

## Generation R:

# Opzet studie en determinanten van longfunctie en astma

Evelien van Meel, arts-onderzoeker Generation R en Kindergeneeskunde,  
divisie Longziekten en Allergologie, Erasmus MC



# OPZET GENERATION R



# Barker hypothesis

THE LANCET, MAY 10, 1986

## Epidemiology

### INFANT MORTALITY, CHILDHOOD NUTRITION, AND ISCHAEMIC HEART DISEASE IN ENGLAND AND WALES

D. J. P. BARKER

C. OSMOND

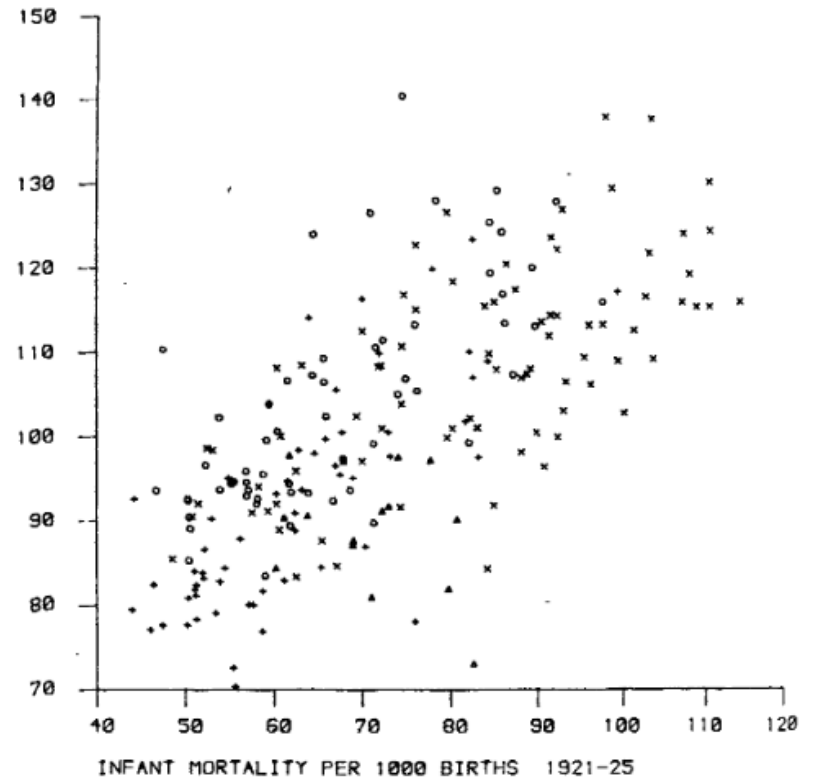
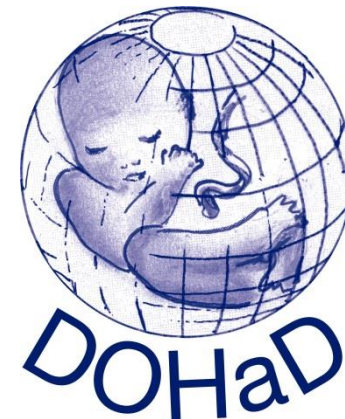


Fig 1—SMRs for ischaemic heart disease in 1968–78 at ages 35–74, men and infant mortality per 1000 births in 1921–25 in the 212 areas of England and Wales.

# Barker hypothesis

- “An adverse fetal or childhood environment during critical periods leads to permanent changes in organ structure or function and may have detrimental effects on health in later life”
- “Developmental origins of adult disease / health and disease”

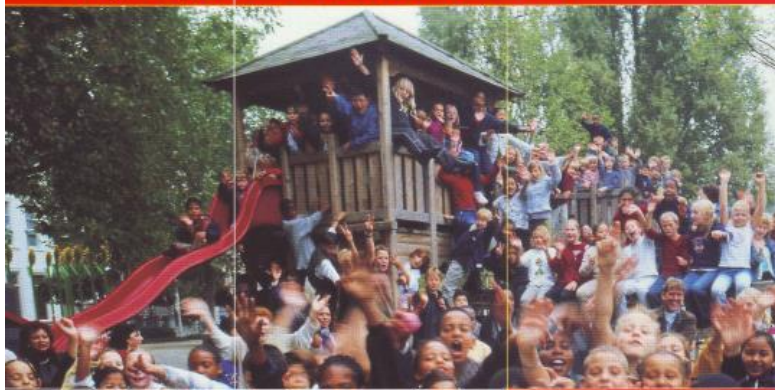






Wereldkinderen van de toekomst

Wij zijn **Generation R!**



Rotterdams onderzoek naar groei, ontwikkeling en gezondheid

**Zwanger?**

Neem deze folder mee!!



Rotterdams onderzoek  
naar groei, ontwikkeling  
en gezondheid

Kinderen hebben de toekomst,  
maar..... welke toekomst?



**Bent u zwanger?**

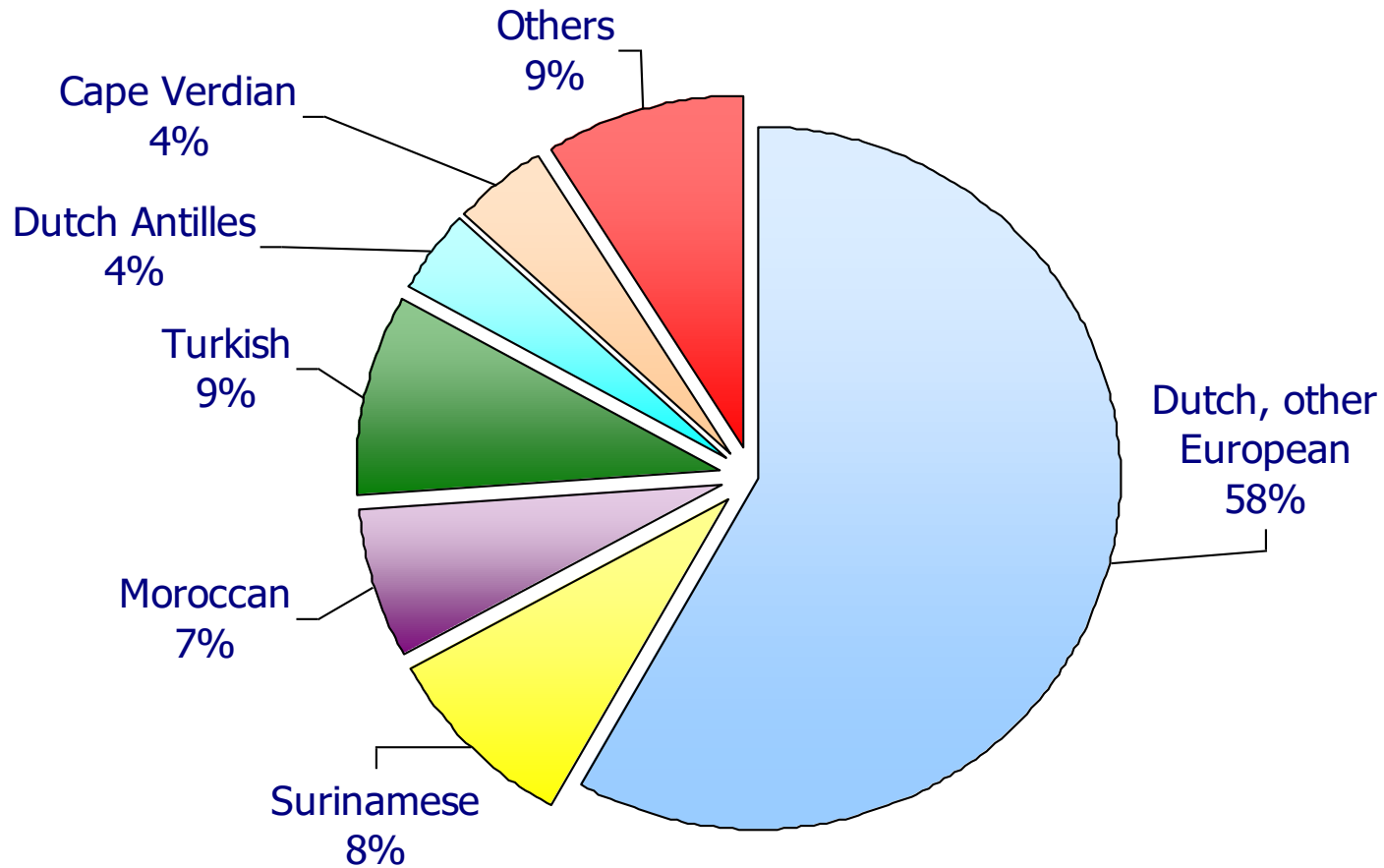
Doe dan mee aan  
het Rotterdams  
onderzoek naar  
groei, ontwikkeling  
en gezondheid..  
**Generation R**

