

Langtidskonsekvenser av prematur fødsel

Lungehelse og fysisk arbeidskapasitet

SAMMENDRAG

Prematur fødsel forstyrrer viktige vekst og utviklingsprosesser med umiddelbare og langsiktige konsekvenser. Forløpet er heterogent, både neonatalt og senere i livet.

Lunger, luftveier og nevro-motorisk funksjon er særlig utsatt, men også andre kroppslige funksjoner påvirkes. Luftveissymptomer tidlig i livet er vanlig, og lungefunksjonen er gjennomgående preget av obstruktivitet og hyperreaktivitet. Henimot voksen alder blir symptomene mindre uttalt, mens forskjellene i lungefunksjon ser ut til å bestå. Selv om lungefunksjonen er lavere, skjer tilvekst i barndom og ungdom antagelig parallelt med hva vi ser hos terminfødte, det vil si uten vesentlig opphentingsvekst. Gjennomsnittlig blir derfor toppnivået ved 20–25 års alder lavere. Tilgjengelige data tyder heller ikke på tidlig innsettende tap av lungefunksjon i ung voksen alder. Hva som vil skje senere i voksenalivet, har vi foreløpig lite konkret kunnskap om. Fysisk arbeidskapasitet er redusert hos mange tidligere premature, men godt innenfor hva som betraktes som normalt hos de fleste, og utvikling fra barnealder til voksen alder ser ut til å være som for terminfødte. Fysisk trening i ungdomsårene ser ut til å gi samme effekt på maksimalt oksygenopptak.

Perinatal historikk og eventuelt spesielle forhold tidlig i livet er viktig å kjenne til ved evaluering av luftveisproblemer for å unngå feil diagnoser og inadekvat behandling.

THOMAS HALVORSEN¹, HEGE CLEMM² OG MARIA VOLLSÆTER²

Det å bli født er antagelig livets største fysiologiske utfordring. Å bli født *prematurt* innebærer at finjustert vekst og utvikling som normalt skjer i tett samspill med mor innenfor rammen av et skjermet og kontrollert intrauterint miljø, må foregå i en neonatal intensivavdeling.

Normalt fødes man 40 uker etter første dag i mors siste menstruasjon. WHO har definert prematuritet som fødsel før 37 fullgåtte uker, ofte klassifisert videre slik at fødsel før 28 uker kalles ekstrem prematuritet, fra 28 til 31 uker betydelig prematuritet og fra 32 til 36 uker moderat prematuritet (1). Man kan også klassifisere etter fødselsvekt, slik at vekt under 1000 gram kalles ekstremt lav fødselsvekt, under 1500 gram svært lav og under 2500 gram lav.

Det anslås at ca. 12% av alle fødsler skjer prematurt, med stor variasjon mellom land med god og dårlig perinatal omsorg (18% i enkelte afrikanske land, 5% i Europa og 12% i USA), svarende til ca. 15 millioner barn (usikkerhet 12–18 millioner) (2). Globalt er prematur fødsel viktigste årsak til neonatal dødelighet, nest viktigste årsak til dødelighet før fem års alder (etter lungebetennelse), og forbundet med betydelig forekomst av til dels

alvorlige langtidsskader. Andelen premature barn øker i mange land, og er et betydelig folkehelseproblem (3).

Siden 1960–70-tallet har bedre forståelse av behovene til premature nyfødte, kombinert med omfattende teknologisk og medisinsk utvikling, medført betydelig økt overlevelse i land med god perinatal omsorg. Forutsatt tilgang til optimal medisinsk omsorg, kan i dag mer enn 80% av de som blir født ekstremt for tidlig overleve (4–7). Denne utviklingen har hatt to sider. For det første har bedre nyfødtemedisinsk behandling gitt bedre livsbetingelser for alle premature nyfødte, noe man må anta vil redusere negative langtidseffekter. Motsatt har økt overlevelse blant ekstremt umodne og sårbare barn åpnet for et større skadepanorama med mulighet for flere negative langtidseffekter. Det er rimelig å anta at begge disse utviklingsscenariene kan ha eksistert parallelt de siste tiårene; i den vestlige verden antagelig med overvekt av det siste scenariet på 1970-tallet etterfulgt av et gradvis skifte til det mer optimistiske scenariet.

Konsekvensene av prematur fødsel gjennom et fullt livsløp gjenstår å forstå, ettersom de første overlevende

1 Overlege, dr. med, Barneklubben, Seksjon for Infeksjon, Lunge og Akuttmedisin, Haukeland universitetssykehus, Bergen, og Klinisk institutt 2, Medisinsk-odontologisk fakultet, Universitetet i Bergen

2 Stipendiat, Klinisk institutt 2, Medisinsk-odontologisk fakultet, Universitetet i Bergen og lege i utdanningsstilling, Barneklubben, Haukeland universitetssykehus, Bergen

KONTAKTADRESSE:

Thomas Halvorsen
Barneklubben, Haukeland universitetssykehus
NO-5021 Bergen
thomas.halvorsen@helse-bergen.no



Tidligere premature små barn har hyppig forekommende luftveissymptom og legges ofte inn i sykehus på grunn av luftveislager. Symptomene er mest uttalt de første årene, men kan være vanlig gjennom hele barndommen. FOTO: COLOURBOX.COM

fortsatt kun befinner seg tidlig i voksenlivet. Disse ble født i nyfødttmedisinens begynnelse, og fikk derfor en annen behandling enn dagens premature. Oppfølgingsstudier av tidligere premature født på 1980-tallet er likevel viktig. For det første trenger vi kunnskap for å kunne gi fornuftige og kunnskapsbaserte råd og behandling i deres liv som voksne. For det andre gir slike studier de eneste tilgjengelige estimatene for hva vi kan forvente for dagens ekstremt umodne overlevende.

Intrauterine livsbetingelser og tidlig barndom er viktig for senere helse, et konsept som blant annet er kjent under navnet *Developmental Origins of Health and Disease* eller DOHaD (8). På 1980-tallet ble det oppdaget at lav fødselsvekt og nedre luftveisinfeksjoner før to års alder blant barn født i England tidlig på 1900-tallet, var assosiert med lav lungefunksjon og kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) senere i livet (9–11). Senere forskning har bekreftet disse observasjonene, og det er nå bred enighet om at forhold tidlig i livet er viktig for senere lungehelse (12, 13). Bedre forståelse av genuttrykk og epigenetiske mekanismer har gitt oss biologiske forklaringsmodeller for disse epidemiologiske observasjonene.

