

Sveinung Blikom

Parasympatisk aktivitet og luftveisinflammasjon hos idrettsutøvere med bronkial hyperreaktivitet

Masteroppgave i idrettsvitenskap
Seksjon for idrettsmedisinske fag
Norges idrettshøgskole, 2014

Sammendrag

Bakgrunn: Astma er mer utbredt hos godt utholdenhetstrengte utøvere, sammenliknet med den øvrige populasjonen. Økt parasympatisk aktivitet er foreslått å være én av flere faktorer som fører til denne økte forekomsten. Den bronkiale konstriksjonen som oppstår ved et astmaanfall innerveres hovedsakelig av parasympatiske nervefibre. Hensikten med denne oppgaven var å undersøke om det var forskjell i parasympatisk aktivitet og luftveisinflammasjon mellom idrettsutøvere med og uten bronkial hyperreaktivitet (BHR).

Metode: Dette er en tverrsnittstudie bestående av 25 friske idrettsutøvere, 17 idrettsutøvere med BHR og 26 friske kontrollpersoner. Det ble utført testing av ekspirert nitrogenoksid, lungefunksjon, metakolinprovokasjonstest (PD_{20met}) samt to tester for å måle parasympatisk aktivitet; 4-sekunders sykkeltest (4sET) og pupillometrimåling. BHR ble definert som $PD_{20met} \leq 8,16 \mu\text{mol metakolin}$.

Resultat: Det var ingen signifikant forskjell i ekspirert nitrogenoksid (FE_{NO}) og parasympatisk aktivitet, målt som 4sET og pupillometrimåling, mellom idrettsutøvere med og uten BHR. Det var signifikant forskjell i PD_{20met} mellom svømmere og kontroller ($p = 0,004$). Gjennomsnittlige verdier av FE_{NO} var signifikant forskjellig mellom langrennsløpere og svømmere ($p = 0,005$), og mellom langrenn og kontroll ($p = 0,04$).

Konklusjon: Det er ikke signifikant forskjell i parasympatisk aktivitet eller luftveisinflammasjon mellom idrettsutøvere med og uten BHR. Det er mulig at eventuelle forskjeller mellom gruppene er for små til oppdage med metodene som er benyttet i denne oppgaven.

Nøkkelord: Bronkial hyperreaktivitet, astma, parasympatisk aktivitet, heart rate variability, pupillometrimåling, idrettsutøvere, langrennsløpere, svømmere

Forkortelser

		Enhet
BHR	Bronkial hyperreaktivitet	-
HRV	Heart rate variability	-
CVI	Cardiac vagal index	-
EIA	Anstrengelsesutløst astma	-
NO	Nitrogenoksid	-
FE _{NO}	Ekspirert nitrogenoksid	ppb
4sET	The 4-second exercise test	-
FEV ₁	Forsert ekspiratorisk volum første sekund	l•min ⁻¹
FVC	Forsert vitalkapasitet	l•min ⁻¹
VO _{2maks}	Maksimalt oksygenopptak	ml•kg ⁻¹ •min ⁻¹
EVH	Eukapnisk hyperventilasjonstest	-

Forord

Tusen takk til Trine og Julie som tok meg under sine vinger og lot meg være med på dette prosjektet. Dere har gjort en super jobb som veiledere.

Takk til Jonas, Stian og Julie. Dere gjorde det mulig å holde ut, selv når vi testet svømmere kl. 6 om morgenen. Vi er utvilsomt de morsomste testlederne på NIH.

Takk til Mamma og Pappa som alltid støtter meg i alt jeg gjør.

Takk til alle forsøkspersoner som gladelig stilte opp på alt vi ba om.