# Generation R

- Prospectieve cohort studie, startend in de vroege zwangerschap
- Focus op groei, ontwikkeling en gezondheid van vroeg foetaal leven tot jongvolwassene
- Zwangere vrouwen uit Rotterdam, 2002-2006



# Multi-ethnisch

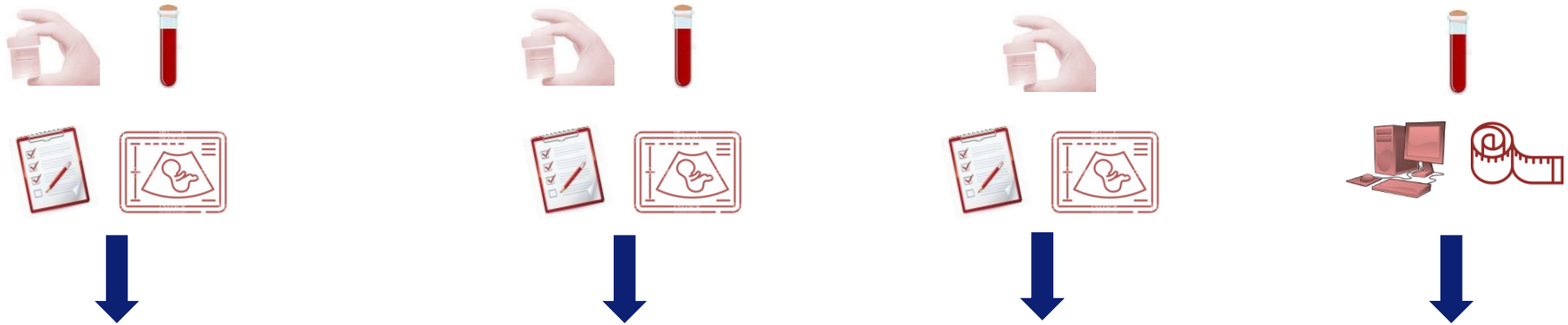


# Algemene opzet

- Meerdere bezoeken met vragenlijsten en metingen tijdens zwangerschap
- Eerste jaren met name vragenlijsten, in focus cohort gedetailleerdere onderzoeken en metingen
- Vanaf 5 jaar elke paar jaar 'meetronden'
- Zowel dedicated onderzoeksmedewerkers als promovendi werken aan dataverzameling



# Zwangerschap



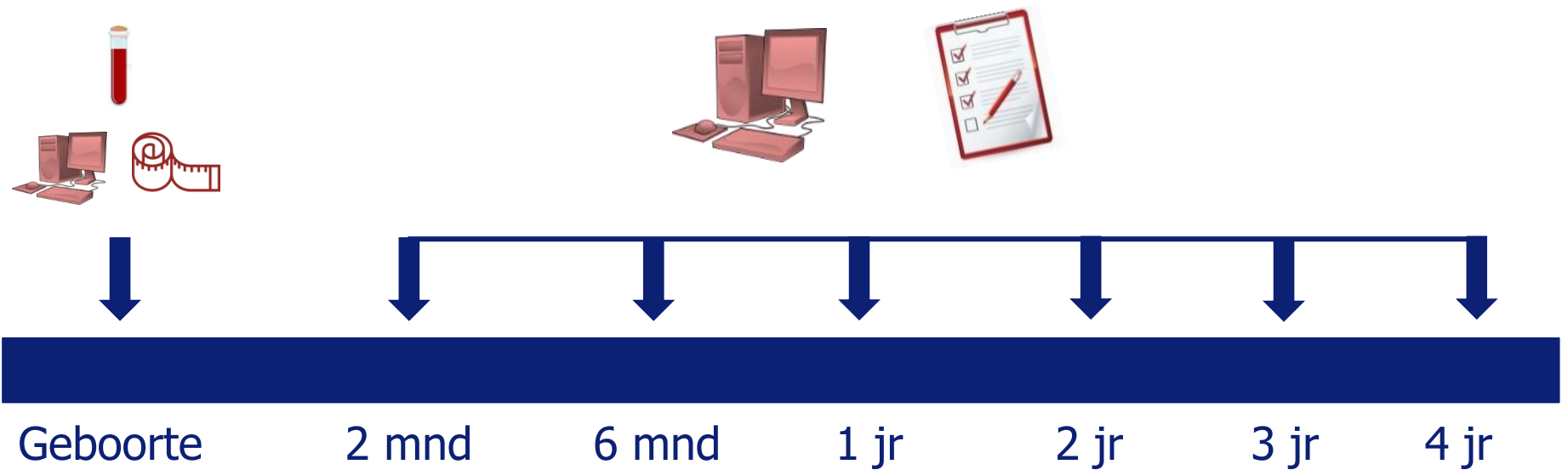
Vroeg (<15 wkn)

Mid (20 wkn)

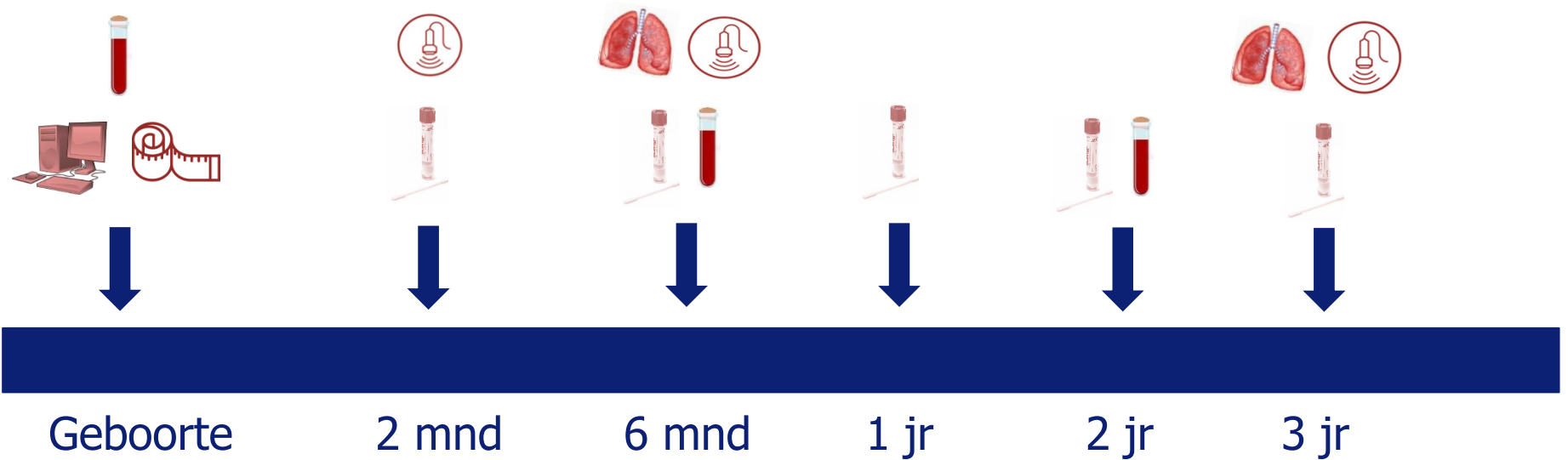
Laat (30 wkn)

Geboorte

# 0-4 jaar gehele cohort

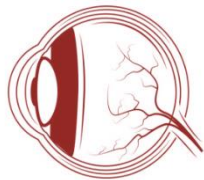


# 0-4 jaar focus cohort



## Focus @5, @9 en @13

- Cardio-metabool: bloeddruk, echo vaten, MRI hart
- Groei: lengte, gewicht, lichaamsvet
- Gedrag en brein: gedrag, cognitie, MRI brein
- Respiratoir: astma, allergie, eczeem, longfunctie, MRI longen
- Hoofd: visus, gehoor, tandenfoto's
- Botten: botdichtheid
- Lichaamsmateriaal: bloed, urine, feces, haar