For et foster/barn i graviditetens andre trimester er det rimelig å anta at fødsel representerer et miljøskifte

med konsekvenser for senere genuttrykk og epigenetiske forhold (14). Likeledes vil disse barna bli preget av eventuelle ugunstige intrauterine forhold, samt sykdommer, skader og negativ påvirkning påført under fødsel eller i nyfødttperioden og av mulige bivirkninger fra nødvendig behandling (15). Graviditet, fødsel og tidlig barndom må derfor kartlegges når man skal ta stilling til lungesykdom, uansett alder. En undersøkelse fra Storbritannia har vist at dette ofte ikke skjer, noe som gir risiko for feil diagnoser og inadekvat behandling (16).

Normal utvikling

Lungenes utvikling foregår normalt i stadier, og prematur fødsel forstyrrer utviklingsprosessen (FIGUR 1, SE SIDE 12) (17). *Embryonalt* (0–6 uker) begynner lungen som en ventral framvekst fra tarmanlegget og det avtegnes to lungearterier. Deretter følger en *pseudo-glandulær fase* (7–16 uker) med utvikling av bronkialtreet og ledsagende blodkar. Det kanalikulære stadiet (16–26 uker) preges av omfattende kapillarisering og avflating av epitelet distalt i det voksende bronkialtreet, og det avtegnes en tynn luft-blod-barriere hvor gassutveksling begynner å bli mulig. I det *sakkulære* stadiet (27–36 uker) starter utvikling av funksjonelle enheter for gassutveksling som

sluttdifferensieres i det *alveolære* stadiet. Dette siste stadiet strekker seg fra ca. 36. gestasjonsuke til tre års alder og kanskje lenger (18). Alle disse stadiene har ledsagende spesifikke genuttrykk.

Gjennom barndom og ungdomstid vokser luftveienes kaliber parallelt med kroppen. Denne veksten uttrykkes oftest fysiologisk ved hjelp av måling av maksimalt forsert ekshalert volum i ett sekund (FEV₁) eller maksimal luftstømhastighet målt ved angitte ratioer av vitalkapasiteten (FEF_{25–75} eller FEF₅₀) (www.lungfunction.org). FEV₁ øker gjennom barndom og ungdom inntil et avflatet øvre platå ved 20–25 års alder, for deretter å avta gradvis (FIGUR 2) (20). Dette fysiologiske tapet av lungefunksjon i voksen alder varierer mellom mennesker gjennom mekanismer man ikke fullt ut forstår, men er påvirkelig av miljøfaktorer, for eksempel røyking. Vi vet lite om hva prematur fødsel betyr for hastigheten av dette tapet av lungefunksjon. Det er vist en sterk samvariasjon mellom lungefunksjon i tidlig voksen alder og 20 år senere (21). Generelt ser det ut til at lungefunksjonen følger sin percentilkanal gjennom et livsløp, det vil si at lav lungefunksjon i barneår og ungdomsår gir tilsvarende lav lungefunksjon i voksen alder (20). Starter man det fysiologiske fallet i FEV₁ fra et lavere nivå, har man økt risiko for å nå ned til nivåer som gir

kliniske symptomer og kols senere i livet, spesielt dersom tapet er brattere enn normalt (FIGUR 2).

Prematur fødsel og ledsagende nødvendige behandlingstiltak griper selvsagt inn i vekst og utvikling av alle kroppens organsystemer, ikke bare lungene. I denne sammenhengen er det relevant å peke på et umodent sentralnervesystem med risiko for utviklingsmessige forstyrrelser og hjerneblødninger med påfølgende økt risiko for senere nevrologiske, sensoriske og kognitive utfordringer (22, 23). Dette er forhold av betydning for senere bevegelseskompetanse og treningsmuligheter og derved også for fysisk kapasitet. Kardiovaskulær funksjon er av stor betydning for fysisk kapasitet, og studier har vist langtids-effekter etter prematur fødsel (24). Vi vet lite om konsekvenser av prematur fødsel for selve hjertemuskulaturen, men MR-bilder senere i livet viser forandringer som kan tyde på negativ påvirkning (25, 26). En åpen ductus arteriosus (PDA) kan være utfordrende i nyfødtp perioden, ettersom en venstre til høyre shunt øker pulmonal flow med risiko for hjertesvikt og negative konsekvenser for ventilasjon og gassutveksling. Man har derfor ofte valgt å lukke en symptomgivende PDA hos premature barn, enten kirurgisk eller medisinsk ved hjelp av indometasin.

Begge tiltakene har bivirkninger og man har derfor blitt mer tilbakeholdende med behandling (27). Skjelettmuskulaturen er heller ikke ferdig differensiert, teoretisk med konsekvenser for senere funksjon og fysisk kapasitet (28).

Prematur fødsel og neonatal lungehelse

Fødsel i lungenes tidlige utviklingsfaser innebærer at kroppens behov for gassutveksling må ivaretas av et anatomisk og funksjonelt uferdig organ. Det mangler surfaktant, overflatespenningen er høy og lungene er stiv slik at ventilasjon er energikrevende. Alveolarisering har ikke engang startet, tilgjengelig areal for gassutveksling er lite og gassdiffusjon hemmes av tykke membraner. Det er derfor ofte behov for mekanisk ventilasjonsstøtte og ekstra oksygentilskudd. Disse tiltakene er livreddende i den akutte fasen, men uheldig på lang sikt. Begrepet bronkopulmonal dysplasi (BPD) er knyttet til langvarig behov for oksygenbehandling (29). Behov for oksygentilskudd utover 28 dager kvalifiserer for diagnosen BPD, som reklassifiseres ved 36. gestasjonsuke. De som da klarer seg i romluft, gis diagnosen mild BPD, mens de som trenger