Det er med et visst vemod jeg leverer inn denne oppgaven. Det markerer ikke bare slutten på mastergraden, men også slutten på NIH for meg. Tusen takk til alle som har gitt sitt preg på de fine årene jeg har hatt her. Dere vet godt hvem dere er. Er det noe jeg har lært etter 5 år her og etter en fullført masteroppgave så er det dette:

”The researches of many have thrown much darkness on the subject and if they continue, soon we shall know nothing at all about it”

- Mark Twain

Innholdsfortegnelse

1. Innledning	1
1.1 Bakgrunn	1
1.2 Hensikt	2
1.3 Problemstillinger og arbeidshypoteser	2
2. Teori.....	3
2.1 Astma hos idrettsutøvere.....	3
2.1.1 Kliniske fenotyper	3
2.2 Bronkial hyperreaktivitet	3
2.3 Anstrengelsesutløst astma	4
2.3.1 Forekomst av astma hos idrettsutøvere	4
2.4 Anstrengelsesutløst astma – mekanismer	5
2.4.1 Varmetap	5
2.4.2 Osmolaritetsteorien	6
2.4.3 Hvilken teori er riktig?.....	7
2.5 Diagnostikk og målemetoder	7
2.5.1 Måling av lungefunksjon	8
2.5.2 Provokasjonstester	8
2.5.3 Ekshalert nitrogenoksid (FE _{NO})	10
2.6 Hvorfor utvikler toppidrettsutøvere BHR?.....	11
2.6.1 Sesongmessige variasjoner i BHR.....	12
2.6.2 Ventilasjon av kald luft.....	13
2.6.3 Epitelskade som følge av ventilasjon	15
2.6.4 Inflammatoriske mediatorer	15
2.6.5 Utvikling av BHR	16
2.7 Parasympatisk regulering av luftveiene.....	17
2.8 Parasympatisk aktivitet og BHR.....	18
2.8.1 Transport av vann og dysfunksjon i parasympatikus	19
2.9 Parasympatisk aktivitet hos idrettsutøvere	20
2.9.1 Sesongmessig variasjon i parasympatisk aktivitet	20
2.10 Måling av parasympatisk aktivitet	21
2.10.1 Heart rate variability	21

2.10.2	4-second exercise test (4sET)	22
2.10.3	Pupillometrimåling	23
3.	Metode	24
3.1	Overordnet prosjekt	24
3.2	Design	24
3.3	Utvalg	25
3.4	Målemetoder	26
3.4.1	FE _{NO}	26
3.4.2	Lungefunksjon	26
3.4.3	Metakolinprovokasjon (PD _{20met})	26
3.4.4	Kontraindikasjoner ved PD _{20met}	27
3.4.5	Parasympatisk aktivitet	27
3.4.6	The 4-second exercise test (4sET)	27
3.4.7	Pupillometrimåling	28
3.5	Statistikk	29
4.	Resultater	30
4.1	Hovedfunn	30
4.2	Forsøkspersoner	32
4.3	Langrennsløpere, svømmere og kontroller	32
5.	Diskusjon	35
5.1	Hovedfunn	35
5.2	Parasympatisk aktivitet	35
5.3	Sesongmessig variasjon i parasympatisk aktivitet og BHR	36
5.4	FE _{NO}	37
5.5	Metakolinprovokasjon	39
5.6	Diskusjon av metode	39
5.6.1	CVI og pupillometri	39
5.6.2	4sET	40
5.6.3	Pupillometri	41
5.6.4	Forsøkspersonene	41
5.7	Langrennsløpere og svømmere	42
5.7.1	BHR	42
5.7.2	FE _{NO}	43

6. Konklusjon.....	45
7. Referanser	46
Vedlegg	62

1. Innledning

1.1 Bakgrunn

Astma er mer utbredt hos godt utholdenhetstrente utøvere, sammenliknet med den øvrige populasjonen (Helenius, Tikkanen, Sarna, & Haahtela, 1998). Det er flere faktorer som trekkes frem som avgjørende for den økte forekomsten av astma hos idrettsutøvere, eksempelvis varmetap og væsketap i luftveiene ved ventilasjon av store mengder tørr og/eller kald luft (Hallstrand & Henderson, 2000; Sue-Chu, 2012; Anderson & Daviskas, 2000).

Det er rapportert at den bronkiale konstriksjonen som oppstår ved et astmaanfall innerveres hovedsakelig av parasympatiske fibre hos astmatikere (Freed, 1995; Zeitoun, Wilk, Matsuzaka, Knöpfli, Wilson, & Bar-Or, 2004). Videre er det vist høyere parasympatisk aktivitet hos godt trente menn sammenliknet med sedate kontroller. (Goldsmith, Bigger, Steinman, & Fleiss, 1992). I en hypotese vedrørende utvikling av anstrengelsesutløst astma (EIA) hos vinteridrettsutøvere utviklet av Carlsen (2012a), er økt parasympatisk aktivitet foreslått å være én av flere utløsende faktorer.