# Generation R Biobank

DEVELOPMENTAL EPIDEMIOLOGY

## The Generation R Study Biobank: a resource for epidemiological studies in children and their parents

Moeders: 8800; Vaders: 6500; Kinderen: 5000

DNA:	Moeder, vader, kind
DNA GWAS (genetic screen):	Kind
DNA EWAS (epigenetic screen):	Kind
RNA Expressie:	Kind
Serum, plasma:	Moeder, kind
Urine:	Moeder, kind
Haar (cortisol):	Moeder, kind
Speeksel (cortisol):	Kind
Nasale/nasopharyngeale swabs:	Kind

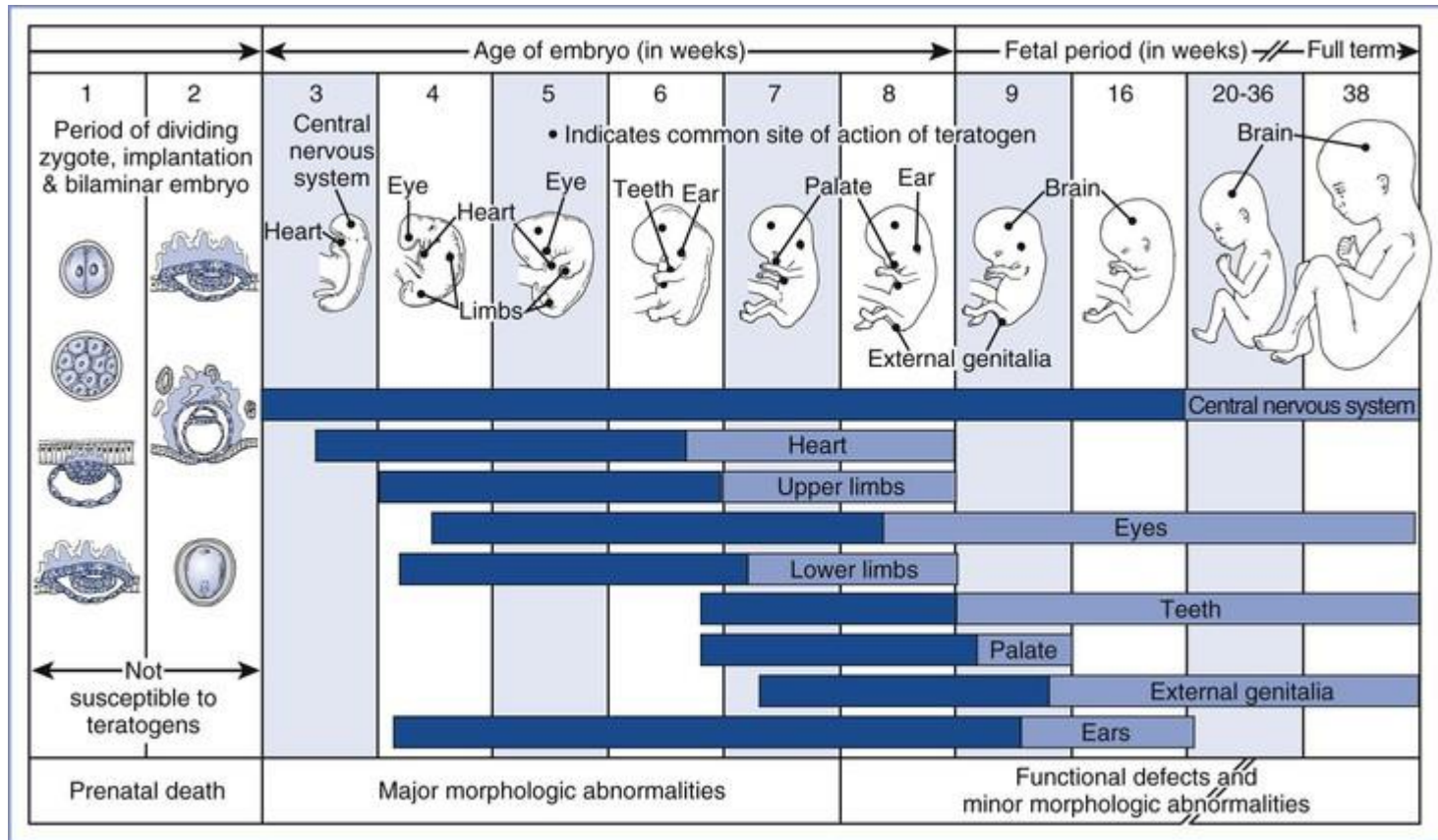
# Focus



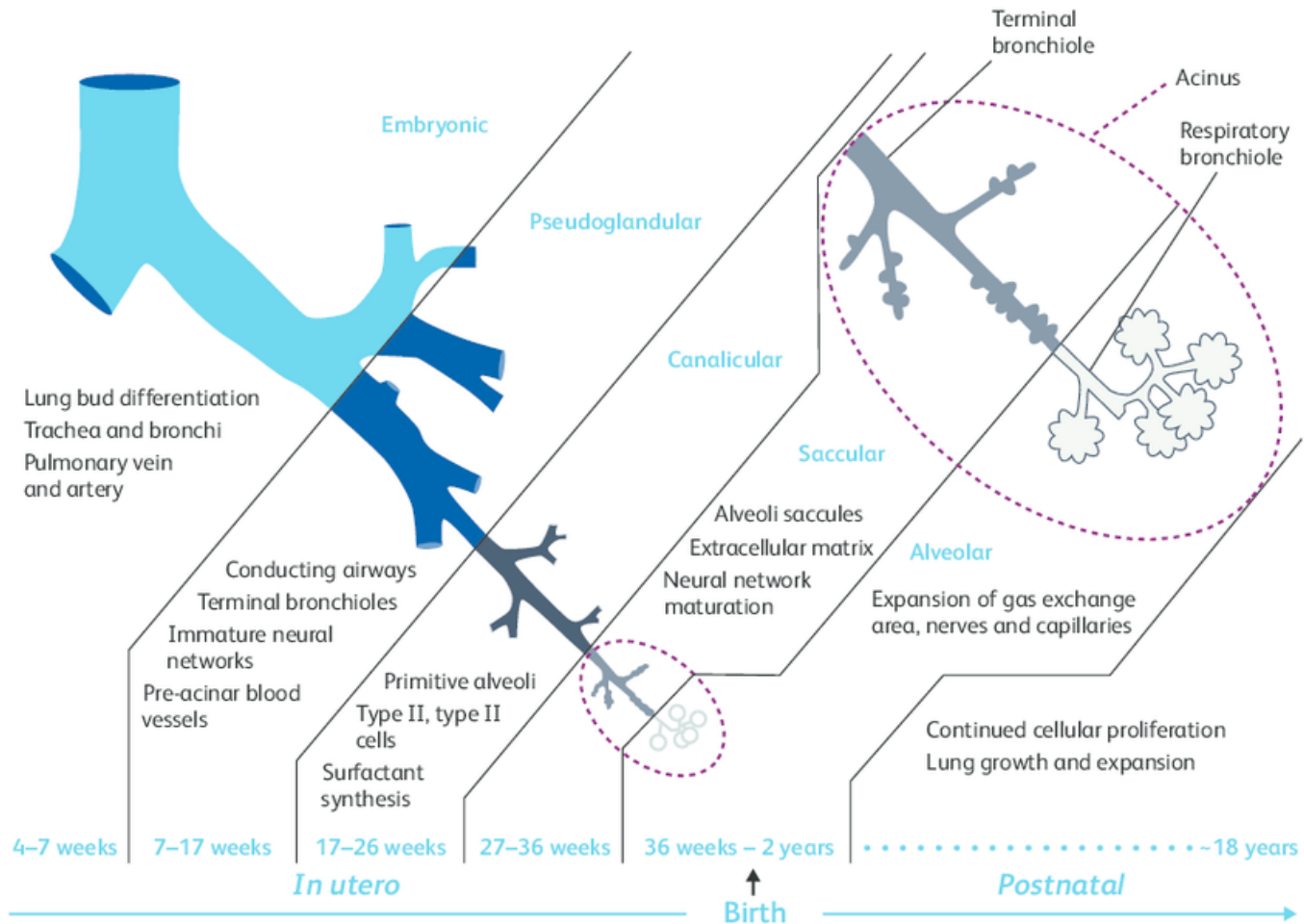


# RESPIRATOIR ONDERZOEK

# Waarom respiratoir onderzoek?



# Waarom respiratoir onderzoek?



Kajekar. Pharmacol Ther 2007.

