

# Effects of environmental exposures on childhood respiratory symptoms and function

## Citation for published version (APA):

Cuijpers, C. (1995). *Effects of environmental exposures on childhood respiratory symptoms and function*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19950629cc>

## Document status and date:

Published: 01/01/1995

## DOI:

[10.26481/dis.19950629cc](https://doi.org/10.26481/dis.19950629cc)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Chapter 9

### GENERAL DISCUSSION AND CONCLUSIONS

#### *Asthma*

In this thesis we investigated the prevalence of chronic respiratory (asthma-like) symptoms and asthma in Dutch primary school children. Because there is no generally accepted definition of asthma in epidemiology, it is difficult to give valid estimates of its prevalence. In our prevalence studies we defined asthma as reporting at least two of the four key symptoms suggestive for asthma, to include wheeze or attacks of shortness of breath with wheeze, in the previous year. In the studies presented in chapter four and eight we found the symptom-based asthma prevalence to be 11% and 12% respectively. In contrast, the doctor-diagnosed asthma prevalence in these studies was found to be 6% and 7% respectively. The data are in agreement with the statement that childhood asthma is probably substantially underdiagnosed.<sup>1-3</sup> Furthermore, we found that about one-quarter of the doctor-diagnosed bronchitis children met the symptom-based criteria for asthma, suggesting that some of the children are misclassified. Similar results have been reported before.<sup>4</sup> Diagnostic labelling by a doctor as either asthma or bronchitis apparently determined whether anti-asthma medication was prescribed. The observation that about half of the symptomatic children are not recognized as having asthma and about one-quarter are (mis)classified as having bronchitis suggests that undertreatment is still a problem in these children.

However, problems inherent to the use of a symptom-based definition of asthma are the heterogeneous clinical picture by which the disease presents and the poor specificity of wheezing symptoms for asthma. In addition to the determination of prevalence rates, we performed lung function measurements, using spirometry and the forced oscillation technique. Statistically significant, but small impairments in spirometry and oscillatory impedance values were found in children reporting asthma and asthma-like symptoms, compared to symptom-free children. Furthermore, we found lung function impairment to be larger in children with the key symptoms suggestive of asthma (symptom-based asthma) than in children previously diagnosed as having asthma. The lung function data therefore support the observed, relatively high, prevalence rates of the asthma-like symptoms and confirm the earlier statement that asthma in these children is probably underdiagnosed.

It has been suggested that the incidence of asthma is increasing, in particular in young children.<sup>5,6</sup> Although part of this increase may be attributed to enhanced recognition

and diagnostic transfer, the provided evidence suggests that the increase in childhood asthma is real.<sup>7,8</sup> This increase has been suggested to be associated with changes in environmental exposures (especially indoor exposures) and changes in host susceptibility (e.g. the increase of low birth weights).<sup>7</sup> However, what their relative contributions are awaits further clarification.

### *Environmental Risk Factors*

● *Indoor.* In the present thesis we investigated the influences of several factors from the indoor environment, such as parental smoking, unventilated kitchen geysers, home dampness and the presence of pets, on the respiratory system of children. With respect to lung function impairments, parental smoking was found to be the most important indoor risk factor. When the relationship between parental smoke exposure and impairments in respiratory impedance was studied in more detail, the results suggest the existence of a dose-response relationship (chapter six). So far, such a relationship has not yet been substantiated, and the minimal dose at which an effect can be determined remains unclear. As far as our data were differentiated we found predominance of the maternal smoking effect. Similar results have been reported before.<sup>9</sup> The predominance of the maternal smoking effect may, in part, be due to smoke exposure during pregnancy<sup>10</sup> and partly because mothers in general spend more time with the children. The largest effects of parental smoking were found on parameters of respiratory reactance and on the  $FEF_{25-75\%}$  (chapter 5 and 6), suggesting that especially the peripheral airways are affected by parental smoking. This is in line with the results of Strachan et al.<sup>11</sup> who found the flow rates in the terminal part of the spirogram to be the most sensitive to passive tobacco exposure. Although not in all cases statistically significant, maternal smoking also appeared to be associated with the asthma-like symptoms (chapter eight and five). The observation that the associations were more pronounced if the mothers smoked  $\geq 10$  smokes per day inside the house than if the mothers smoked  $< 10$  smokes per day inside the house, again suggests the existence of a dose-response relationship.