Betydningen av det parasympatiske nervesystemets relevans for anstrengelsesutløst astma (EIA) underbygges av kliniske funn hvor man har sett positiv effekt ved bruk av antikolinergiske medikamenter hos utøvere med EIA (Moreira, Delgado, & Carlsen, 2011). Knöpfli og Bar-Or (1999) undersøkte effekten av ipratropiumbromide på bronkialdilatasjon hos godt trente terrengløpere, og de fant en klar sammenheng mellom vagal aktivitet og bronkodilatasjon. Disse funnene støttes av resultater fra en oppfølgingsstudie hvor man fant en assosiasjon mellom vagal aktivitet og bronkodilatasjon hos barn med astma ved bruk av ipratropiumbromide (Knöpfli, Bar-Or, & Araújo, 2005). Én forklaring på den varierende effekten ved bruk av ipratropiumbromide, er forskjeller i parasympatisk aktivitet og vagal tonus hos forsøkspersonene (Knöpfli & Bar-Or, 1999).

Tidligere studier som har undersøkt sammenheng mellom parasympatisk aktivitet og bronkial hyperreaktivitet (BHR) har vist sprikende resultater (Hashimoto, Maeda, & Yokoyama, 1996; Horváth, Argay, Herjavec, & Kollai, 1995; Knöpfli et al., 2005). Disse studiene er utført på pasienter med astma. Langdeau og medarbeidere (2000a)

undersøkte sammenhengen mellom BHR og parasymptisk aktivitet i gruppe med eliteidrettsutøvere. De fant ingen sammenheng mellom disse variablene. Basert på den samme populasjonen, men et mindre utvalg, utførte Langdeau og medarbeidere (2000b) en ny studie. De fant ingen sammenheng mellom parasymptisk aktivitet og BHR. Disse studiene benyttet heart rate variability (HRV) i hvile for måling av parasymptisk aktivitet.

1.2 Hensikt

Hensikten med denne oppgaven var å undersøke aktivitet i det parasymptiske nervesystemet og grad av luftveisinflammasjon hos idrettsutøvere med og uten BHR samt friske kontroller.

1.3 Problemstillinger og arbeidshypoteser

1. Er det signifikant forskjell i parasymptisk aktivitet mellom idrettsutøvere med og uten BHR?

Arbeidshypotese ”*Det er signifikant forskjell parasymptisk aktivitet hos idrettsutøvere med BHR*”

Nullhypotese ”*Det er ingen signifikant forskjell parasymptisk aktivitet hos idrettsutøvere med BHR*”

2. Er det signifikant forskjell i eosinofil inflammasjon mellom idrettsutøvere med og uten BHR?

Arbeidshypotese ”*Det er signifikant forskjell i luftveisinflammasjon hos idrettsutøvere med BHR*”

Nullhypotese ”*Det er ingen signifikant forskjell i luftveisinflammasjon hos idrettsutøvere med BHR*”

2. Teori

2.1 Astma hos idrettsutøvere

Astma er en kronisk luftveissykdom som kjennetegnes ved inflammasjon i bronkiene, og den kroniske inflammasjonen er forbundet med hyperreaktivitet (Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012). WHO definerer astma på følgende måte: *”... a disease characterized by recurrent attacks of breathlessness and wheezing”*. Risikofaktorer for astma er hyperreaktivitet, atopi og genetisk disposisjon, og vanlige symptomer ved astma er hoste og åndenød (Walford & Doherty, 2014; Fanta, 2009). Dette skyldes en kombinasjon av inflammasjon og kontraksjon av glatt muskulatur i luftveiene (Fanta, 2009). Virale luftveisinfeksjoner utløser ofte astmaanfall og kan føre til forverrelse av sykdommen (Freishtat, et al., 2011). Høy ventilasjon, som følge av utholdenhetstrening, er en utløsende faktor ved utvikling av astma hos idrettsutøvere (Bougault, Turmel, St-Laurent, Bertrand, & Boulet, 2009). Begrepet astma innlemmer en heterogen gruppe av respiratoriske sykdommer karakterisert av ulike fenotyper (Walford & Doherty, 2014).