# Waarom respiratoir onderzoek?

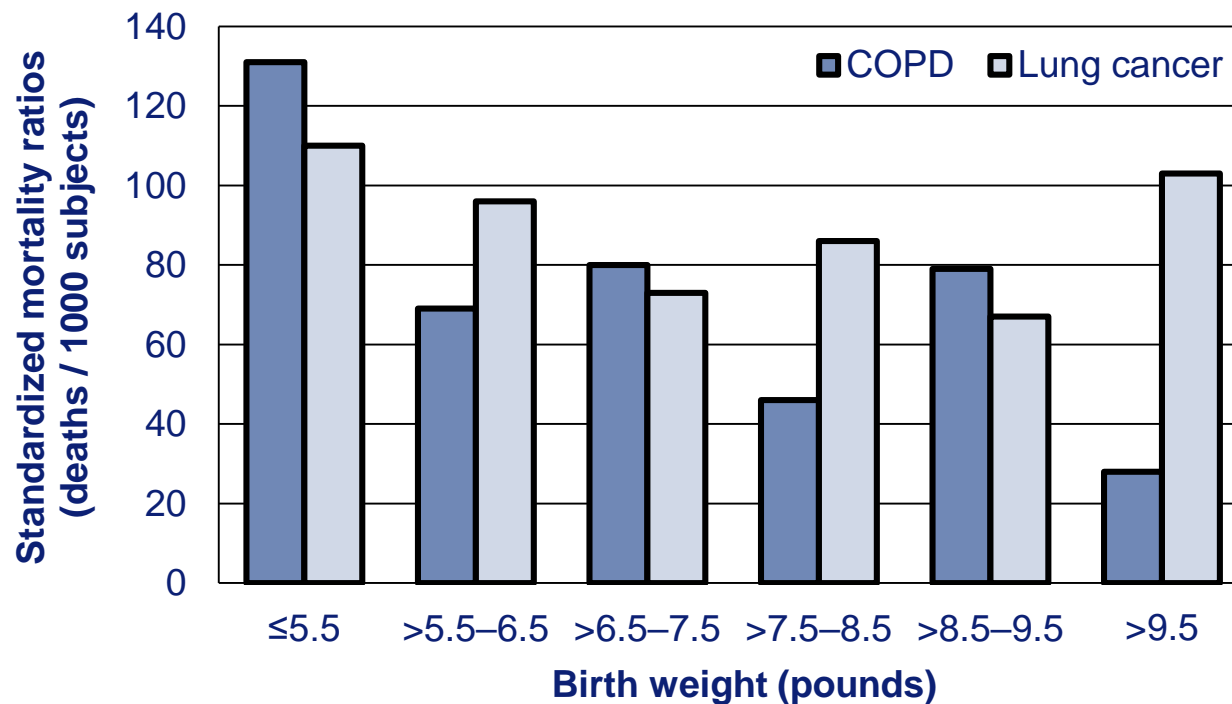
- Astma op kinderleeftijd veel voorkomend, prevalentie 5-10%
- Longfunctie en astma op kinderleeftijd voorspellend voor COPD op volwassen leeftijd
- Identificeren van risicofactoren vroeg in het leven van belang voor begrip van de ontwikkeling van respiratoire gezondheid



# Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease

D J P Barker, K M Godfrey, C Fall, C Osmond, P D Winter, S O Shaheen

*BMJ* 1991;303:671-5



# Informatie respiratoire gezondheid in Generation R

## Vragenlijsten:

- 0 – 4 jaar: piepende ademhaling
- 6 en 10 jaar: astma
- 0 – 10 jaar: luchtweginfecties

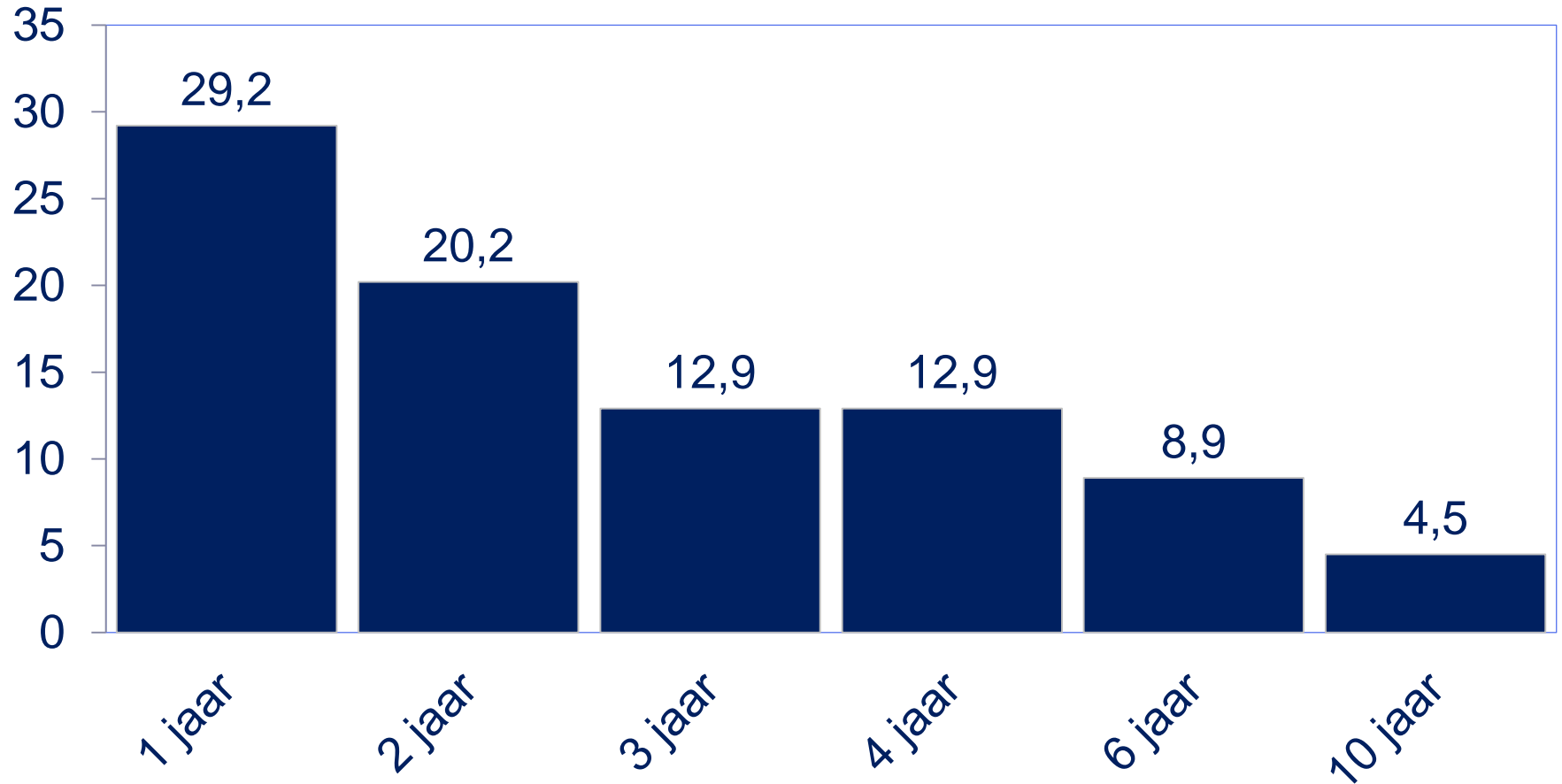
## Metingen:

- 6 jaar: NO in uitademingslucht (FeNO), luchtwegweerstand (Rint)
- 10 jaar: spirometrie