Of the other indoor risk factors we investigated, the associations were less consistent than with passive smoking. Unventilated gas household appliances, especially unventilated kitchen geysers are potential sources of nitrogen dioxide inside Dutch homes,<sup>12</sup> which may be associated with respiratory symptoms in children.<sup>13</sup> In agreement with earlier reports,<sup>12,13</sup> we found unventilated kitchen geysers to be related to most of the asthma-like symptoms, without clear effects on spirometry. However, statistically significant effects on part of the impedance parameters (respiratory reactance) were found in girls, but not in boys. For home dampness, in the past, significant associations have been reported with asthma-like symptoms, especially with chronic cough and wheeze,<sup>12,14-16</sup> with no clear association with lung function parameters. We found damp stains and mould growth to be related to the asthma-like symptoms, although not in all cases significantly. Furthermore, in boys small impairments in spirometry and impedance parameters were found. Of the pets studied only the presence of a dog was associated with attacks of shortness of breath with wheeze, but not with any of the lung function parameters. However, a clear association may have prompted parents to remove the pet(s), resulting in underestimation of the effect.

By investigating the effects of indoor exposure on respiratory health of children, we performed the analyses stratified for gender. Differences in effect between boys and girls were observed with passive smoking, unventilated kitchen geysers and home dampness. However, no consistent pattern emerged. In chapter five, boys appeared

to be more susceptible to (undifferentiated) parental smoke exposure, whereas in chapter six the most consistent effects of maternal smoke exposure were found on respiratory reactance in girls. Furthermore, part of the impedance parameters were significantly affected in girls exposed to unventilated kitchen geysers, but not in boys. In contrast, with exposure to home dampness lung function impairments were found in boys, but not in girls. Based on the higher incidence and prevalence of childhood asthma observed in boys,<sup>17</sup> higher susceptibility of boys has been suggested to have a physiologic basis. However, the inconsistency in the data do not allow supporting this hypothesis.

The conclusions to be drawn from these studies are restricted by their cross-sectional design. Findings may be subject to bias as exposure of interest and disease status are examined at one moment in time. Furthermore, since information on the exposure variable as well as respiratory morbidity was obtained by means of questionnaire, responder bias can not be ruled out as a possible cause for the observed associations.

● *Outdoor.* In chapter 8, the observed interregional differences (Limburg versus Groningen) in the prevalence of asthma and asthma-like symptoms could not be explained by differences in the distribution of indoor risk factors, like the ones we just discussed. Other risk factors, such as genetic susceptibility, viral infections and outdoor air pollutants may have contributed to the observed interregional differences in prevalence rates of asthma and asthma-like symptoms. What data on outdoor air pollution levels were available, differed only marginally between the regions and did in general not exceed the air quality standards. It is therefore unlikely that the observed interregional differences in prevalence rates were caused by differences in outdoor air pollution levels, solely.

The potential role of air pollution on respiratory health in general and asthma in particular, has received a lot of attention in the past few decades. The occurrence of smog-episodes offers unique opportunities to study (acute) adverse effects of short-term exposure to moderately and high levels of air pollutants, in humans. Recently, several Dutch studies have demonstrated acute adverse effects on children's respiratory health, occurring during winter as well as summer-smog-episodes.<sup>18-20</sup>

In the study presented in chapter seven of this thesis we investigated the acute effects of a summer-smog-episode, characterized by ozone levels (8-hour average)  $> 120 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (max.  $163 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) and 1-hour levels  $> 160 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (max.  $215 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), on symptoms and lung function in 212 children. We found no significant increases in acute respiratory symptoms, which is in agreement with previous findings.<sup>21</sup> Of the investigated lung function parameters, only changes in PEF were significantly negative associated with changes in ozone levels, indicating a decrease in PEF with increasing ozone levels. Similar results have been reported before, although the literature on which spirometric parameter is most obviously affected by ozone exposure is not consistent.<sup>20,22-25</sup> None of the impedance parameters appeared to be significantly adversely affected by exposure to ozone, and the signs of the changes in some of the impedance measures were opposite to the expected direction of an adverse effect. From our data there are no indications that children already suffering from respiratory diseases were more sensitive to the effects resulting from ozone exposure, confirming earlier findings.<sup>20</sup> Our results suggest that short-term exposure to a mild summer-smog-episode, with 8-hour average ozone levels exceeding  $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , does not result in clear, adverse effects on the respiratory health of primary school children. However, the lack of clear adverse effects on respiratory health may, in part, be due to the relatively short

exposure time and the relatively low ozone levels during the episode and to the fact that the number of measurements was restricted to the two cross-sectional examinations of the 212 children.