2.1.1 Kliniske fenotyper

Ved kategorisering av astma hos idrettsutøvere, deler man inn i to kliniske fenotyper (Haahtela, Malmberg, & Moreira, 2008). Den klassiske astmaen karakteriseres av; utvikling i tidlige barneår, uttalt bronkial hyperreaktivitet, atopi og tegn til eosinofil luftveisinflammasjon målt som ekspirert nitrogenoksid (FE_{NO}) (Haahtela et al., 2008). Den andre fenotypen utvikles over tid som følge av luftveisinfeksjoner og store treningsmengder i ugunstige omgivelser som for eksempel kulde. Kjennetegn på denne typen astma er forhøyet slimdannelse under fysisk anstrengelse etterfulgt av langvarig hoste (Moreira et al., 2011; Haahtela et al., 2008; Stensrud, 2012).

2.2 Bronkial hyperreaktivitet

Bronkial hyperreaktivitet (BHR) defineres ved positivt utslag på en bronkial provokasjonstest med enten fysisk anstrengelse, hypernea, eller farmakologisk stimuli ved inhalert metakolin, eller histamin som provokasjonsagens (Carlsen, Hem, & Stensrud, 2011). Personer med overømfintlige bronkier kan reagere på tobakksrøyk, støv eller allergener, men det er også påvist BHR hos svømmere og vinteridrettsutøvere som til daglig eksponeres for luftveisirritanter som klor og kald luft (Fanta, 2009;

Helenius et al., 1998; Heir, 1994). Det er påvist redusert og i noen tilfeller fullstendig bortgang av BHR hos svømmere etter endt idrettskarriere (Helenius, et al., 2002). Dette levner liten tvil om at daglig eksponering av klor øker risikoen for å utvikle BHR.

2.3 Anstrengelsesutløst astma

Anstrengelsesutløst astma (EIA) karakteriseres av anfall som fører til innsnevring av luftveiene som følge av fysisk anstrengelse (Anderson & Daviskas, 2000). Den tidligste dokumenterte definisjonen av EIA ble lansert 100 år f.Kr (Aretaeus, 1856). Oversatt til norsk lyder definisjonen på følgende måte: ”*Hvis man fra å løpe, gjøre gymnastiske øvelser eller annet arbeid blir tungpusten, kalles dette astma*” (Carlsen, 2012a, s. 6). De første vitenskapelige artiklene om EIA ble publisert på 60-tallet (Jones, Buston & Wharton, 1962; Jones, Wharton & Buston, 1963). Her ble effekten av fysisk aktivitet på astma undersøkt i form av kortvarig trening (1-2 min) og langvarig trening (5-12 min). Siden den gang har kunnskapen vedrørende EIA økt. Eksempelvis er det pr. dags dato utarbeidet forskjellige diagnostiske krav og standardiserte tester for EIA (Reddel, et al., 2009).

2.3.1 Forekomst av astma hos idrettsutøvere

Astma og BHR er den kroniske sykdommen som forekommer hyppigst blant olympiske utøvere. Ved de olympiske lekene i Beijing i 2008 stod 7,2 % av utøverne på β_2 -agonister og 1,3 % på kortikosteroider (Fitch, 2012). Det er påvist høyere forekomst av astma og overømfintlighet i luftveiene hos utholdenhetsutøvere sammenliknet med andre utøvere. Særlig har langrennsløpere, svømmere og langdistanseløpere forhøyet risiko (Larsson, Olsén, Larsson, Malmberg, Rydström, & Ulriksen, 1993; Koskela, 2007; Helenius et al., 1998).

EIA er utbredt blant idrettsutøvere og vanlige astmatikere (Weiler & Ryan, 2000; Helenius et al., 1998). 70-80 % av vanlige astmatikere som ikke står på anti-inflammatorisk behandling opplever anstrengelsesutløst astma (Anderson & Lee, 1985). I en studie fra 2010 fant man bevis for BHR eller EIA hos 60 % av svømmere og 29 % av vinteridrettsutøvere (Bougault, Turmel, & Boulet, 2010).