# Overzicht respiratoire gezondheid



Piepende ademhaling

# Overzicht respiratoire gezondheid

- Ooit astma:
  - 6 jaar: 6.4%
  - 10 jaar: 9.5%
- Actueel astma 10 jaar: 5.6%

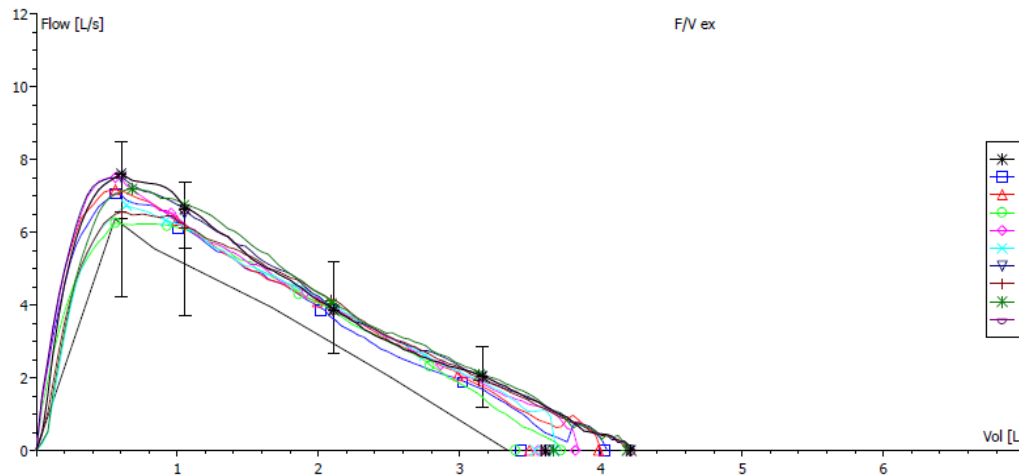


# Overzicht respiratoire gezondheid



## Flowvolume

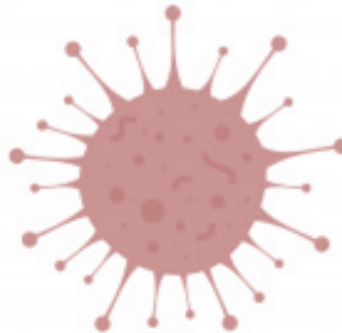
Tijd	Norm	B	% (B/P)	Act1	Act2	Act3	Act4	Act5	Act6	Act7	Act8	Act9	Act10
		10:10		10:10	10:10	10:10	10:10	10:10	10:10	10:10	10:10	10:10	10:10
<b>FVC</b>	3.34	4.21	126	4.02	3.98	3.71	3.82	3.67	4.20	4.18	4.18	4.21	
<b>FEV1</b>	2.83	3.60	127	3.43	3.49	3.39	3.55	3.53	3.63	3.58	3.67	3.60	
<b>FEV1%F</b>	83.89	85.49	102	85.32	87.76	91.34	93.11	96.37	86.37	85.71	87.63	85.49	
<b>PEF</b>	6.36	7.61	120	7.07	7.17	6.25	7.51	6.73	7.51	6.55	7.19	7.61	
<b>MEF 75</b>	5.54	6.64	120	6.13	6.31	6.17	6.52	6.32	6.51	6.12	6.73	6.64	
<b>MEF 50</b>	3.93	3.86	98	3.85	4.08	4.30	4.35	4.53	3.86	4.12	4.03	3.86	
<b>MEF 25</b>	2.02	2.04	101	1.88	2.06	2.32	2.35	2.61	2.02	1.93	2.09	2.04	



# Overzicht respiratoire gezondheid

Waarde	Absoluut	Z-score
FEV <sub>1</sub>	2.02 L	0.17
FVC	2.33 L	0.24
FEV <sub>1</sub> /FVC	86.7 %	-0.10
FEF <sub>75</sub>	1.15 L/s	0.04

# Respiratoir onderzoek in Generation R



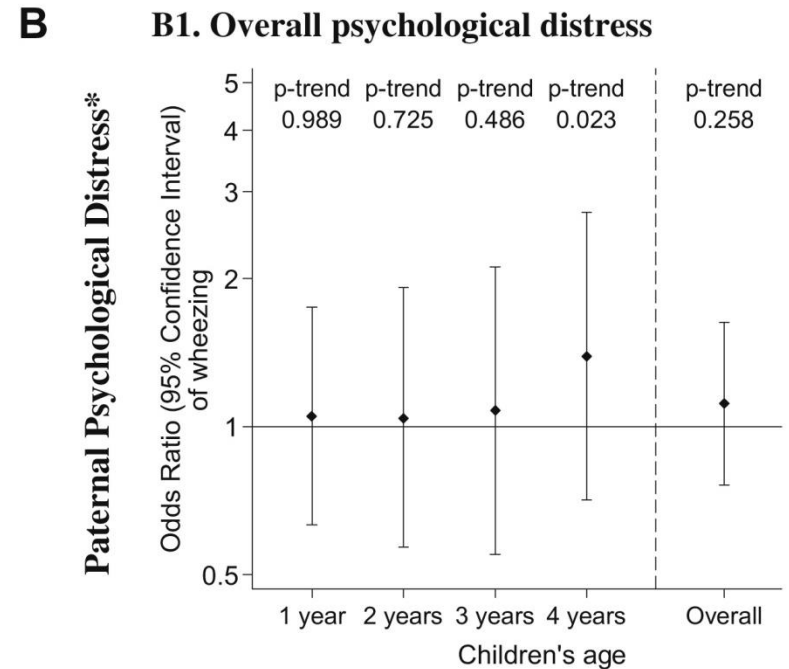
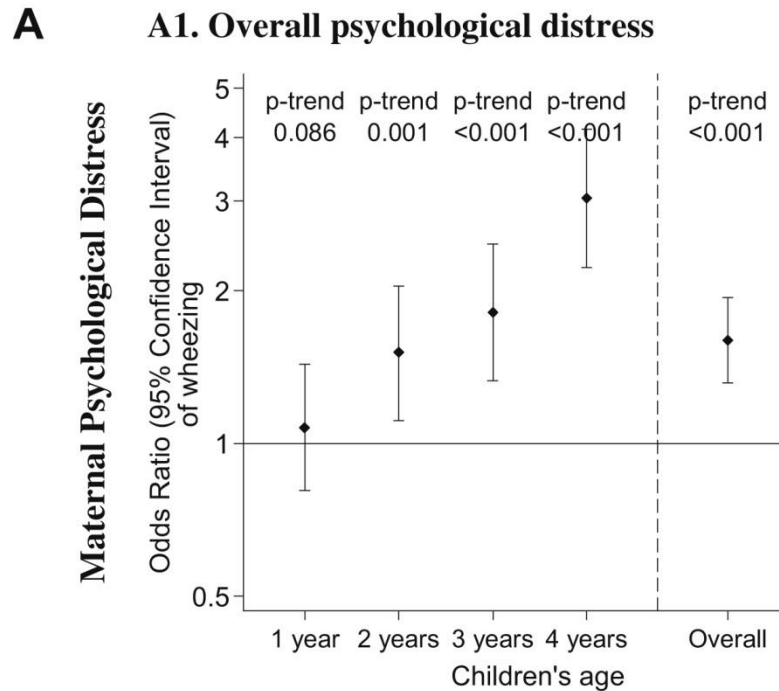
# Blootstellingen tijdens zwangerschap

- Zwangerschap is een kwetsbare periode
- Maternale/foetale blootstellingen kunnen invloed hebben op long groei en ontwikkeling
- Causaliteit of confounding?
- Bestuderen blootstellingen na zwangerschap, of tijdens zwangerschap bij vader kunnen hierin helpen