### *The Forced Oscillation Technique*

In the studies presented in this thesis we used the forced oscillation technique (FOT) in open populations of school children. In chapter two we studied respiratory impedance in 371 symptom-free children. We found the values to vary with height and gender. Resistance values decreased and reactance values increased with increasing height, in boys as well as in girls. Below 160 cm of height statistically significant gender differences were found in values for resistance and reactance. Negative frequency dependence of resistance (FD of  $R_{rs}$ ), which has been suggested to be a sensitive index of airflow obstruction in adults,<sup>26</sup> was a common finding in all height categories, which disappeared during growth. Significantly more negative FD of  $R_{rs}$  was found in boys than in girls. Similar results on impedance values in children have been reported before, although not all investigators observed negative FD of  $R_{rs}$  and in the majority of the studies data were not presented for boys and girls separately.<sup>27-30</sup> The finding of negative FD of  $R_{rs}$  in presumably healthy children suggests that in children the resistance of the peripheral airways makes up a larger part of the total respiratory resistance than in adults. This is in line with reported observations that the peripheral airways are disproportionally narrow in the early years of life.<sup>31</sup> In contrast to adults this means that in children negative FD of  $R_{rs}$  does not necessarily implicate pulmonary pathology. The observation that negative FD of  $R_{rs}$  longer exists in boys, may implicate that small alterations in the impedance pattern, due to environmental exposure or existing disease, will be more difficult to detect in boys than in girls. The differences in respiratory impedance values between boys and girls of the same age we observed may, in part, be explained by gender differences in growth patterns. Different growth rates of the smaller airways result in differences in airway diameter and consequently in different values for resistance.

In chapter four we found statistically significant, but small, differences in respiratory impedance values between children with and without asthma (-like symptoms). These differences were supported by comparable differences in spirometric values. In chapter three we distinguished four groups of children: symptom-free, chronic cough, asthma and rest-symptoms. Statistically significant differences in impedance values were found between symptom-free and asthmatic children, in girls but not in boys. No clear differences were observed in children with chronic cough or rest-symptoms, compared to the symptom-free children. Again the results suggest gender differences in impedance values. Interaction between gender and disease status was found to be statistically significant, which means that differences between asthmatic and symptom-free children were different for boys than for girls. These results support the assumption that in boys small alterations of impedance patterns, due to existing disease, are more difficult to detect than in girls.

The diagnostic value of the individual impedance parameters appeared to be low, since for none of the investigated parameters a cut-off point was found with acceptable values of sensitivity and specificity, discriminating between symptom-free children and children with chronic respiratory symptoms. One possible explanation for these results is that, based on a cross-sectional measurement, the FOT is not sensitive enough to identify children who suffer from chronic cough, asthma or any other (chronic) respiratory symptoms. However, the questionnaire deals with symptoms within the

previous 12 months whereas impedance values were obtained at one moment in time, namely when children were at school and probably free of symptoms. On the other hand the absence of differences in respiratory impedance between symptomatic and symptom-free children may reflect absence of baseline physiopathological changes. This underlines the importance of questionnaires adding to the use of functional measurements.

Thanks to computerization of the impedance data more sophisticated analyses could be performed (chapter three and five). Using linear and quadratic regressions, individual resistance and reactance curves were described as a function of frequency. The impedance parameters characterizing these curves were used in addition to the *on-line* impedance parameters. We found that the sophisticated impedance parameters gave no additional information over the *on-line* parameters. These findings support the use of *on-line* indicator parameters, and allow comparisons of the present with our previous results.