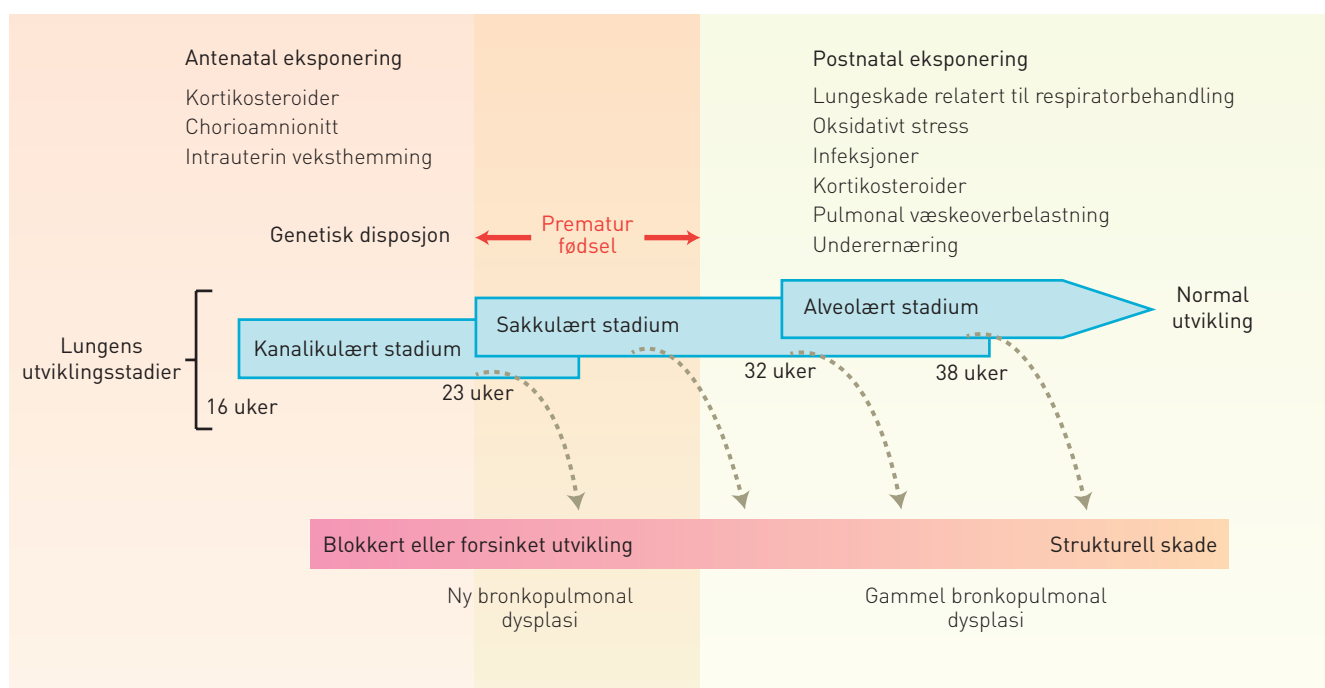
mindre enn 30% oksygen har moderat BPD og de som trenger 30% eller mer, alvorlig BPD. Oksygenbehandling har en tredelt rolle ved BPD; det er livreddende akutt, bidrar antagelig til skade på lang sikt og behovet definerer tilstanden.

Neonatalt er prematur fødsel sterkt assosiert til lungesykdom, spesielt for dem som fødes ekstremt for tidlig. Antenatale kortikosteroider til mødre med truende prematur fødsel, eksogen surfaktant, mer skånsom ventilasjonsstøtte, fornuftig bruk av antibiotika, ernæring og annen støttebehandling og bedre overvåkningsmuligheter, er blant tiltak som har redusert sykkeligheten betydelig blant disse barna. Selv om det nyfødtd medisinske bildet av respiratorisk distress syndrom og BPD har blitt vesentlig mindre dramatiske, rammer BPD fortsatt en stor andel, og tendensen har ikke vært fallende (30).

Prematur fødsel og lungehelse hos barn og ungdom

Vi har relativt god kunnskap om lungehelse blant for tidlig fødte barn i førskolealder og skolealder (31–34), og vi vet en del om hva som skjer i ungdomsårene (35, 36), men vi vet lite om hvordan utviklingen vil bli i voksen

FIGUR 1. Prematur fødsel skjer i en fase preget av vekst og differensiering som normalt foregår i skjermede intrauterine omgivelser i tett samspill med mor. (BARALDI ET AL. N ENGL MED 2007 (37)). GJENGITT MED TILLATELSE/RETEGNET AV 07 MEDIA



alder (37). Det finnes svært få studier som har fulgt opp grupper av premature barn over tid fra barndom til voksen alder (38–41).

Tidligere premature småbarn har hyppig forekomst av luftveissymptomer og legges ofte inn i sykehus på grunn av luftveisplager. Symptomene er mest uttalt de første 2–3 leveårene, men det er vist økt forekomst av luftveissymptomer gjennom hele barndommen inntil de ser ut til å dempes noe i ungdomsårene (35, 42, 43). Det er viktig å være klar over dette, blant annet fordi premature spedbarn kan utvikle svært alvorlig viral bronkiolitt, selv om forebygging med immunglobulin mot RS-virus antagelig har avhjulpet situasjonen noe hos de mest utsatte barna (44). De som ble født mest for tidlig, har mest symptomer, men selv moderat premature barn har økt sannsynlighet for luftveissymptomer og for å bli gitt en astmadiagnose (43, 45).

Lungefunksjonen til disse barna og ungdommene preges av obstruktivitet, hyperinflasjon og hyperreaktivitet. De fleste studier har vist reduksjon i FEV₁ i størrelsesorden 1–2 z-score (1–2 standarddeviasjoner) og i FEF_{25–75} med 1.5 til 2.5 z-score, og det rapporteres om økt residualvolum (RV) i forhold til total lungekapasitet (TLC), mest uttalt for de som hadde neonatal BPD (40, 46). Provokasjons-