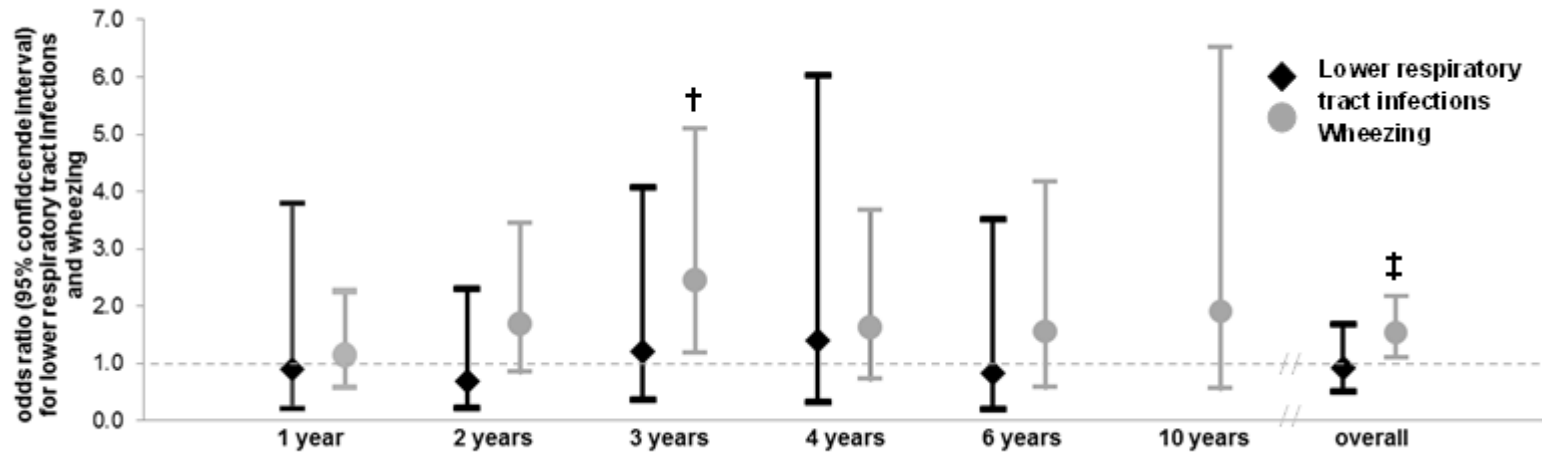
# Stress en piepende ademhaling



# Stress, longfunctie en astma

	FEV <sub>1</sub> Z-score (95% CI) n = 3,757	Current asthma OR (95% CI) n = 3,640
<b>Overall psychological distress</b>		
Per 1-unit increase	-0.07 (-0.17, 0.03)	<b>1.83 (1.30, 2.59)**</b>
Clinical cut-off	-0.02 (-0.14, 0.10)	<b>1.91 (1.26, 2.91)**</b>
<b>Depressive symptoms</b>		
Per 1-unit increase	-0.05 (-0.12, 0.03)	<b>1.46 (1.12, 1.90)**</b>
Clinical cut-off	<b>-0.13 (-0.24, -0.01)*</b>	<b>1.84 (1.21, 2.80)**</b>
<b>Anxiety symptoms</b>		
Per 1-unit increase	-0.01 (-0.09, 0.07)	<b>1.55 (1.19, 2.02)**</b>
Clinical cut-off	-0.01 (-0.12, 0.10)	<b>1.64 (1.09, 2.47)*</b>

# Chlamydia en respiratoire gezondheid



# Chlamydia en respiratoire gezondheid

	FEV <sub>1</sub> Z-score difference (95% CI) n = 2,402	FEV <sub>1</sub> /FVC Z-score difference (95% CI) n = 2,402	Asthma Odds ratio (95% CI) n = 1,948
Confounder model <sup>†</sup>	-0.23 (-0.47, 0.01)	<b>-0.28 (-0.52, -0.04)</b>	<b>2.29 (1.02, 5.13)</b>
Full model <sup>‡</sup>	-0.23 (-0.47, 0.02)	<b>-0.27 (-0.51, -0.02)</b>	<b>2.27 (1.01, 5.15)</b>
Percentage change (95% CI)	-3.9 (-28.8, 51.4)	-6.2 (-35.5, 16.5)	-0.6 (-47.8, 53.3)

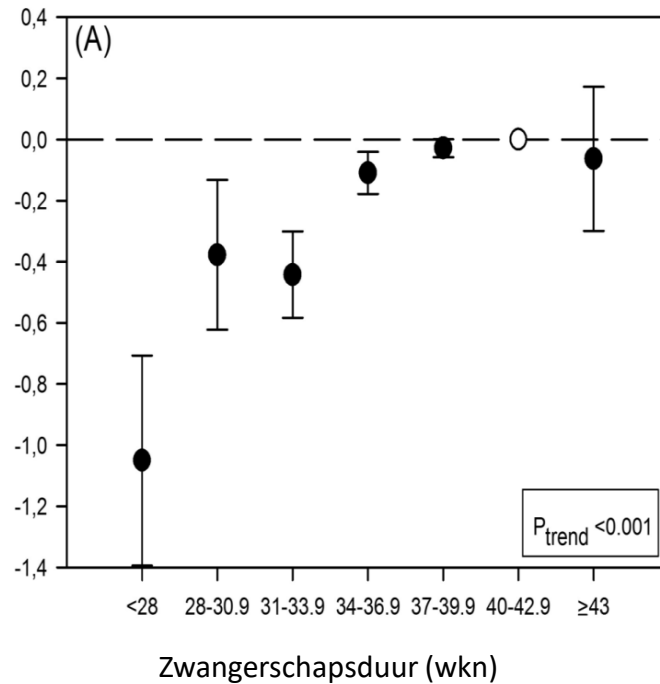
# Groei

- Prematuriteit en laag geboortegewicht risicofactoren van longproblemen vroeg in het leven
- Mogelijk ook lange termijn effecten op respiratoire gezondheid
- Rol van groei in eerste levenjaar?