In the studies presented in chapters five through eight respiratory impedance values were used as outcome variables in evaluating the potential health effects of environmental exposures. Measurements were rapid and easy to perform for the child as well as the investigator. In contrast to spirometry they are independent by the effort made by the child and are therefore less influenced by learning effects. Studying the effects of indoor exposures (chapter five) the results obtained by spirometry and FOT showed good agreement. The observation that in girls part of the impedance parameters was significantly affected by exposure to unventilated kitchen geysers was not supported by spirometry. In chapter six respiratory impedance was used as the only outcome measure to determine the effects of passive smoking into more detail. Mainly respiratory reactance was affected by parental (maternal) smoke exposure. The results suggest the existence of a dose-response relationship between parental smoke exposure and respiratory impedance (reactance).

The effects of exposure to a summer-smog-episode on respiratory health (chapter seven), were less consistent. Impairments in spirometric parameters were not supported by impairments in impedance parameters. On the contrary, significant alterations in the opposite direction were found. This might mean that impedance measurements do not demonstrate the type of effects caused by ambient ozone. Further (controlled exposure) research on the applicability of this technique and on the dependence of impedance measurements on meteorologic and other potential confounding factors, is needed.

In summary, of the investigated children 11-12% reported two or more of the asthma-like symptoms. A major part of these children was not diagnosed as having asthma (-like symptoms) and consequently undertreatment of the children still is an important problem. Of the investigated indoor risk factors, parental smoking was the most obvious related to lung function impairments. Sensitivity of the FOT to detect effects of indoor pollution on the respiratory system was found to be quite comparable with spirometry, whereas it was less sensitive in detecting effects of exposure to a summer-smog-episode. However, the present results are restricted by the cross-sectional design of the studies. Future studies with a longitudinal design are needed to obtain more insight in validity and reproducibility of the impedance measurements in children, their diagnostic value in children and the associations of the impedance values with various (relevant) confounders.

## Hoofdstuk 10

### SAMENVATTING

#### *Astma*

Dit proefschrift beschrijft onderzoek naar de prevalentie van chronische luchtwegklachten (astma-klachten) en astma bij schoolkinderen, in de leeftijd van 6 tot 12 jaar. Schattingen van de werkelijke prevalentie van astma bij kinderen lopen nogal uiteen, aangezien er verschillende definities van astma binnen de epidemiologie gehanteerd worden. In de prevalentie studies werd astma gedefinieerd als het vermelden van tenminste twee van de vier kern-symptomen voor astma, waaronder in elk geval 'piepen' of 'aanvallen van kortademigheid met piepen'. In de studies gepresenteerd in de hoofdstukken vier (n=482 kinderen) en acht (n=1123 kinderen) vonden we, gebaseerd op deze symptoomdefinitie, astma prevalenties van 11% respectievelijk 12%. Dit in tegenstelling tot de door een (huis)arts vastgestelde astma prevalenties van 6% respectievelijk 7%, hetgeen suggereert dat een belangrijk deel van de astma-(klachten)-kinderen niet als zodanig wordt herkend en/of benoemd. Verder bleek ongeveer een kwart van de kinderen die bij de (huis)arts bekend zijn met bronchitis, te voldoen aan de op symptomen gebaseerde definitie voor astma, hetgeen zou kunnen worden uitgelegd als misclassificatie. Het al of niet voorschrijven van anti-astma medicatie bleek nauw gerelateerd aan de diagnose 'astma' (meestal wel medicatie) of 'bronchitis' (vrijwel nooit medicatie). De waarneming dat een belangrijk deel van de kinderen met astma-klachten niet als zodanig wordt herkend en/of benoemd, suggereert dat onderbehandeling van deze kinderen nog steeds een probleem is.

Inherent aan het gebruik van een op symptomen gebaseerde definitie van astma zijn problemen zoals het heterogene klinische beeld van de ziekte en de geringe specificiteit voor astma van symptomen als 'piepen' en 'kortademigheid'. In aanvulling op de prevalentie bepalingen werden longfunctiemetingen verricht met behulp van spirometrie en de geforceerde oscillatie techniek (impedantie meting). Longfunctie waarden voor zowel spirometrie als impedantie, waren significant slechter voor kinderen met astma-klachten vergeleken met klachtenvrije kinderen, hoewel in absolute zin de verschillen klein zijn. De grootste afwijkingen werden gevonden in kinderen met astma volgens onze symptoomdefinitie. De longfunctie data ondersteunen dan ook de relatief hoge op symptomen gebaseerde astma prevalentie bij deze kinderen en bevestigen de veronderstelling dat onderdiagnose (en dientengevolge onderbehandeling) van astma bij kinderen nog steeds de nodige aandacht verdient.

