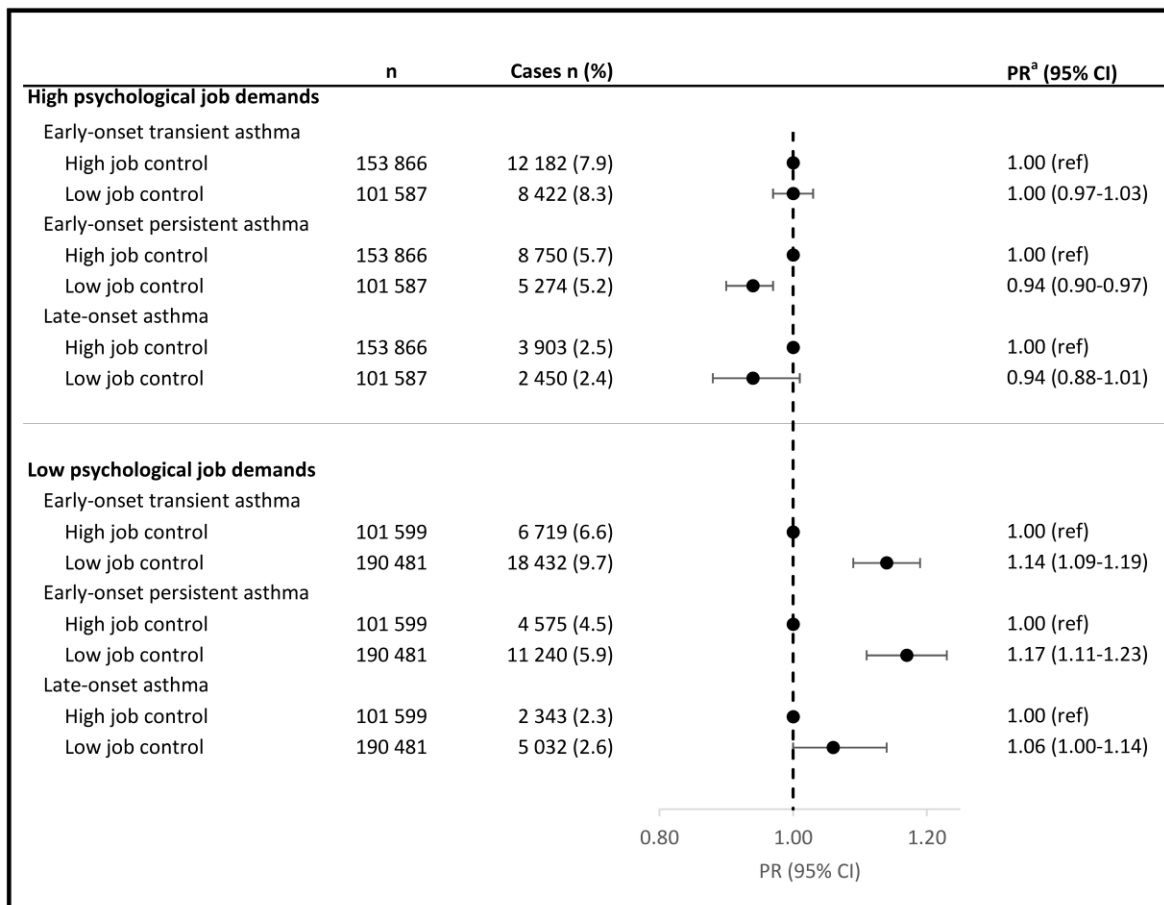


Figur 4. Mødres privatlivs- og arbejds-stressorer under graviditet og risiko for astma blandt deres børn ((n = 75 156). Justerede Cox regressions analyser. HR = Hazard Ratio, CI = sikkerhedsinterval. NLE = negative livsbegivenheder, JEM = jobeksponeringsmatricer. Studie 2

I studie 3, som undersøgte forskellige fænotyper af astma, var lav jobkontrol og høje psykologiske jobkrav under graviditet forbundet med øget risiko for forbigående og vedvarende astma, men ikke med sent opstået astma, figur 5. Vi fandt interaktion mellem jobkontrol og psykologiske jobkrav, og det betød, at kun var blandt kvinder med lave psykologiske jobkrav, at lav jobkontrol var forbundet med øget astmarisiko blandt børnene, se figur 6. Resultaterne gjaldt for både piger og drenge.