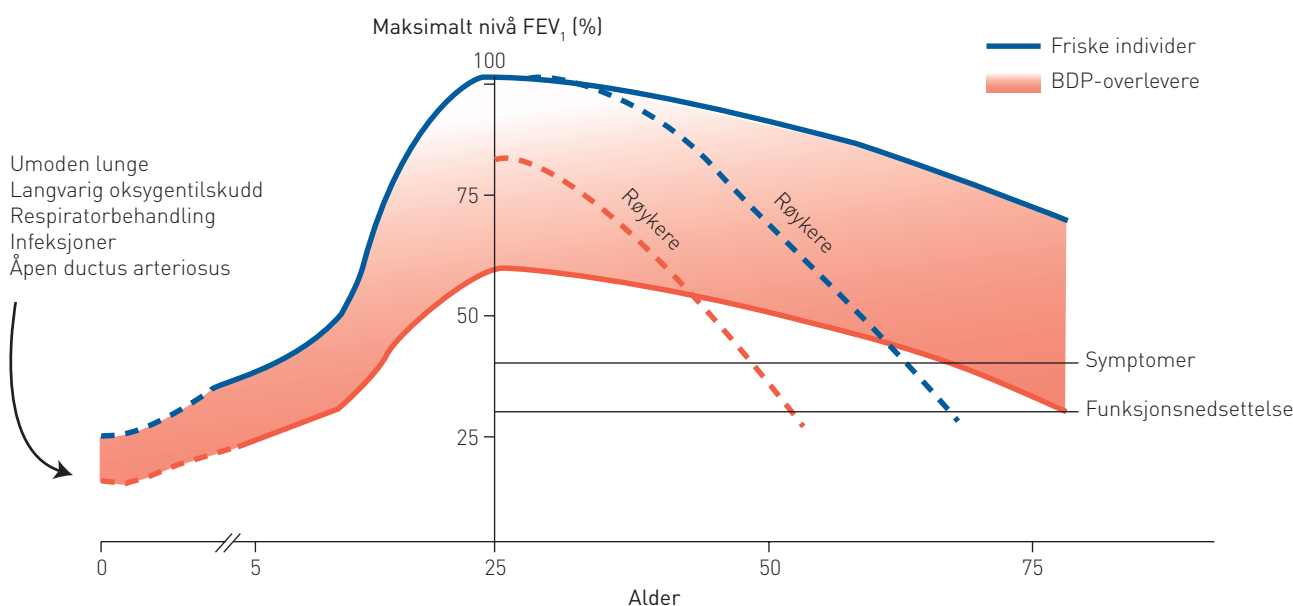


Studier fra Vestlandet i Norge som har fulgt til sammen 150 tidligere premature fram mot 25 års alder viser at mange har en lungefunksjon preget av obstruktivitet og hyperreaktivitet. Dette var ikke assosiert med eosinofil inflammasjon slik man ofte ser ved astma. Funnene støtter teorien om at lungesykdom etter prematur fødsel er en separat fenotypisk tilstand. FOTO: COLOURBOX.COM

tester har vist betydelig overfølsomhet for metakolin, ofte langt mer enn hva man kan finne ved astma (47). Når det gjelder anstrengelsesutløst bronkial obstruksjon, er funnene mer usikre, men noen rapporterer om økt hyppighet også av denne tilstanden (48–51). Hos mange avtegnes et bilde i barneårene og ungdomsårene av en symptomgivende obstruktiv og reaktiv lungesykdom.

Det er ikke klart hvorvidt lungesykdom hos tidligere premature er en aktiv sykdom på linje med barneastma, eller uttrykk for strukturell skade påført neonatalt, og sterke forskergrupper har motsatte syn (52). Dette er viktig å avklare fordi det første scenariet i langt større grad enn det siste åpner for aktive behandlingsmuligheter. Eosinofil inflammasjon, slik man ser ved

FIGUR 2. Et tenkt livsløp for FEV₁ hos tidligere premature (rødt), tegnet inn i et kjent livsløp for FEV₁ hos en normal befolkning (blått), hvor «100» representerer maksimalt nivå i tidlig voksen alder. (BARALDI ET AL. N ENGL J MED 2007 (37)). GJENGITT MED TILLATELSE/RETEGNET AV 07 MEDIA



astma, har vært undersøkt i mange studier uten funn (47, 53). Imidlertid har nylig gjennomførte studier av utåndingsluft gitt holdepunkt for økt oksidativt stress i luftveiene, noe som kan peke mot en aktiv sykdom som involverer andre inflammatoriske mekanismer (54, 55). Ettersom symptombildet og respirasjonsfysiologiske data ligner det man ser ved astma, får barna ofte en astmadiagnose og inhalerte kortikosteroider (56). Det er vanskelig å finne gode argumenter i litteraturen for slik behandling ettersom ingen studier hittil har vist overbevisende effekt, men dette er overraskende lite studert (57). Dersom lungesykdom hos tidligere premature skyldes strukturelle skader, kan man teoretisk spekulere om lokal eksponering for kortikosteroider kan være en ulempe for voksende lungevev, men dette vet vi lite om.

Prematur fødsel og lungehelse hos voksne

Det finnes lite befolkningsbasert informasjon om lungehelse hos voksne tidligere premature, og spesielt finnes det svært få longitudinelle studier som har fulgt de samme individene fra tidlig barndom til voksen alder. Slike studier er nødvendige for at vi fullt ut skal forstå hva prematur fødsel innebærer i et livsløpsperspektiv.

I tillegg til vår egen gruppe i Bergen, er det kun noen få grupper

tidligere premature som har blitt fulgt longitudinelt utover 20 års alder (38–40), men det finnes en del tverrsnittsstudier av unge voksne (58, 59). Fra en hyppig sitert London-basert kohort beskrives betydelig luftveisobstruksjon og hyperreaktivitet ved 10 års alder, men ikke ved 21 år, og forfatterne konkluderte med bedring gjennom puberteten (38). Det er imidlertid knyttet usikkerhet til denne studien ettersom bare 20% deltok ved 21 års alder, og dessuten benyttet forskerne to ulike kontrollgrupper ved 10 og 21 år (60). Andre grupper har rapportert om forverring av lungefunksjon gjennom barndom og ungdom (39).

En langtidsstudie gjennomført av vår gruppe i Bergen, viste parallell tilvekst av lungefunksjon hos tidligere premature og terminfødte fra 10 til 25 års alder (40). FEV₁ i barnealderen var sterkt assosiert til FEV₁ i ung voksen alder. Dataene viser såkalt «tracking» av lungefunksjon, det vil si den følger sin percentilkanal også hos tidligere premature. De som hadde BPD i nyfødtp perioden hadde lavere verdier enn de uten BPD i nyfødtp perioden som igjen hadde lavere verdier enn terminfødte kontrollgrupper. Vi fant ingen holdepunkt for innhentingsvekst gjennom puberteten fra 10 til 18 år, og det var heller ingen tegn til tidlig begynnende tap av lungefunksjon ved 25 års alder (FIGUR 2 OG 3).

Fornuftige spådommer for hvordan lungehelsen vil bli senere i voksen

alder kompliseres av at vi har få gode studier og at få forskergrupper arbeider med disse problemstillingene. Det har blitt rapportert til dels inkonsistente funn for hva som skjer i tilvekstårene i puberteten, det er usikre data for hvor «høyt» lungefunksjonen når ved platået ved 20–25 års alder, og foreløpig mangler vi kunnskap om hastigheten for det fysiologiske tapet utover i voksen alder.