### *Milieu-factoren*

● *Binnen-milieu.* In de in dit proefschrift beschreven studies werden de effecten van diverse risicofactoren van het binnen-milieu, zoals passief roken, afvoerloze keukengeisers, vocht en huisdieren, op het ademhalingsstelsel van kinderen onderzocht. Het roken van de ouders bleek de grootste effecten te hebben op de longfunctie van de kinderen. De resultaten beschreven in hoofdstuk zes, waarin de relaties tussen het roken van de ouders en de impedantie waarden van hun kinderen meer in detail worden uitgewerkt, suggereren het bestaan van een dosis-respons relatie. Roken van de moeder bleek het belangrijkste, hetgeen mogelijk samenhangt met rook-expositie tijdens de zwangerschap en het feit dat moeders in het algemeen meer tijd met hun kinderen doorbrengen dan vaders. Hoewel minder eenduidig dan bij de longfunctie data, wijzen de gegevens beschreven in hoofdstuk 5 en 8 op een relatie tussen het roken van de moeder en de rapportage van astma-klachten bij hun kinderen, wederom met aanwijzingen voor een dosis-respons relatie.

Van de overige onderzochte risicofactoren uit het binnen-milieu, konden effecten op de luchtwegen van kinderen minder consistent worden aangetoond. Er werd een relatie gevonden tussen de aanwezigheid van afvoerloze keukengeisers en een aantal klachten, bij afwezigheid van effecten op de longfunctie bepaald middels spirometrie. Daarentegen werden statistisch significante effecten op een gedeelte van de impedantie parameters (reactantie) gevonden bij meisjes, maar niet bij jongens. Vocht in huis, gemeten als gerapporteerde vochtplekken en/of schimmelgroei, bleek gerelateerd aan de rapportage van astma-klachten, hoewel niet in alle gevallen significant. In dit geval werden met name bij jongens ook effecten op spirometrie en impedantie parameters aangetoond. De aanwezigheid van een hond bleek significant gerelateerd aan het voorkomen van aanvallen van kortademigheid met piepen. Er konden echter geen relaties tussen het houden van huisdieren en de overige klachten of met longfuncties worden aangetoond.

In de literatuur wordt gesuggereerd dat tussen jongens en meisjes verschillen in gevoeligheid bestaan voor effecten van milieu-factoren op het ademhalingsstelsel. Daarom werden de analyses gestratificeerd naar geslacht. Een consistent patroon kon hierbij niet worden aangetoond. De ene keer leken jongens gevoeliger (passief roken, vocht) terwijl in andere gevallen meisjes gevoeliger leken (afvoerloze keukengeiser, roken moeder).

Het spreekt voor zich dat de conclusies die op basis van de hierboven besproken studies getrokken kunnen worden, beperkt zijn door de cross-sectionele onderzoeksopzet. Het feit dat informatie over de blootstelling als ook over de klachten op één moment in de tijd werd verkregen met één en dezelfde vragenlijst maakt dat het optreden van informatie-bias niet kan worden uitgesloten.

● *Buiten-milieu.* In hoofdstuk acht kon het waargenomen inter-regionale verschil (Limburg versus Groningen) in de prevalentie van astma en astma-klachten niet worden verklaard uit de verschillen in verdeling van de risicofactoren uit het binnen-milieu zoals zojuist besproken. Andere factoren, zoals genetische aanleg, virale infecties en risicofactoren uit het buiten-milieu (w.o. luchtverontreiniging) hebben mogelijk bijgedragen tot de waargenomen inter-regionale verschillen in astma en astma-klachten bij de onderzochte kinderen. Voor zover er gegevens over de luchtkwaliteit beschikbaar waren, bleken de verschillen tussen de regio's klein en werden in het algemeen de luchtkwaliteitsnormen niet overschreden. Het is daarom niet waarschijnlijk dat de



waargenomen inter-regionale verschillen worden veroorzaakt door verschillen in de gemeten buitenluchtkwaliteit.