2.4 Anstrengelsesutløst astma – mekanismer

Det er to teorier som forklarer mekanismene ved bronkial konstriksjon forårsaket av fysisk aktivitet (Sue-Chu, 2012; Anderson & Daviskas, 2000). Begge teoriene tar for seg mekanismer hvor sluttresultatet er innervering av parasympatiske nerver og bronkialkonstriksjon.

I hvile puster man hovedsakelig gjennom nesen og de øvre luftveiene, og ventilasjonen tilsvarer ca. 5 liter/minutt. Etter å ha passert gjennom de øvre luftveiene, er luften varmet opp og fullmettet med vann (Sue-Chu, 2012). Denne transporten av varme og vann fra luftveiene til ny inspirert luft er en likevekts reaksjon i vannmetningen (Hallstrand & Henderson, 2000). Vannet transporteres gjennom aquaporiner i epitelcellene ved forskjeller i osmotisk trykk (Moreira et al., 2011). Dette osmotiske trykkes skapes ved sekresjon av elektrolyttene natrium og klorid, og det osmotiske trykket sørger for at ny inspirert luft mettes med vann (Park, Stafford, & Lockette, 2008; Moreira et al., 2011). Ved inspirasjon av kald og tørr luft fører dette til både varmetap og væsketap i luftveiene (Hallstrand & Henderson, 2000).

2.4.1 Varmetap

Varmetapteorien baserer seg på nedkjølingen av sentrale og perifere luftveier som kan oppstå ved aktivitet. Denne teorien er basert på prosesser i det mikrovaskulære systemet og er utviklet av Deal og medarbeidere (1979a). I denne studien utførte forsøkspersonene (FP) arbeidsbelastninger på ergometersykkel. I forkant, under og etter belastningene pustet FP luft med ulik temperatur og luftfuktighet i bolker på fire minutter. Forfatterne konkluderer med at omfanget av bronkialkonstriksjonen er betinget av det totale varmetapet i bronkialtreet, og at forholdet mellom disse variablene er proporsjonalt. Nedkjølingen av sentrale og perifere luftveiene fører til en refleksbettinget parasympatisk stimulering av n. Vagus via aktivering av parasympatiske nerve reseptorer i luftveiene (Gilbert & McFadden, 1992; Deal, McFadden, Ingram & Jaeger, 1979b; Koskela, 2007). N. Vagus innerverer glatt bronkial muskulatur som fører til bronkialkonstriksjon og en reflektorisk vasokonstriksjon i lungekretsløpet (Simonsson, Jacobs & Nadel, 1967). Når aktiviteten og ventilasjonen avtar, opphører vasokonstriksjonen og en vasodilatasjon oppstår etterfulgt av hyperemi og slimhinneødem hos personer som er reaktive (Gilbert & McFadden, 1992).

2.4.2 Osmolaritetsteorien

Osmolaritetsteorien baserer seg på væsketapet som oppstår som følge av økt ventilasjon. Væsketapet fører til frisetting av mediatorer som stimulerer glatt muskulatur i luftveiene og fører til bronkialkonstriksjon (Anderson & Daviskas, 2000). Teorien ble utviklet etter at man observerte fall i FEV₁ som følge av inhalasjon av hypertonisk saltløsning hos astmatikere (Schoeffel, Anderson, & Altounyan, 1981). Når vann forlater cellene i luftveiene for å mette ny luft med vanndamp, øker osmolariteten i væsken rundt luftveisslimhinnene, også kjent som airway surface liquid (ASL) (Anderson, 1984). ASL i overflaten på de første 10 generasjonene med luftveier er beregnet til å være < 1 ml i volum (Anderson, 1984). Konsentrasjonen i ASL kan derfor raskt øke ved væsketap, eller ved inhalasjon av hypertoniske luftpartikler (Anderson & Daviskas, 2000). Ved inspirasjon og vannmetning av ny luft, strømmer vann fra det intracellulære- til det ekstracellulære rom. Dette medfører økt konsentrasjonen av intracellulære ioner (Anderson & Daviskas, 2000; Eveloff & Warnock, 1987). For å opprettholde en konstant osmolaritet, må vannet som diffunderer erstattes umiddelbart. Den nøyaktige hastigheten på tilbakestrømningen av vannet er ukjent, men er betinget konsentrasjonsforskjellen og epitelcellemembranens permeabilitet for vann (Anderson, Daviskas, & Smith, 1989; Diamond, 1979). Den regulatoriske økningen av cellevolum skjer som følge av vannets tilbakestrømning. Dette trekkes frem som én av hovedmekanismene til utslipp av mediatorer og fører igjen til bronkialkonstriksjon (Anderson & Daviskas, 2000).