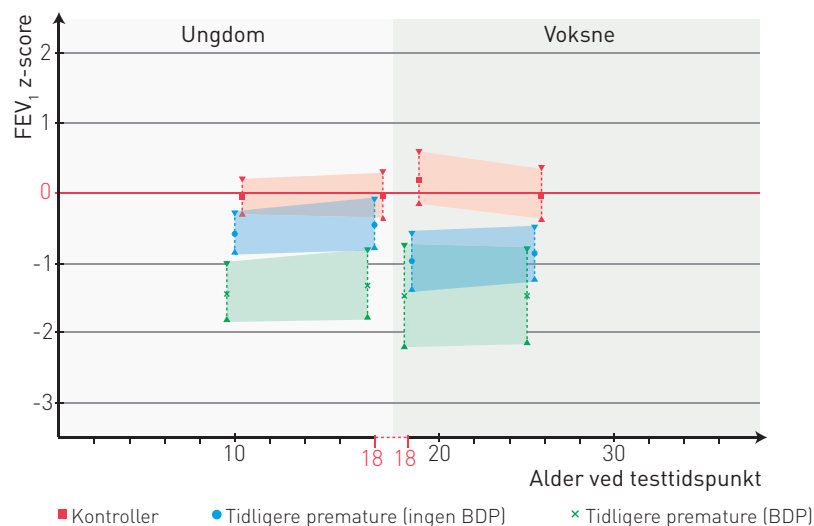
Et ytterligere kompliserende element er stor variasjon internt i gruppen tidligere premature. Noen har tilnærmet normal lungefunksjon, noen har moderate reduksjoner, mens andre har betydelig obstruktivitet allerede tidlig i barndommen. I en foreløpig upublisert studie fra Bergen, hadde 20% tidligere premature 25-åringer født på 1980-tallet unormal FEV₁ (under 5-percentilen) og nesten 30% hadde unormal FEF_{25–75} (odds ratio versus kontroller var ca. 5 for begge variabler). Hele 50% hadde unormalt høy reaktivitet for metakolin (odds ratio 5.3). Vi vet fra store befolkningsstudier at høy reaktivitet for metakolin er knyttet til raskere fysiologisk tap av FEV₁ gjennom voksenalderen (61). Selvsagt er det usikkert om metakolin-reaktivitet er et uttrykk for samme egenskaper hos tidligere premature som hos terminfødte, men samlet gir disse funnene likevel grunnlag for bekymring for senere utvikling av kols i undergrupper av tidligere premature (13, 62).

Prematur fødsel og fysisk arbeidskapasitet

Som objektivt mål for maksimal fysisk arbeidskapasitet benyttes ofte det høyeste oksygenforbruket som et individ klarer å oppnå, ofte kalt peakVO₂ eller VO_{2max} (63). Peak VO₂ er en sammensatt egenskap som avhenger av mange forhold som alle griper inn i hverandre. Hjerterfunksjon, lungefunksjon, sirkulasjonssystemet, bevegelsesapparatet, nevro-motoriske forhold, cellulære/metabolske forhold, syn, hørsel, intellektuell kapasitet, viljestyrke, motivasjon og atferd er faktorer av betydning. Genetiske forhold er også viktig, og studier har vist ulikheter i trenbarhet mellom individer (64). Prematur fødsel kan påvirke mange av disse

FIGUR 3. Tidligere premature barn og unge voksne hadde lavere FEV₁ enn kontrollgruppene, men utviklingen fra 10 år til 18 år og fra 18 år til 25 år foregikk parallelt, uten tegn til opphenting i ungdomsårene eller begynnende tap ved 25 års alder.

VOLLSÆTER ET AL. THORAX 2013 (40). GJENGITT MED TILLATELSE/RETEGNET AV 07 MEDIA





I en studie av tidligere premature barn og unge i Bergen fant man at gjennomsnittlig maksimalt oksygenopptak var ca. 10 % lavere enn i en terminfødt kontrollgruppe. I likhet med kontrollgruppen var maksimalt oksygenopptak positivt assosiert med selvrapportert fysisk aktivitetsnivå ved 18, men ikke ved 10 års alder. Dette understreker betydningen av fysisk trening i ungdomsårene.

faktorene. Et tilleggsmoment i denne gruppen kan være usikkerhet blant foreldre med hensyn til hvor mye de tør å la barna delta i vanlige aktiviteter. Summen av alt dette kan bli at barna kan komme på etterskudd i forhold til jevnaldrende med hensyn til utvikling av fysiske ferdigheter. Dette vil i seg selv kunne hemme deltagelse, noe som kan øke forskjellene ytterligere, og slik kan det etableres negative sirkler.

Noen studier har vist at tidligere premature barn og unge er mindre fysisk aktive enn terminfødte kontrollere [49, 50, 65, 66], mens andre studier ikke har vist slike forskjeller [67]. Undersøkelser av maksimalt oksygenopptak har gjennomgående vist forskjeller i forhold til terminfødte kontrollgrupper på ca. 10–15% [49, 50, 58]. Noen studier har vist at de med neonatal BPD gjør det dårligere enn de uten neonatal BPD. I våre studier i Bergen har vi ikke funnet assosiasjoner mellom maksimalt oksygenopptak og BPD eller andre neonatale variabler, og heller ikke med lungefunksjonen på undersøkelsestidspunktet [49, 50]. Derimot fant vi at $peakVO_2$ var assosiert med selvrap-

portert fysisk aktivitetsnivå ved 18-årsalder men ikke ved 10-årsalder. Vi fant de samme sammenhengene i terminfødte kontrollgrupper. Disse funnene understreker betydningen av puberteten som en viktig periode for utvikling av fysisk kapasitet, og de gir grunnlag for optimisme ettersom effekten av trening hos tidligere premature ser ut til å være den samme som hos terminfødte, noe som ikke er selvsagt [64].

I den senere tid har det kommet studier som har vist assosiasjon mellom prematur fødsel og høyere forekomst senere i livet av kardiovaskulær sykdom [24], hypertensjon [68], redusert insulinfølsomhet [69, 70] og såkalt «metabolsk syndrom» [71] samt en viss grad av overdødelighet i ung voksen alder [72]. Hva dette skyldes er usikkert. I den generelle befolkningen er trening, god fysisk form og maksimalt oksygenopptak assosiert med redusert forekomst av risikofaktorer for disse sykdommene. Det er derfor ønskelig at tidligere premature oppmuntres til deltagelse i fysisk aktivitet fra tidlig barndom slik at man unngår etablering av slike negative sirkler som nevnt tidligere.

Selv om våre studier har vist at trening gir bedre maksimalt oksygenopptak hos tidligere premature 18-åringere, gjenstår å se om dette også påvirker risikofaktorer for senere sykdom i denne gruppen. Disse spørsmålene er viktige, og de krever intervensjonsstudier for å finne svar.

Oppfølging av premature barn og unge på Vestlandet i Norge

De nordiske landene har stabile bosetningsforhold og gode administrative systemer, blant annet for personnummer og registre. Dette gir unike forutsetninger for longitudinelle og populasjonsbaserte studier som strekker seg over mange tiår. Forskergrupper fra alle de nordiske landene har med stort hell utnyttet dette fortrinnet og bidratt vesentlig til avklaring av mange viktige spørsmål, også innenfor det som er tematikken for denne artikkelen.