De aandacht voor de mogelijke rol van luchtverontreiniging op de respiratoire gezondheid is de laatste decennia flink toegenomen. Het optreden van smog-episoden biedt mogelijkheden om (acute) gezondheidseffecten van kortdurende (piek)exposities nader te onderzoeken. Hoofdstuk zeven van dit proefschrift beschrijft een studie naar de acute effecten van een zomersmog-episode, gekarakteriseerd door ozon concentraties (8-uurs)  $>120 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (max.  $163 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) en 1-uurs-concentraties  $>160 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (max.  $215 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), op symptomen en longfunctie bij 212 kinderen. In overeenstemming met resultaten van andere studies, werd geen significante toename in de rapportage van acute luchtwegklachten gevonden. Van de onderzochte longfunctie parameters was alleen de verandering in PEF significant, negatief, gerelateerd aan veranderingen in ozon blootstelling. Vergelijkbare resultaten zijn eerder beschreven, hoewel de literatuur met betrekking tot de spirometrische parameter waarop de effecten het grootst zijn, niet consistent is. Ozon blootstelling bleek geen nadelig effect te hebben op de onderzochte impedantie parameters. De tekens van de veranderingen in impedantie parameters waren tegenovergesteld aan de verwachte richting bij een nadelig effect. Aanwijzingen dat kinderen met chronische luchtwegaandoeningen gevoeliger zijn voor de effecten van ozon dan klachtenvrije kinderen werden niet gevonden, hetgeen in overeenstemming is met eerder beschreven resultaten. Op grond van deze resultaten kunnen we concluderen dat een matige zomersmog-episode met ozon concentraties  $>120 \mu\text{g}/\text{m}^3$  niet resulteert in duidelijke effecten op de respiratoire gezondheid van kinderen.

#### *De Geforceerde Oscillatie Techniek*

In de studies gepresenteerd in dit proefschrift werd de luchtwegimpedantie gemeten met behulp van de geforceerde oscillatie techniek (FOT), in open populaties schoolkinderen. In hoofdstuk twee zijn impedantiewaarden van 371 symptoom-vrije kinderen nader bestudeerd. De impedantiewaarden bleken te variëren met lengte en geslacht. In alle kinderen namen weerstandswaarden af en reactantiewaarden toe bij toenemende lengte. Beneden een lengte van 160 cm, werden statistisch significante verschillen in weerstands- en reactantiewaarden gevonden tussen jongens en meisjes. Negatieve frequentie afhankelijkheid van de weerstand (FD van  $R_{rs}$ ) - bij volwassenen een indicatie voor luchtwegobstructie - bleek een normaal voorkomend verschijnsel bij deze kinderen. Deze FD van  $R_{rs}$  neemt geleidelijk af met toename van de lengte, en blijft bij jongens significant langer bestaan dan bij meisjes. In tegenstelling tot volwassenen betekent dit dat negatieve FD van  $R_{rs}$  bij kinderen niet noodzakelijkerwijs een indicatie is voor obstructie, maar hoogst waarschijnlijk kan worden verklaard uit de bouw van het nog onvolgroeide ademhalingsstelsel. Het langer bestaan van negatieve FD van  $R_{rs}$  bij jongens zou kunnen betekenen dat kleine patroonveranderingen in luchtwegimpedantie, ten gevolge van blootstelling aan milieu-factoren of door ziekte, moeilijker detecteerbaar zijn bij jongens dan bij meisjes. De waargenomen verschillen tussen jongens en meisjes gaan waarschijnlijk gepaard met verschillen in groeisnelheid tussen beiden, hetgeen resulteert in verschillen in luchtwegdiameter.

In hoofdstuk vier worden statistisch significante, maar kleine, verschillen in impedantie waarden beschreven tussen kinderen met en zonder astma(-gerelateerde klachten). De verschillen werden ondersteund door vergelijkbare verschillen in de spirometrische parameters. In hoofdstuk drie onderscheiden we vier groepen kinderen: symptoom-vrij, chronisch hoesten, astma en rest-symptomen. Statistisch significante verschillen in

impedantie waarden konden worden aangetoond tussen symptoom-vrije en astmatische kinderen, bij meisjes maar niet bij jongens. Interactie tussen geslacht en ziektestatus bleek statistisch significant, hetgeen betekent dat verschillen tussen astmatische en symptoom-vrije kinderen variëren voor jongens en meisjes. Voor de overige symptoom-groepen konden ten opzichte van de klachten-vrije kinderen geen duidelijke verschillen in impedantiewaarden worden aangetoond. Deze resultaten tonen wederom aan dat impedantie waarden bij kinderen geslachtsgerelateerd zijn. Daarnaast ondersteunen ze de veronderstelling dat kleine patroon veranderingen in luchtwegimpedantie ten gevolge van de aanwezigheid van ziekte, bij jongens moeilijker detecteerbaar zijn dan bij meisjes.