Figur 5. Mødres privatlivs- og arbejds-stressorer under graviditet og risiko for astma blandt deres børn (n = 547 533). Justerede log-binomial regressionsanalyser. Studie 3



Figur 6. Modres privatlivs- og arbejds-stressorer under graviditet og risiko for astma blandt deres børn, opdelt på mødre med henholdsvis høje og lave psykologiske krav. Justerede log-binomial regressionsanalyser. Studie 3

Studie 4. Trajectories for astmafænotyper, samt undersøgelse af om negative livsbegivenheder tidligt i livet øger risikoen for astma blandt børnene (Pape 2020, i review)

I dette registerbaserede studie af 466.556 danske børn født mellem 1997 og 2004 fandt vi, at negative livsbegivenheder i alderen 0-2 år øgede risikoen for astma senere i barndommen. Det gjaldt både forbigående og vedvarende tidlig opstået astma, samt sent opstået astma. Resultaterne gjaldt for både piger og drenge.

Studie 5. Selv-rapporterede informationer om allergi vs. hudprøvetest for allergi blandt personer med astma (Pape 2020)

I tværsnitsvalideringsundersøgelsen af børn, søskende og forældre i to australske kohorter (n = 1.293) fandt vi høje diagnostiske odds ratio (DOR $\geq 20,5$) for selvrapporteret høfeber nogensinde “og / eller” nogensinde eksem sammenlignet med hudprøvetest. Når der blev brugt høfeber alene, var DOR mindst 4,13, mens DOR for kun eksem alene var $\geq 0,74$, og hvis der krævedes både høfeber “og” nogensinde eksem, var DOR $\geq 0,19$. Vi konkluderede, at man får et godt mål for allergi blandt astmatikere ved at spørge om høfeber og eksem. Vi fandt lignende resultater for sensitivitet, specificitet, positiv likelihood ratio (PLR), og negativ likelihood ratio (NLR).

Konklusioner og perspektiver

I dette projekt tilstræbte vi at udvide den nuværende viden om, hvad forældrenes erhvervsmæssige og private eksponeringer før undfangelse, under graviditet samt barnets udsættelse for negative begivenheder tidligt i livet betyder for udviklingen af astma hos børn. Vi undersøgte effekten af forældres erhverv før og efter befrugtning med fokus på kemiske eksponeringer, effekten af mødres stress privat og på arbejde under graviditet, samt betydningen af negative livsbegivenheder tidligt i barnets liv for udvikling af astma senere i barndommen. Vi benyttede overvejende objektive mål for både eksponering og børns astma. Vi undersøgte, om disse eksponeringer påvirkede piger og drenge forskelligt, og om effekten af eksponeringerne afhang af type af astma (tidlig og sent opstået astma, allergisk og ikke-allergisk astma). Endelig undersøgte vi om selv-rapporteret allergi kan bruges i undersøgelser, hvor man ikke har objektive målinger af allergi.

Overordnet set tyder vores resultater på, at forældres erhvervsmæssige eksponering før undfangelse eller under graviditet ikke har stor betydning for, om deres børn får astma senere i livet. Vores undersøgelse understøtter altså ikke, at man på nuværende tidspunkt skal iværksætte yderligere forebyggende tiltag på arbejdsmarkedet for at nedsætte risikoen for, at børn får astma. Det er vigtigt, at der laves yderligere både epidemiologiske og mekanistiske studier for at understøtte vores fund. Der er indtil videre kun meget få studier om erhvervsmæssige eksponeringer før undfangelsen, så vores undersøgelse er kun et af de første spadestik.