På Vestlandet i Norge synes folk å være særdeles bofaste og positive til klinisk forskning, noe som blant annet viser seg gjennom høy oppslutning om kliniske studier. Opprettelsen av *Research Group for Paediatric*

Follow-up Studies som ledes av professor Trond Markestad, var motivert blant annet av disse forholdene, og gruppen for lungehelse og arbeidsfysiologi inngår som en del av den strukturen. Gruppen har fulgt opp premature barn og unge siden tidlig på 1980-tallet.

I øyeblikket følger vi tre grupper tidligere premature sammen med deres individuelt matchede kontroller. De ble født i periodene 1982–1985, 1991–1992 og 1999–2000. Deltagerne fra 1980-tallet ble født før tilgang til moderne nyfødtmedisinsk intensivbehandling. Antenatal behandling med kortikosteroider ble etablert på 1980-tallet, men ble mer konsekvent på 1990-tallet da også eksogen surfaktant og bedre respiratorteknologi og overvåkingsmuligheter ble etablert. Tiåret fram til årtusensskiftet ble ikke preget av store enkeltstående endringer, men samlet utgjorde antagelig «*summen av mange små ting*» en positiv utvikling. De to eldste gruppene har blitt undersøkt to ganger (2001 og 2008) ved henholdsvis 18 og 25 års alder og ved 10 og 18 års alder. Den tredje gruppen har blitt undersøkt en gang i 2011 ved 11 års alder. Til sammen utgjør dette ca. 150 tidligere premature født \leq 28 gestasjonsuke eller fødselsvekt \leq 1000 gram og et tilsvarende antall kontroller. Undersøkelsene har gått over 2–3 dager og har blant annet bestått av lungefysiologiske undersøkelser (33, 35, 40, 47, 73), arbeidsbelastning på tredemølle (49, 50), laryngoskopi under løping på tredemølle (74) og CT av lungene (75, 76).

Selv om Vestlandet har relativt få potensielle deltagere til denne typen studier, har oppslutningen vært stor og stabil gjennom flere tiår. Derved kan vi anta med relativt stor grad av sikkerhet at utvalgene vi studerer er representative. Vi har som andre forskergrupper som arbeider i dette feltet, vist at mange tidligere premature barn og unge har symptomgivende obstruktiv hyperreaktiv lungesykdom av varierende alvorlighetsgrad uten at dette er assosiert med eosinofil inflammasjon slik man ser ved «vanlig» astma. Våre funn støtter teorien om at dette er en separat fenotypisk tilstand, enten betinget i strukturelle skader påført i nyfødt-

perioden og/eller pågående aktive prosesser som foreløpig er dårlig forstått. Når vi sammenligner FEV₁ hos deltagere med noenlunde samme nyfødtmedisinsk bakgrunn, men født på 1980-, 1990- og 2000-tallet, avtegnes et relativt oppmuntrende bilde preget av gradvis bedring fra den første til den siste kohorten. Fra 1980- til 1990-tallet så vi en slik bedring primært blant de *uten* neonatal BPD, men fram mot 2000-tallet også for de *med* neonatal BPD. Fysisk arbeidskapasitet er overaskende lite redusert og funn som kan tyde på normal trenbarhet i ungdomsårene, er oppmuntrende, alt tatt i betraktning.

Longitudinelt ser det ut til at lunges funksjon og arbeidskapasitet hos tidligere premature utvikler seg parallelt med hva vi ser hos terminfødte kontrollgrupper, selv om nivået ligger noe lavere (FIGUR 3). Det er ingen tegn til funksjonsoppheving i puberteten, men heller ingen tegn til tap av funksjon tidligere enn normalt i voksenlivet.

Vår forskningsgruppe er også opptatt av strupen (larynx) som årsak til anstrengelsesutløst pustebevis hos ellers friske unge mennesker, såkalt *exercise induced laryngeal obstruksjon* eller EILO, en tilstand som er relativt vanlig og ofte feilaktig oppfattes som astma (77, 78). Da vi fant inspiratorisk stridor ved tredemølletesting av premature, var derfor laryngoskopi en naturlig undersøkelse. Vi fant at mer enn halvparten av de som hadde fått utført kirurgisk lukning av PDA, hadde venstresidig laryngeal kollaps under fysisk anstrengelse, antatt betinget i perioperativ skade av nervus laryngeus recurrens (74). Mange hadde blitt feilbehandlet for astma i flere år uten effekt, og noen hadde gjennomgått omfattende utredninger for andre tilstander.

Behandling

Behandling av prematuritetsbetinget lungesykdom er hva man i engelsk litteratur kaller «*evidence-free zone*». Det er derfor ikke mulig å gi evidensbaserte råd, og hver pasient må vurderes individuelt. Dog skal bemerkes at man som behandlingsinstans som et minimum **bør vite** om det foreligger særskilte forhold i pasienters perinatale historikk,

ettersom slik kunnskap vil ha relevans for hvordan man tilnærmer seg symptomer og medisinske utfordringer. Et godt eksempel er at anstrengelsesutløst pustebevis hos en tidligere prematur med et lite arr i venstre flanke bør lede til undersøkelse av stridor og eventuelt henvisning for laryngoskopi.

Mange har argumentert for at en sunn livsstil er spesielt viktig for tidligere premature (79). Allerede fra småbarnsalder bør man derfor oppmuntre og stimulere til aktiv lek og bruk av kroppen og etter hvert til deltagelse i fysisk aktivitet og idrett på linje med andre barn. Fysisk aktivitet i ung alder er assosiert med grad av fysisk aktivitet i voksen alder og vil derfor kunne få livslang betydning (80, 81). Det bør etableres fornuftige kostholdsvaner, overvekt bør unngås, ungdom bør absolutt ikke røyke, og det bør gis råd om fornuftige yrkesvalg.

Dersom tidligere premature presenterer seg med luftveissymptomer bør dette avstedkomme en gjennomtenkt utredning basert på symptomenes karakter og alvorlighetsgrad samt kjennskap til relevante bakgrunnsforhold. Det er lite evidens for effekt av inhalerte kortikosteroider, men man må huske at «vanlig» astma selvsagt kan opptre også i denne gruppen, noe som er en kombinasjon som kan være plagsom og vanskelig å behandle. Lungesykdom hos tidligere premature er dårlig forstått og vi har få studier å bygge på, slik at behandlingsforsøk kan være fornuftig. Velges en slik strategi, bør klinisk og fysiologisk effekt evalueres, og man bør vurdere å stoppe dersom effekten uteblir. Motsatt kan man oppleve dose-eskaleringer som kan være uheldig og avstedkomme bivirkninger. Litteraturen på dette feltet er fattig, og vi mangler gode kliniske oversiktsartikler og konsensus-baserte guideliner.