Celler kan øke eller minske det intracellulære volumet ved aktivering av ione kanaler (Eveloff & Warnock, 1987). Dette gjelder også for epitelceller, mastceller, eosinofiler og makrofager (Anderson & Daviskas, 2000). Økningen i konsentrasjon av intracellulære ioner antas å føre til en mediatorfrisetting av nydannende eikosannoider og mediatorsubstanser fra en rekke celler (Hallstrand & Henderson, 2000; Carlsen, 2012a). Mediatorfrisettingen fører til bronkial konstriksjon som følge av kontraksjon av glatt muskulatur i luftveiene, og effekten av konstriksjonen øker hvis det samtidig oppstår luftveisødem (Anderson & Daviskas, 2000). Mengden vann som transporteres ut av luftveiene ved økt ventilasjon er i stor grad avgjørende for graden av bronkokonstriksjon som oppstår etter fysisk belastning. Reduksjon i væsketap ved manipulasjon av luftfuktigheten i den inspirerte luften reduserer eller fjerner bronkial konstriksjonen fullstendig (Hallstrand & Henderson, 2000).

2.4.3 Hvilken teori er riktig?

Flere observasjoner angående bronkialkonstriksjon etter fysisk aktivitet kan ikke forklares kun ved bruk av varmetap teorien. Den viktigste observasjonen i denne sammenheng er dokumentert BHR ved inspirasjon av varm og tørr luft (Deal et al., 1979a). Det er imidlertid hevdet at inspirasjon av både kald og varm luft kan føre til bronkialkonstriksjon, men at dette alene ikke kan forklares av varmetap i luftveiene (Anderson & Daviskas, 2000). Varmetap som følge av fordampning, oppstått ved inspirasjon av varm luft, antas heller ikke å være tilstrekkelig til å avkjøle luftveiene (Eschenbacher & Sheppard, 1985).

I en studie av Hahn og medarbeidere (1984), fant man ingen signifikant forskjell i peak flow ved inspirasjon av luft med samme vannmetning og temperatur varierende fra 9 °C til 36 °C. Eschenbacher og Sheppard (1985) utførte en liknende studie for å undersøke hvorvidt det er væsketap eller varmetap som utløser bronkial konstriksjon. Forfatterne konkluderte med at både væsketap og varmetap kan utløse bronkial konstriksjon. I en senere studie vektlegges dehydrering av luftveiene og osmotiske effekter som følge av væsketapet som igjen fører til utslipp av mediatorer (Anderson & Daviskas, 2000). Det råder fremdeles usikkerhet om det er væsketap, varmetap eller en kombinasjon av disse mekanismene som fører til EIA. Anderson & Daviskas (2000) hevder hovedmekanismen er en regulatorisk økning av cellevolum etter reduksjon i cellevolum som fører til utslipp av mediatorer (Anderson & Daviskas, 2000). I en studie av Stensrud, Berntsen & Carlsen (2006) ble effekten av økt fuktighet i inspirert luft på FEV₁ og maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) undersøkt. Ved 95% relativ luftfuktighet, sammenliknet med 40 % relativ luftfuktighet, observerte de en halvering i reduksjon av FEV₁ målt etter treningsbelastningen. De fant en klar økning i aerob kapasitet målt som VO_{2maks}. Stensrud og medarbeidere (2007) undersøkte også effekten av kald luft ved å teste VO_{2maks} ved 20°C og -18°C, men ved samme relative luftfuktighet. Ved -18°C ble både VO_{2maks} og løpshastigheten redusert. På bakgrunn av disse studiene kan man ikke utelukke noen av mekanismene som er presentert tidligere. Det ser derimot ut som både luftfuktighet og temperatur i inspirert luft påvirker prestasjonen hos individer med EIA.