Mødres arbejdsstress under graviditeten er ikke konsekvent forbundet med astma hos deres børn. Lav jobkontrol ser ud til at øge risikoen for astma blandt børnene, men kun for nogle grupper (kvinder med

lave psykologiske krav på arbejdet). Vores studie er det første, der har set på arbejdsstress og privatlivsstress samtidigt, og det er vigtigt med flere undersøgelser af sammenhængen mellem kombinerede stressfaktorer under graviditet og risiko for astma blandt børnene. Derudover er der på nuværende tidspunkt sparsom viden om de underliggende mekanismer. Negative livsbegivenheder tidligt i livet ser i vores projekt ud til at øge risikoen for astma senere i barndommen, og dette fund understøtter resultater fra tidligere studier.

Samlet set fandt vi ikke kønsforskelle i vores resultater, så vi kunne ikke bekræfte tidligere undersøgelser, som pegede på kønsforskelle for sammenhængen mellem børns stress tidligt i livet og deres risiko for at udvikle astma.

Vi brugte nationale registre til at identificere tre typer af astma: forbigående tidlig opstået astma, vedvarende tidlig opstået astma, og sent opstået astma. Disse resultater understøtter tidligere studier. Som de første kunne vi vise, at selvrapporterede oplysninger om allergi er brugbare til at tildele astmatikere en allergisk status i de tilfælde, hvor kliniske allergitest ikke er tilgængelige.

Ideelt set bør en undersøgelse af risikofaktorer for astma hos børn inddrage børnenes eksponeringer tidligt i livet, mødres eksponeringer under graviditeten, samt forældrenes eksponeringer før undfangelsen og muligvis endnu længere tilbage i generationer for at tage højde for mulige inter- og trans-generationelle effekter. Vi har i dette projekt forsøgt at inddrage flere tidsvinduer for eksponering, men det var ikke muligt at inddrage alle eksponeringer i alle tidsvinduer, og vores projekt skal derfor ses som et første skridt på vejen. Hvordan eksponeringer i tidligere generationer påvirker sundheden for kommende generationer, er et nyt og spirende forskningsområde; og vi er langt fra at have tilstrækkelig viden for de enkelte tidsvinduer. En bedre forståelse af epi-genetiske mekanismer kan i sidste ende bidrage til udviklingen af forebyggelsesstrategier med et stærkere fokus på unge. Årsagsfaktorer for astma er komplekse og består ikke kun af gener eller miljøfaktorer, men også af deres samspil. Derfor bør fremtidige undersøgelser tage hensyn til denne kompleksitet for bedre at forstå, hvordan genetik og miljømæssige faktorer i kombination påvirker risikoen for astma hos børn. Desuden er det vigtigt, at fremtidige undersøgelser inddrager alle livets faser ved at inkludere både forældrenes erhvervmæssige og private eksponeringer, børnenes egne tidlige eksponeringer såvel som andre miljøeksponeringer i undersøgelser af udvikling af astma hos børn.

I dette projekt har vi brugt jobeksponeringsmatricer (JEMs) til at vurdere eksponeringer for stressorer og kemiske eksponeringer. I fremtiden bliver det vigtigt at validere JEMs ved at inddrage målinger og ved at sammenligne JEM-estimer med individuelle estimer fx for arbejdsstress. Det er også vigtigt i fremtiden at udvikle nye JEMs med flere dimensioner for arbejdsstress, og i det hele taget at identificere bedre målinger af stress, der kan bruges i epidemiologiske undersøgelser.

Samlet set bidrager dette projekt med viden om, hvordan eksponeringer før undfangelse, under graviditeten og tidligt i livet påvirker børns astmarisiko. Kun få af vores hypoteser blev bekræftet, men det er vigtigt at huske på at ”absence of evidence” ikke er det samme som ”evidence of absence”.

Vores resultater lægger ikke op til nye tiltag på arbejdspladserne for at forebygge astma blandt børn, men samtidigt er det et komplekst område, som det er nødvendigt at vide meget mere om.