Konklusjon

Prematur fødsel forstyrrer viktige vekst- og utviklingsprosesser. Forløpet er heterogent, både neonatalt og senere i livet. Lunger, luftveier og nevro-motoriske funksjoner er særlig utsatt, men også andre kroppslige funksjoner påvirkes.

Gjennomgående ses økt forekomst av luftveissymptomer og en lungefunksjon preget av obstruktivitet og hyperreaktivitet. Mot voksen alder tenderer symptomene til å bli mindre utalt, mens endringene i lungefunksjon ser ut til å bestå. Hva som vil skje senere i voksenlivet, har vi lite konkret kunnskap om. Fysisk arbeidskapasitet er redusert hos mange, men godt innenfor hva som betraktes som normalt hos de fleste. Fysisk trening i ungdomsårene gir antagelig samme effekt på maksimalt oksygenopptak hos tidligere premature som hos terminfødte. Perinatal historikk og tidlig barndom er viktig ved evaluering av luftveisproblemer senere i livet.

REFERANSER

- WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56(3): 247–53.
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379(9832): 2162–72.
- The partnership for Maternal and Newborn and Child Health, World Health Organization. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. 2012.
- Markestad T, Kaarensen PI, Ronnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbo S, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* 2005; 115(5): 1289–98.
- Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol* 2003; 27(4): 281–7.
- Hack M, Fanaroff AA, Merckatz IR. Current concepts: the low-birth-weight infant—evolution of a changing outlook. *N Engl J Med* 1979; 301(21): 1162–5.
- Hack M, Fanaroff AA. Changes in the delivery room care of the extremely small infant (less than 750 g). Effects on morbidity and outcome. *N Engl J Med* 1986; 314(10): 660–4.
- Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008; 359(1): 61–73.
- Shaheen S. The beginnings of chronic airflow obstruction. *Br Med Bull* 1997; 53(1): 58–70.
- Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1(8489): 1077–81.
- Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303(6804): 671–5.
- Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010; 65(1): 14–20.
- Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2014 Aug 11.
- Cruikshank MN, Oshlack A, Theda C, Davis PG, Martino D, Sheehan P, et al. Analysis of epigenetic changes in survivors of preterm birth reveals the effect of gestational age and evidence for a long term legacy. *Genome Med* 2013; 5(10): 96.
- Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008; 359(3): 262–73.
- Bolton CE, Bush A, Hurst JR, Kotecha S, McGarvey L, Stocks J, et al. Are early life factors considered when managing respiratory disease? A British Thoracic Society survey of current practice. *Thorax* 2012; 67(12): 1110.
- Smith LJ, McKay KO, van Asperen PP, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Normal development of the lung and premature birth. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11(3): 135–42.
- Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS, Mada M, Ball I, Garipov R, et al. Alveolarization Continues During Childhood and Adolescence: New Evidence from 3He Magnetic Resonance. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2):186–91
- Kho AT, Bhattacharya S, Tantisira KG, Carey VJ, Gaedigk R, Leeder JS, et al. Transcriptomic analysis of human lung development. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 1; 181(1):54–63.
- Kerstjens HA, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS. Decline of FEV₁ by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax* 1997; 52(9): 820–7.
- Kalhan R, Arynchyn A, Colangelo LA, Dransfield MT, Gerald LB, Smith LJ. Lung function in young adults predicts airflow obstruction 20 years later. *Am J Med* 2010; 123(5): 468–7.
- Jarjour IT. Neurodevelopmental Outcome After Extreme Prematurity: A Review of the Literature. *Pediatr Neurol* 2014 Nov 4.
- Edwards J, Berube M, Erlandson K, Haug S, Johnstone H, Meagher M, et al. Developmental coordination disorder in school-aged children born very preterm and/or at very low birth weight: a systematic review. *J Dev Behav Pediatr* 2011; 32(9): 678–87.
- Poon CY, Edwards MO, Kotecha S. Long term cardiovascular consequences of chronic lung disease of prematurity. *Paediatr Respir Rev* 2013; 14(4): 242–9.
- Lewandowski AJ, Bradlow WM, Augustine D, Davis EF, Francis J, Singhat A, et al. Right ventricular systolic dysfunction in young adults born preterm. *Circulation* 2013; 128(7): 713–20.
- Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, Davis EF, Lazdam M, Francis J, et al. Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation* 2013; 127(2): 197–206.
- Benitz WE. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: F80–F82.
- Colling-Saltin AS. Some quantitative biochemical evaluations of developing skeletal muscles in the human foetus. *J Neurol Sci* 1978; 39(2–3): 187–98.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7): 1723–9.
- Kobaly K, Schluchter M, Minich N, Friedman H, Taylor HG, Wilson-Costello D, et al. Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003. *Pediatrics* 2008; 121(1): 73–81.
- Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(2): 237–45.
- Filippone M, Bonetto G, Cherubin E, Carraro S, Baraldi E. Childhood course of lung function in survivors of bronchopulmonary dysplasia. *JAMA* 2009; 302(13): 1418–20.
- Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Roksund OD, Markestad T. Better care of immature infants; has it influenced long-term pulmonary outcome? *Acta Paediatr* 2006 ; 95(5): 547–54.
- Doyle LW, Kitchen WH, Ford GW, Rickards AL, Kelly EA, Callanan C, et al. Outcome to 8 years of infants less than 1000 g birthweight: relationship with neonatal ventilator and oxygen therapy. *J Paediatr Child Health*; 27(3): 184–8.
- Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Roksund OD, Carlsen KH, Bakke P. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Paediatr* 2004; 93(10): 1294–300.
- Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics* 2006; 118(1): 108–13.
- Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357(19): 1946–55.
- Narang I, Rosenthal M, Cremonesini D, Silverman M, Bush A. Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(1): 74–80.
- Trachsel D, Brutsche MH, Hug-Batschelet H, Hammer J. Progressive static pulmonary hyperinflation in survivors of severe bronchopulmonary dysplasia by mid-adulthood. *Thorax* 2012; 67(8): 747–8.
- Vollsaeter M, Roksund OD, Eide GE, Markestad T, Halvorsen T. Lung function after preterm birth: development from mid-childhood to adulthood. *Thorax* 2013; 68(8): 767–76.
- Gough A, Linden M, Spence D, Patterson CC, Halliday HL, McGarvey LP. Impaired lung function and health status in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2014; 43(3): 808–16.
- Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* 2012; 344: e896.
- Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A, Goepfert P, Laiou E, Quansah R, et al. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(4): 823–30.
- Ambrose CS. Severe RSV disease in preterm infants born at 29 to 35 weeks' gestation in the United States. *Pediatrics* 2014; 134(6): e1781.
- Harju M, Keski-Nisula L, Georgiadis L, Raisanen S, Gissler M, Heinonen S. The burden of childhood asthma and late preterm and early term births. *J Pediatr* 2014 Feb; 164(2): 295–9.
- Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, Henderson AJ, Paranjothy S, Dunstan FD, et al. Effect of preterm birth on later FEV₁: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013; 68(8): 760–6.
- Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Roksund O, Aksnes L, Oymar K. Characteristics of asthma and airway hyper-responsiveness after premature birth. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(6): 487–94.
- Joshi S, Powell T, Watkins WJ, Drayton M, Williams EM, Kotecha S. Exercise-induced bronchoconstriction in school-aged children who had chronic lung disease in infancy. *J Pediatr* 2013; 162(4): 813–8.
- Clemm H, Roksund O, Thorsen E, Eide GE, Markestad T, Halvorsen T. Aerobic capacity and exercise performance in young people born extremely preterm. *Pediatrics* 2012; 129(1): e97–e105.
- Clemm HH, Vollsaeter M, Roksund OD, Eide GE, Markestad T, Halvorsen T. Exercise capacity after extremely preterm birth. Development from adolescence to adulthood. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(4): 537–45.
- Choukroun ML, Feghali H, Vautrat S,