2.5 Diagnostikk og målemetoder

Ved diagnostisering EIA ser det ut til å være overhengende konsensus om å bruke forskjellige objektive tester ut ifra behov, samt symptombilde, for en nøyaktig diagnose

(Holzer, Anderson, & Douglass, 2002; Carlsen, et al., 2008; Rundell, Mayers, Wilber, Szmedra, & Schmitz, 2001; Hull, Ansley, Garrod, & Dickinson, 2007; Stensrud, 2012). Diagnostikk utført kun på bakgrunn av oppgitte symptomer har samsvart dårlig med funn fra objektive tester (Carlsen, et al., 2008; Rundell et al., 2001; Hull et al., 2007). Diagnosen omfatter, i tillegg til positivt utslag på provokasjonstest, også sykehistorie Carlsen, et al., 2008.

2.5.1 Måling av lungefunksjon

Lungefunksjonen kan måles ved spirometri. Spirometri er en fysiologisk test som måler volumet av luft ved inn- og utpust, samt hastigheten på luften som betegnes som flow (Miller, et al., 2005). Lungefunksjonen tallfestes ved forskjellige variabler. Hyppigst brukt er: forsert vitalkapasitet (FVC) som er et mål på volum luft ved maksimal ekspirasjon etter maksimal inspirasjon. Forsert ekspiratorisk volum ved første sekund (FEV_1) er volumet av luft i det første sekundet av ekspirasjon. Peak expiratory flow (PEF) er topphastigheten på luften i ekspirasjonsfasen (Quanjer, Tammeling, Cotes, Pederson, Peslin, & Yernault, 1993).

I tillegg til å kartlegge lungefunksjon hos normalbefolkningen, benyttes spirometri som et diagnostisk verktøy hos en rekke pasientgrupper med lungerelaterte sykdommer. Deriblant kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), emfysem og astma (Miller, et al., 2005). Ved oppfølging astmapasienter kan spirometri benyttes til å kvantifisere lungefunksjonen og forandring over tid (Goldstein, Veza, Dunsky, Dvorin, Belecanech, & Haralbatos, 2001). Spirometri kan, ved diagnostisering og provokasjonstester, kvantifisere forandring i lungefunksjonen til forskjellige provokasjonsagenser (Fitch, et al., 2008).

2.5.2 Provokasjonstester

Det finnes indirekte og direkte bronkiale provokasjonstester, og disse brukes for å identifisere BHR og diagnostisere EIA hos utøvere (Fitch, et al., 2008). Direkte tester benytter inhalasjonsagenser som virker på glatt muskulatur i bronkiene og fører til bronkialkonstriksjon, mens indirekte tester er utviklet med bakgrunn i mekanismene for EIA dvs. væske- og varmetap (Stensrud, 2012). Direkte provokasjonstester er rapportert å være mer sensitive ved testing av astmatikere enn indirekte provokasjonstester

(Carlsen, Engh, Mørk, & Schrøder, 1998). Se tabell 1 for komplett oversikt over forskjellige provokasjonstester.

Tabell 1: Oversikt over ulike direkte og indirekte provokasjonstester. Tabellen er hentet fra Stensrud, 2012.

Direkte tester	Indirekte tester
Metakolinprovokasjon (PD _{20met})	EIB-test i normal romtemperatur
Histaminprovokasjon (PD _{20hist} , PC _{20hist})	EIB-test med inhalasjon av kald eller tørr luft
	Idrettsspesifikk EIB test
	EVH-test (Eukapnisk hyperventilasjonstest)
	Mannitolprovokasjon (PD _{15mannitol})
	Hypertont saltvannsprøvkasjon