Referencer

Andersson NW, Hansen MV, Larsen AD, Hougaard KS, Kolstad HA, Schlünssen V. Prenatal maternal stress and atopic diseases in the child: a systematic review of observational human studies. *Allergy*. 2016 Jan 1;71(1):15–26.

Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *The Lancet*. 1989 Sep 9;334(8663):577–580.

Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2012 Jun 27;11:42.

Campbell DE, Mehr S. Fifty years of allergy: 1965–2015. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(1):91–93.

Exley D, Norman A, Hyland M. Adverse childhood experience and asthma onset: a systematic review. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2015 Jun;24(136):299–305.

Flanigan C, Sheikh A, DunnGalvin A, Brew BK, Almqvist C, Nwaru BI. Prenatal maternal psychosocial stress and offspring’s asthma and allergic disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr;48(4):403–414.

Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med.* 1977 Jun;31(2):91–95.

Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiol Camb Mass.* 1999 Jan;10(1):37–48.

Karasek R, Theorell T. *Healthy Work: Stress, Productivity, and the Reconstruction Of Working Life.* Revised ed. edition. New York: Basic Books; 1990.

Karasek R, Brisson C, Kawakami N, Houtman I, Bongers P, Amick B. The Job Content Questionnaire (JCQ): An instrument for internationally comparative assessments of psychosocial job characteristics. *J Occup Health Psychol.* 1998;3(4):322–355.

Le Moual N, Zock J-P, Dumas O, et al. Update of an occupational asthma-specific job exposure matrix to assess exposure to 30 specific agents. *Occup Environ Med.* 2018;75(7):507–514

Liu X, Madsen KP, Sejbaek CS, Kolstad HA, Bonde JPE, Olsen J, Hougaard KS, Hansen KS, Andersson NW, Rugulies R, Schlünssen V. Risk of childhood asthma following prenatal exposure to negative life events and job stressors: A nationwide register-based study in Denmark. *Scand J Work Environ Health.* 2019 Mar 1;45(2):174-182.

Loo KFE van de, Gelder MMHJ van, Roukema J, Roeleveld N, Merkus PJFM, Verhaak CM. Prenatal maternal psychological stress and childhood asthma and wheezing: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2016 Jan;47(1):133–146.

Lee A, Mathilda Chiu Y-H, Rosa MJ, et al. Prenatal and postnatal stress and asthma in children: Temporal- and sex-specific associations. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Sep;138(3):740-747.e3.

Pape K, Svanes C, Sejbæk CS, Malinowski A, Benediksdottir B, Forsberg B, Janson C, Benke G, Tjalvin G, Sánchez-Ramos JL, Zock JP, Toren K, Bråbäck L, Holm M, Jøgi R, Bertelsen RJ, Gíslason T, Sigsgaard T, Liu X, Hougaard KS, Johannessen A, Lodge C, Dharmage SC, Schlünssen V. Parental

occupational exposure pre- and post-conception and development of asthma in offspring. *Int J Epidemiol.* 2020 Jul 14. Online ahead of print.

Pape K, Liu X, Sejbaek CS, Andersson NW, Larsen AD, Bay H, Kolstad HA, Bonde JPE, Olsen J, Svanes C, Hansen KS, Rugulies R, Hougaard KS, Schlünssen V. (2020) Maternal life and work stressors during pregnancy and offspring asthma. Accepted *Int Journal Epidemiology*

Pape K, Cowell W, Sejbaek CS, Andersson NW, Svanes C, Kolstad HA, Liu X, Hougaard KS, Wright RJ, Schlünssen V. (2020) Asthma Trajectories in a National Cohort: Adverse Childhood Experiences and Asthma. Resubmitted to *Thorax*

Pape K, Schlünssen V, Lodge CJ, Perret JL, Walters EH, Bui D, Erbas B, Svanes C, Hamilton GS, Thomas PS, Hougaard KS, Abramson MJ, Dharmage SC, Lowe AJ. (2020) Is self-reported history of eczema and hay-fever a valid measure of atopy in those who report current asthma? *Allergy* DOI: 10.1111/all.14440 (Letter to the editor)

Rosa MJ, Lee AG, Wright RJ. Evidence establishing a link between prenatal and early-life stress and asthma development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018 Apr;18(2):148–158.