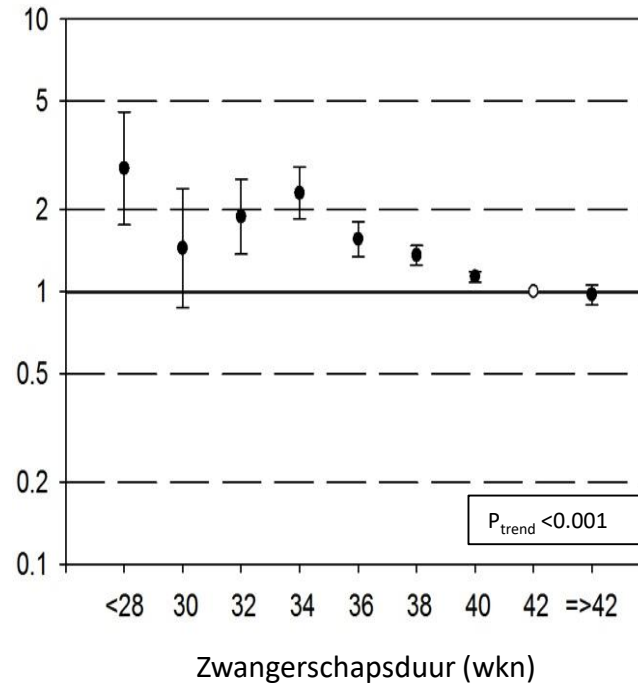


# Zwangerschapsduur, FEV<sub>1</sub> en astma

**FEV<sub>1</sub>, z-score (95% CI)**

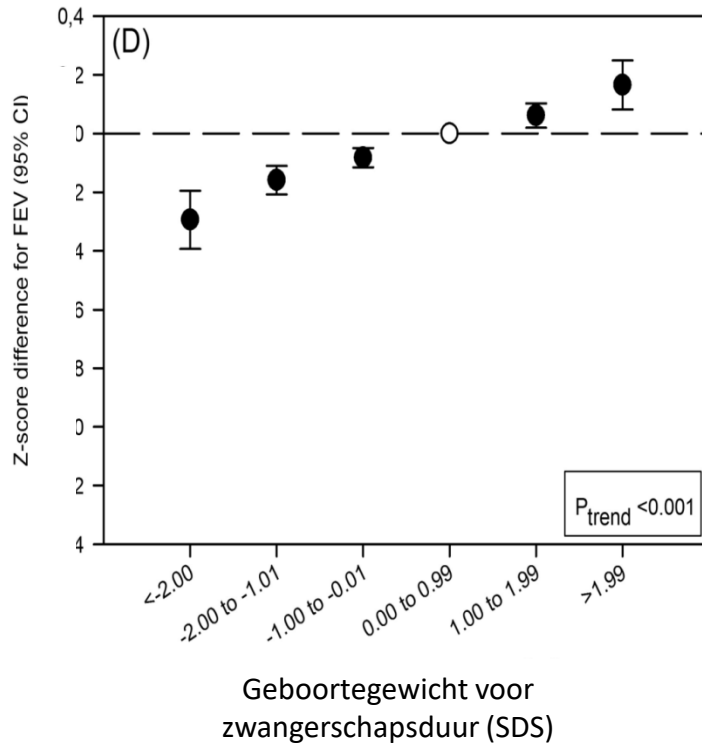


**Asthma, odds ratio (95% CI)**

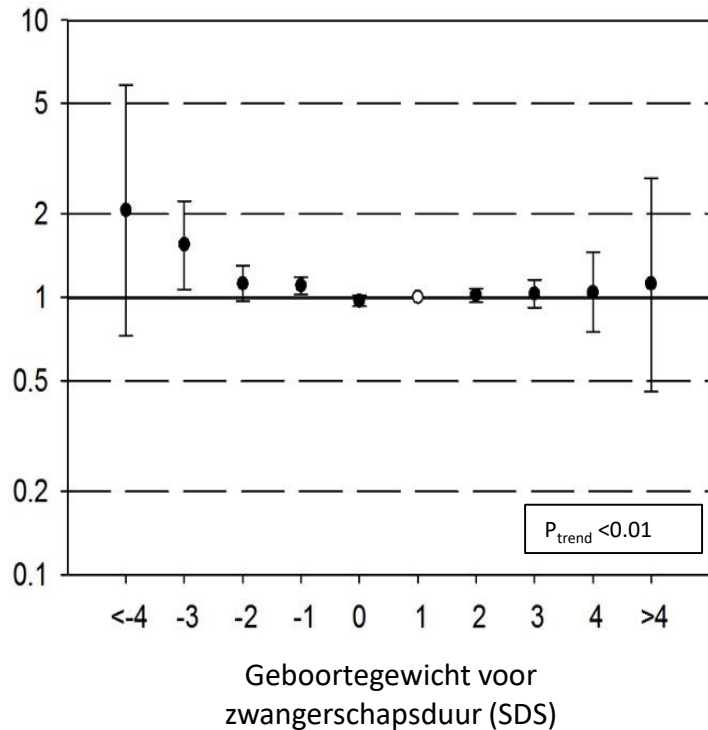


# Geboortegewicht, FEV<sub>1</sub> en astma

## FEV<sub>1</sub>, z-score (95% CI)



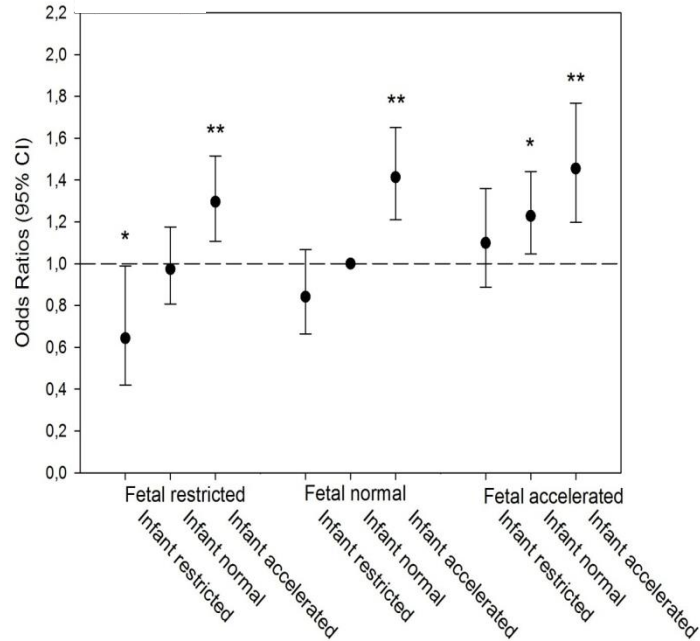
## Asthma, odds ratio (95% CI)