De diagnostische waarde van de individuele impedantie parameters bleek laag. Voor geen van de onderzochte parameters kon een afkappunt met acceptabele waarden voor sensitiviteit en specificiteit worden bepaald, met een duidelijk discriminerend vermogen tussen klachten-vrije kinderen en kinderen met chronische luchtwegklachten. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat gebaseerd op één dwarsdoorsnede meting, de FOT niet gevoelig genoeg is om kinderen met chronische luchtwegklachten te identificeren. Echter, in de vragenlijst werd gevraagd naar chronische luchtwegklachten in de afgelopen 12 maanden, terwijl de impedantiemeting werd verricht op één moment, namelijk gedurende schooltijd, waarop de meerderheid van de kinderen waarschijnlijk klachten-vrij was. Een andere mogelijke verklaring zou kunnen zijn dat het ontbreken van duidelijke verschillen in impedantiewaarden tussen kinderen met en zonder klachten, impliceert dat er daadwerkelijk geen functionele verschillen tussen beide groepen bestaan.

Met name in hoofdstuk drie (en vijf) zijn de impedantie gegevens uitvoerig geanalyseerd. Gebruikmakend van lineaire en kwadratische regressies werden individuele weerstands en reactantie curves beschreven als een functie van de frequentie. Impedantie karakteristieken van deze curves werden gebruikt in aanvulling op de gangbare *on-line* parameters. De aanvullende impedantie parameters gaven geen additionele informatie ten opzichte van de *on-line* parameters, hetgeen het gebruik van de *on-line* parameters ondersteunt en vergelijking van eerdere met huidige resultaten toestaat.

In de studies gepresenteerd in de hoofdstukken vijf tot en met acht zijn impedantie waarden gebruikt als uitkomstmaat in de evaluatie van potentiële gezondheidseffecten ten gevolge van blootstelling aan milieu-factoren. De metingen bleken makkelijk en snel uitvoerbaar zowel voor het kind als ook voor de onderzoeker. In tegenstelling tot spirometrie zijn de metingen onafhankelijk van de geleverde inspanning door het kind, en daardoor minder gevoelig voor leereffecten. Bij de bestudering van effecten van risicofactoren uit het binnen-milieu (hoofdstuk vijf) waren de resultaten verkregen met spirometrie en impedantie evenwel goed vergelijkbaar. De effecten van blootstelling aan een zomersmog-episode (hoofdstuk zeven) waren minder consistent. Afnamen in spirometrische parameters gingen zoals gezegd niet samen met nadelige effecten op de impedantie parameters. Dit zou kunnen betekenen dat de impedantiemeting het substraat van ozon-blootstelling niet kan aantonen. Voor een volledige interpretatie van de data is echter meer onderzoek naar zowel de toepasbaarheid van de FOT als ook de afhankelijkheid van impedantiemetingen van meteorologische factoren en potentiële confounders, noodzakelijk.

Samenvattend, van de onderzochte kinderen rapporteert 11-12% twee of meer astma-klachten. Een groot deel van deze kinderen lijkt niet als zodanig te worden herkend en/of benoemd, waardoor onderbehandeling van deze kinderen waarschijnlijk nog

steeds een belangrijk probleem is. Van de onderzochte risicofactoren uit het binnenmilieu bleek het roken van de ouders (met name moeder) het duidelijkste gerelateerd aan longfunctie en klachten. De sensitiviteit van de FOT voor het aantonen van effecten bleek vergelijkbaar met spirometrie wat betreft de risicofactoren in het binnenmilieu, maar dit gold niet voor de aan ozon blootstelling gerelateerde effecten. Met behulp van de FOT konden impedantie metingen snel en eenvoudig worden uitgevoerd in de onderzochte populaties van kinderen. In de toekomst dient echter, door middel van longitudinale studies meer inzicht te worden verkregen in de validiteit en reproduceerbaarheid van de impedantiemetingen bij kinderen, hun diagnostische waarde bij kinderen en de relaties van impedantie parameters met diverse relevante confounders.