Svanes C, Koplin J, Skulstad SM, et al. Father's environment before conception and asthma risk in his children: a multi-generation analysis of the Respiratory Health In Northern Europe study. *Int J Epidemiol.* 2017 Feb 1;46(1):235–245.

Wieclaw J, Agerbo E, Bo Mortensen P, Burr H, Tüchsen F, Bonde JP. Psychosocial working conditions and the risk of depression and anxiety disorders in the Danish workforce. *BMC Public Health.* 2008;8:280.

Wieclaw J, Agerbo E, Mortensen PB, Burr H, Tüchsen F, Bonde JP. Work related violence and threats and the risk of depression and stress disorders. *J Epidemiol Community Health.* 2006 Sep;60(9):771–775.

Bilag 1. Videnskabelige artikler og rapporter i projektet

Liu X, Madsen KP, Sejbaek CS, Kolstad HA, Bonde JPE, Olsen J, Hougaard KS, Hansen KS, Andersson NW, Rugulies R, Schlünssen V. Risk of childhood asthma following prenatal exposure to negative life events and job stressors: A nationwide register-based study in Denmark. *Scand J Work Environ Health*. 2019 Mar 1;45(2):174-182.

Pape K, Svanes C, Sejbæk CS, Malinovski A, Benediktsdottir B, Forsberg B, Janson C, Benke G, Tjalvin G, Sánchez-Ramos JL, Zock JP, Toren K, Bråbäck L, Holm M, Jögi R, Bertelsen RJ, Gíslason T, Sigsgaard T, Liu X, Hougaard KS, Johannessen A, Lodge C, Dharmage SC, Schlünssen V. Parental occupational exposure pre- and post-conception and development of asthma in offspring. *Int J Epidemiol*. 2020 Jul 14. Online ahead of print.

Pape K, Liu X, Sejbaek CS, Andersson NW, Larsen AD, Bay H, Kolstad HA, Bonde JPE, Olsen J, Svanes C, Hansen KS, Rugulies R, Hougaard KS, Schlünssen V. (2020) Maternal life and work stressors during pregnancy and offspring asthma. Accepted *Int Journal Epidemiology*

Pape K, Cowell W, Sejbaek CS, Andersson NW, Svanes C, Kolstad HA, Liu X, Hougaard KS, Wright RJ, Schlünssen V. (2020) Asthma Trajectories in a National Cohort: Adverse Childhood Experiences and Asthma. Resubmitted to *Thorax*

Pape K, Schlünssen V, Lodge CJ, Perret JL, Walters EH, Bui D, Erbas B, Svanes C, Hamilton GS, Thomas PS, Hougaard KS, Abramson MJ, Dharmage SC, Lowe AJ. (2020) Is self-reported history of eczema and hay-fever a valid measure of atopy in those who report current asthma? *Allergy* DOI: 10.1111/all.14440 (Letter to the editor)

Pape K, Svanes C, Malinovski A, Benediktsdottir B, Lodge C, Janson C, Moratalla J, Sánchez-Ramos JL, Bråbäck L, Holm M, Jögi R, Bertelsen RJ, Sigsgaard T, Johannessen A, Schlünssen V. Agreement of offspring-reported parental smoking status: the RHINESSA generation study. *BMC Public Health*. 2019 Jan 21;19(1):94.

Kathrine Pape Madsen. Preconception, prenatal and early life exposures and the risk of childhood asthma. PhD dissertation. Faculty of Health Aarhus University and National Research Center for the Working Environment. 2020

Pape K, Liu X, Sejbaek CS, Andersson NW, Larsen AD, Bay H, Kolstad HA, Bonde JPE, Olsen J, Svanes C, Hansen KS, Rugulies R, Hougaard KS, Schlünssen V. (2018) Maternal stress at work and in private life during pregnancy and childhood asthma in the offspring: a study protocol. Figshare.com. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.5868588.v1> (Protocol)