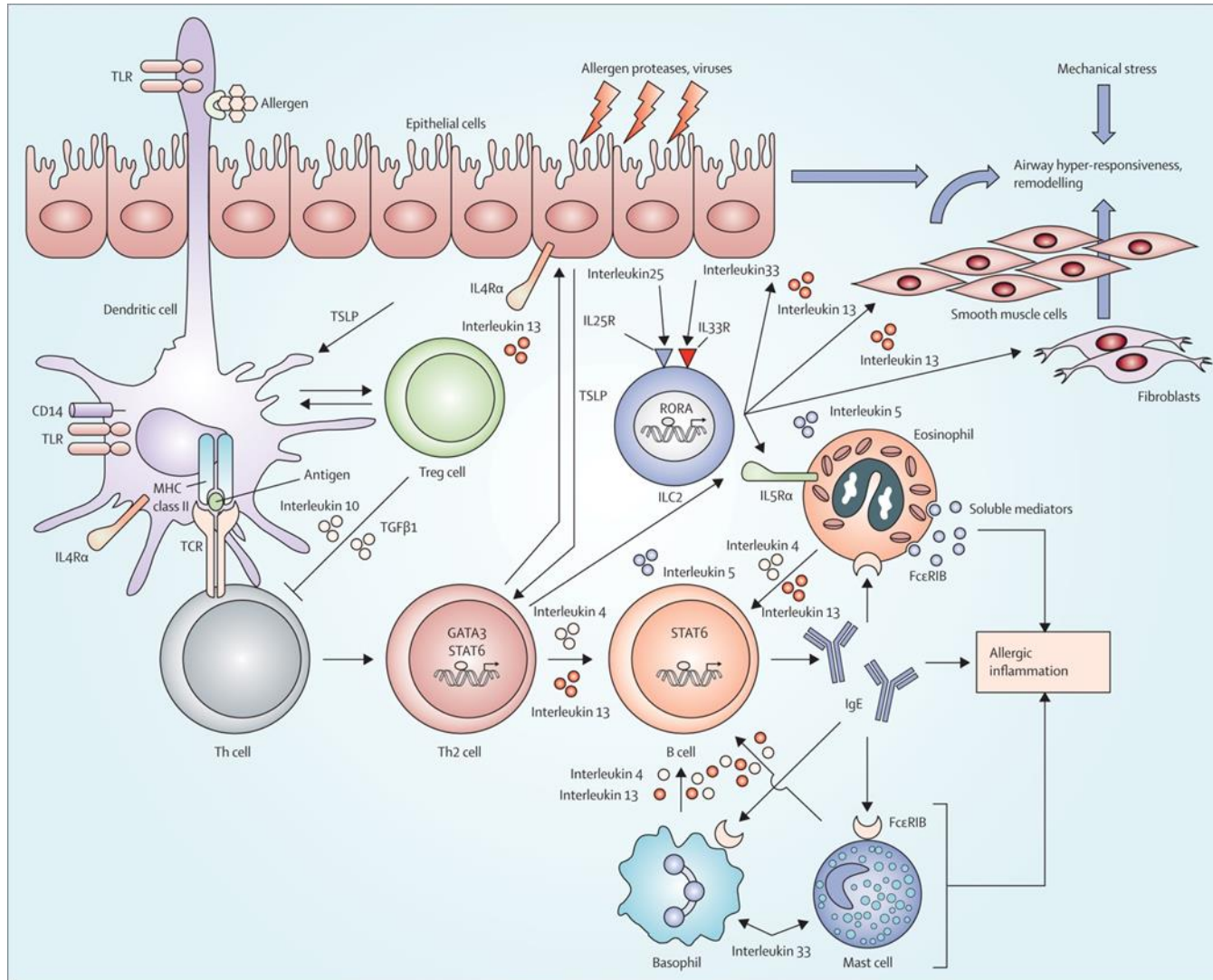


# Groeipatronen foetus en zuigeling

## Piepende ademhaling

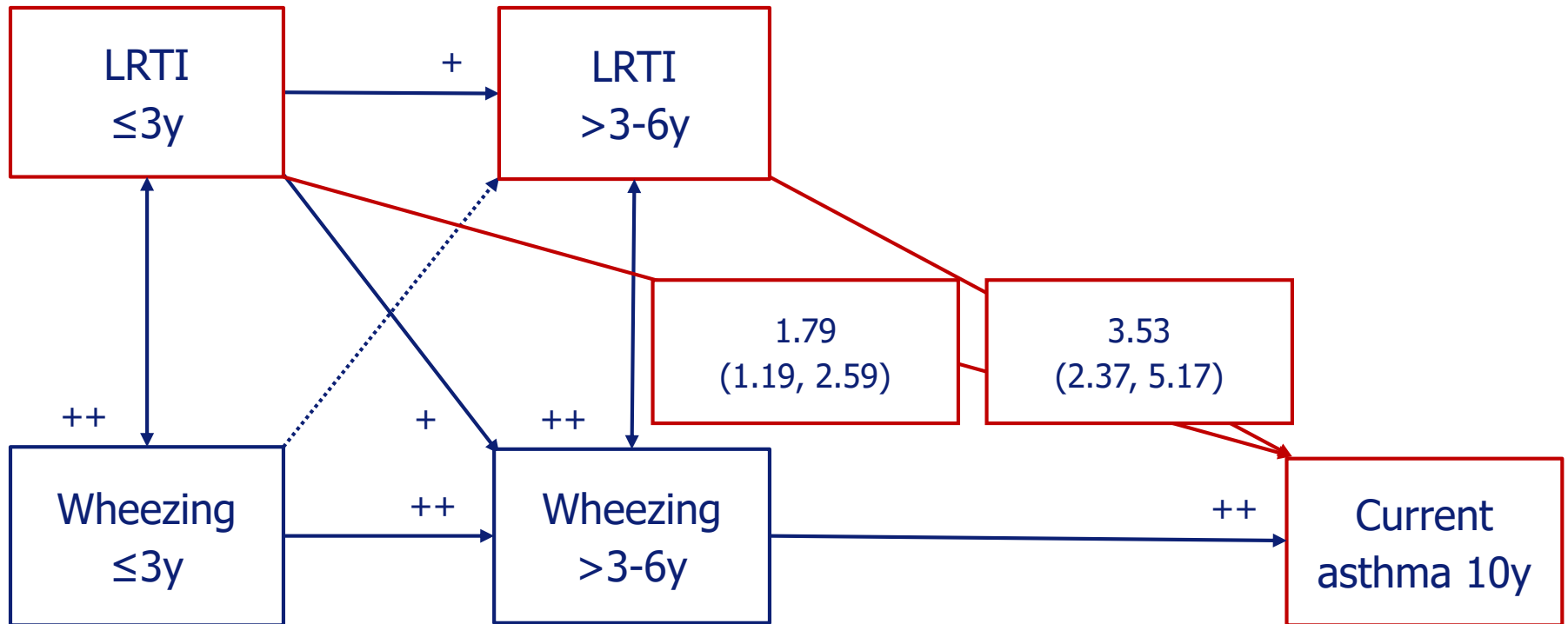


# Infecties

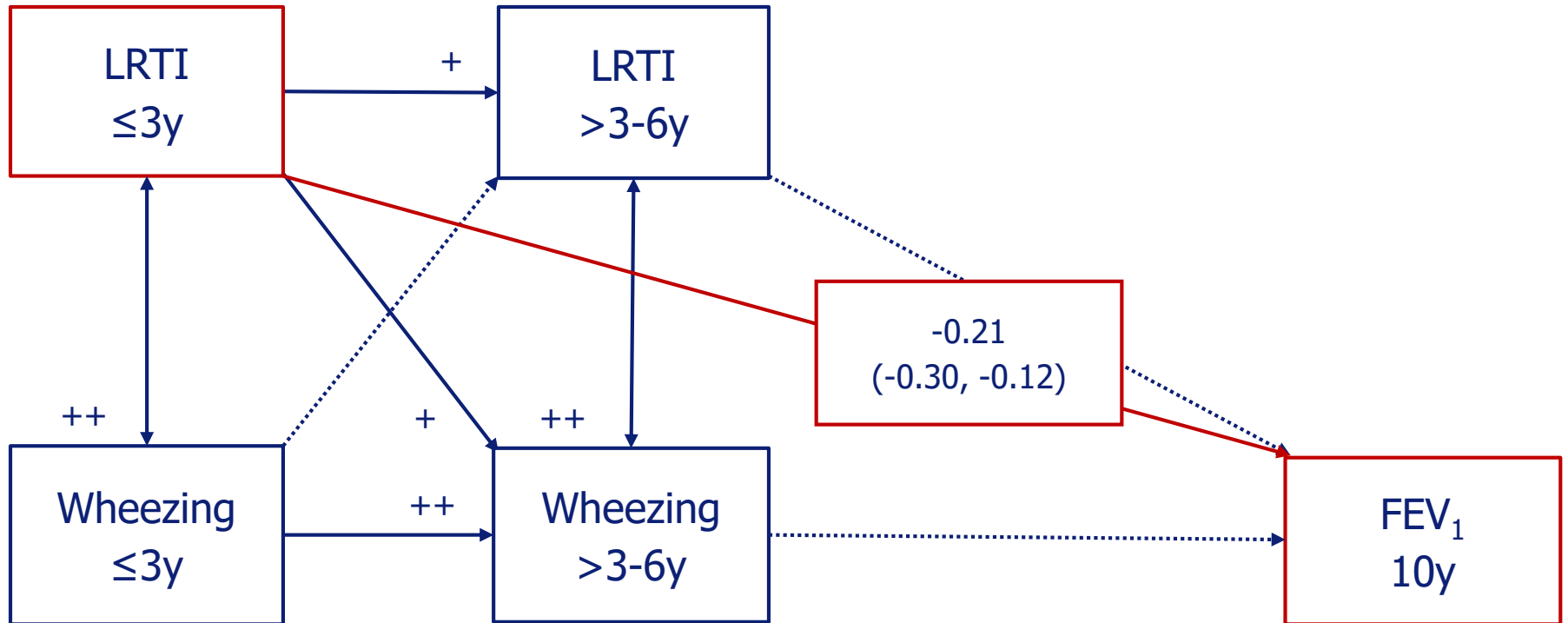


Martinez et al. Lancet 2013.

# Luchtweginfecties en astma

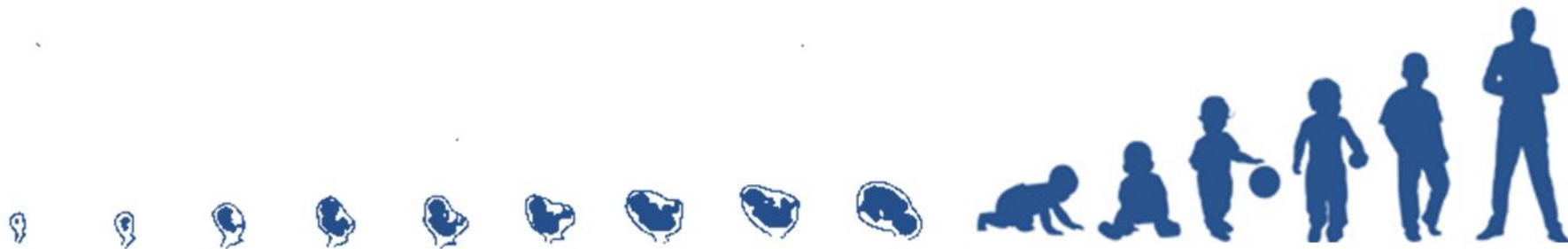


# Luchtweginfecties en FEV<sub>1</sub>



## Take home messages

- Blootstellingen tijdens zwangerschap en vroeg in het leven zijn geassocieerd met longontwikkeling en astma later in het leven
- Kennis van deze risicofactoren
  - helpt bij het begrijpen van de ontwikkeling van respiratoire ziekten
  - kan helpen in de dagelijkse praktijk



# Dank aan

- Vincent Jaddoe
- Johan de Jongste
- Liesbeth Duijts
  
- Agnes Sonnenschein-van de Voort
- Martijn den Dekker
- Rosalie Mensink-Bout
- Monica Guxens
- Gautam Saharan
  
- Deelnemers Generation R!