- Marquant F, Nacka F, Leroy V, et al. Pulmonary outcome and its correlates in school-aged children born with a gestational age \leq 32 weeks. *Respir Med* 2013; 107(12): 1966–76.
52. Filippone M, Carraro S, Baraldi E. The term “asthma» should be avoided in describing the chronic pulmonary disease of prematurity. *Eur Respir J* 2013; 42(5): 1430–1.
 53. Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, Filippone M. Low Exhaled Nitric Oxide in School-age Bronchopulmonary Dysplasia Children with Airflow Limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(1): 68–72.
 54. Carraro S, Giordano G, Piacentini G, Kantar A, Moser S, Cesca L, et al. Asymmetric dimethylarginine in exhaled breath condensate and serum of children with asthma. *Chest* 2013; 144(2): 405–10.
 55. Filippone M, Bonetto G, Corradi M, Frigo AC, Baraldi E. Evidence of unexpected oxidative stress in airways of adolescents born very pre-term. *Eur Respir J* 2012; 40(5): 1253–9.
 56. Vogt H, Lindstrom K, Braback L, Hjern A. Preterm birth and inhaled corticosteroid use in 6- to 19-year-olds: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2011; 127(6): 1052–9.
 57. Pelkonen AS, Hakulinen AL, Hallman M, Turpeinen M. Effect of inhaled budesonide therapy on lung function in schoolchildren born preterm. *Respir Med* 2001; 95(7): 565–70.
 58. Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Grevink RG, Duiverman EJ. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 15; 173(8): 890–6.
 59. Carraro S, Filippone M, Da DL, Ferraro V, Maretti M, Bressan S, et al. Bronchopulmonary dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. *Early Hum Dev* 2013; 89 Suppl 3:S3–S5.
 60. Chambers DC. Lung function in ex-preterm adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(6): 517.
 61. Marcon A, Cerveri I, Wjst M, Anto J, Heinrich J, Janson C, et al. Can an airway challenge test predict respiratory diseases? A population-based international study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(1): 104–10.
 62. Wohl ME. Bronchopulmonary dysplasia in adulthood. *N Engl J Med* 1990; 323(26): 1834–6.
 63. Armstrong N, Welsman JR. Aerobic fitness: what are we measuring? *Med Sport Sci* 2007; 50: 5–25.
 64. Bouchard C, Rankinen T. Individual differences in response to regular physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(6 Suppl): S446–S451.
 65. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Hovi P, Raikkonen K, Pesonen AK, Heinonen K, et al. Adults born at very low birth weight exercise less than their peers born at term. *J Pediatr* 2010; 157(4): 610–6, 616.
 66. Kaseva N, Martikainen S, Tammelin T, Hovi P, Jarvenpaa AL, Andersson S, et al. Objectively Measured Physical Activity in Young Adults Born Preterm at Very Low Birth Weight. *J Pediatr* 2014 Nov 18.
 67. Welsh L, Kirkby J, Lum S, Odendaal D, Marlow N, Derrick G, et al. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax* 2010 65(2): 165–72.
 68. de JF, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension* 2012; 59(2): 226–34.
 69. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, et al. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 2004; 351(21): 2179–86.
 70. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Jarvenpaa AL, Strang-Karlsson S, Makitie O, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 2007 17; 356(20): 2053–63.
 71. Parkinson JR, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2013; 131(4):e1240–e1263.
 72. Crump C, Sundquist K, Sundquist J, Winkleby MA. Gestational age at birth and mortality in young adulthood. *JAMA* 2011; 306(11): 1233–40.
 73. Satrell E, Roksund O, Thorsen E, Halvorsen T. Pulmonary gas transfer in children and adolescents born extremely preterm. *Eur Respir J* 2013; 42(6): 1536–44.
 74. Roksund OD, Clemm H, Heimdal JH, Aukland SM, Sandvik L, Markestad T, et al. Left Vocal Cord Paralysis After Extreme Preterm Birth, a New Clinical Scenario in Adults. *Pediatrics* 2010; 126(6): e1569–77.
 75. Aukland SM, Halvorsen T, Fosse KR, Daltveit AK, Rosendahl K. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187(4): 1012–8.
 76. Aukland SM, Rosendahl K, Owens CM, Fosse KR, Eide GE, Halvorsen T. Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth. *Thorax* 2009; 64(5): 405–10.
 77. Roksund OD, Heimdal JH, Olofsson J, Maat RC, Halvorsen T. Larynx during exercise: the unexplored bottleneck of the airways. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014 Jul 18.
 78. Johansson H, Norlander K, Berglund L, Janson C, Malinovschi A, Nordvall L, et al. Prevalence of exercise-induced bronchoconstriction and exercise-induced laryngeal obstruction in a general adolescent population. *Thorax* 2015; 70(1): 57–63.
 79. Carraro S, Scheltema N, Bont L, Baraldi E. Early-life origins of chronic respiratory diseases: understanding and promoting healthy ageing. *Eur Respir J* 2014; 44(6): 1682–96.
 80. Telama R, Yang X, Leskinen E, Kankaanpaa A, Hirvensalo M, Tammelin T, et al. Tracking of Physical Activity from Early Childhood through Youth into Adulthood. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 46(5): 955–62.
 81. Cleland V, Dwyer T, Venn A. Which domains of childhood physical activity predict physical activity in adulthood? A 20-year prospective tracking study. *Br J Sports Med* 2012; 46(8): 595–602.