De siste 15 årene har det, i nordiske land, vært vanlig å bruke metakolin som provokasjonsagens ved diagnostisering for EIA hos idrettsutøvere (Stensrud, 2012). Metakolinprovokasjon er en direkte metode hvor man inhalerer kolinerge agonister som virker på glatt muskulatur, kjertler, og blodårer i bronkiene (American Thoracic society, 2000). I en studie av Goldstein og medarbeidere (2001) ble spesifisiteten og sensitiviteten ved metakolinprovokasjon undersøkt og sammenliknet med andre diagnostiske tester for astma. Metakolinprovokasjon ble vurdert som en svært god metode for å vurdere BHR hos pasienter med astma. Stensrud og medarbeidere (2007) sammenliknet PD_{20met} med en felttest på 24 elite langrennsløpere. Dag 1 gjennomførte utøverne PD_{20met}, og den påfølgende dagen ble det gjennomført et skirenn med måling av lungefunksjon før og etter. PD_{20met} viste seg å ha høy sensitivitet og være godt egnet til diagnostisering av EIA eller BHR hos idrettsutøvere. Liknende funn er gjort i andre studier, og det var ingen forskjell i sensitivitet eller spesifisitet mellom metakolinprovokasjon og EVH-test. Med tanke på praktiske årsaker var EVH-test dyrere samt mer ukomfortabel for forsøkspersonene (Stadelmann, Stensrud, & Carlsen, 2011).

2.5.3 Ekshalert nitrogenoksid (FE_{NO})

Nitrogenoksid (NO) blir syntetisert fra aminosyren L-arginine ved endotel nitrogenoksid syntase og er av stor betydning for blant annet tonus i det koronare og systemiske kretsløpet (Lauer et al., 2001). NO kan produseres i epitelceller, inflammatoriske celler som makrofager og nøytrofile granulocytter og i luftveisnerver (Barnes & Belvisi, 1993). Målinger av ekshalert NO kan derfor gi en indikasjon på graden av inflammasjon i luftveiene, og konsentrasjonen av ekshalert NO har vist seg å være høyere hos astmatikere som ikke står på inhalasjons steroider sammenliknet med astmatikere som bruker slike medikamenter (Kharitonov et al., 1994). Det er påvist sammenheng mellom BHR og FE_{NO} hos voksne astmatikere og idrettsutøvere (Reid, Johns, Feltis, Ward, & Walthers, 2003; Tossa, et al., 2010; Bougault et al., 2009). Eksempelvis karakteriseres elitesvømmere av både eosinofil og nøytrofil inflammasjon, noe som øker FE_{NO} og fører til økt risiko for å utvikle BHR (Moreira, et al., 2008)

Det er påvist korrelasjon mellom FE_{NO} og eosinofil luftveis inflammasjon, samt reduksjon i FE_{NO} ved bruk av kortikosteroider (Kharitonov & Barnes, 2006; Ricciardolo, 2003). Forhøyet FE_{NO} hos astmatikere kan skyldes økt aktivitet i inflammatoriske cytokiner (Kharitonov & Barnes, 2006; Olivieri, et al., 2006). En nyere studie undersøkte inflammasjon og overømfintlighet hos elite idrettsutøvere. Forfatterne fant ingen sammenheng mellom BHR og forhøyet FE_{NO} hos idrettsutøverne (Voutilainen, Malmberg, Vasankari, & Haahtela, 2013). En studie på langrennsløpere viste heller ingen signifikant forskjell i FE_{NO} mellom utøvere med og BHR (Sue-Chu, Brannan, Anderson, Chew, & Bjermer, 2010).

Sachs-Olsen og medarbeidere (2013) undersøkte sammenhengen mellom fysisk aktivitet og FE_{NO} . Antall timer med intensiv og høy-intensiv fysisk aktivitet korrelerte med FE_{NO} hos subjekter uten astmadiagnose uavhengig av atopi. Ved høye doser med utholdenhetstrening, fortrinnsvis svømming, har man sett økende konsentrasjon av NO målt i spytt (Diaz, Bocanegra, Teixeira, Soares, & Espindola, 2013). Målinger av FE_{NO} gjort på friske løpere 3 timer etter et maraton viste forhøyede verdier av FE_{NO} . Økningen i FE_{NO} antas å kontrollere inflammasjonsprosessen som kan oppstå i luftveiene etter intensiv fysisk anstrengelse (Bonsignore, et al., 2001). Målinger av FE_{NO} etter fysisk anstrengelse i andre liknende studier viser derimot ingen signifikant forandring fra pretest (Kippelen, Caillaud, Robert, Masmoudi, & Préfaut, 2002; Verges

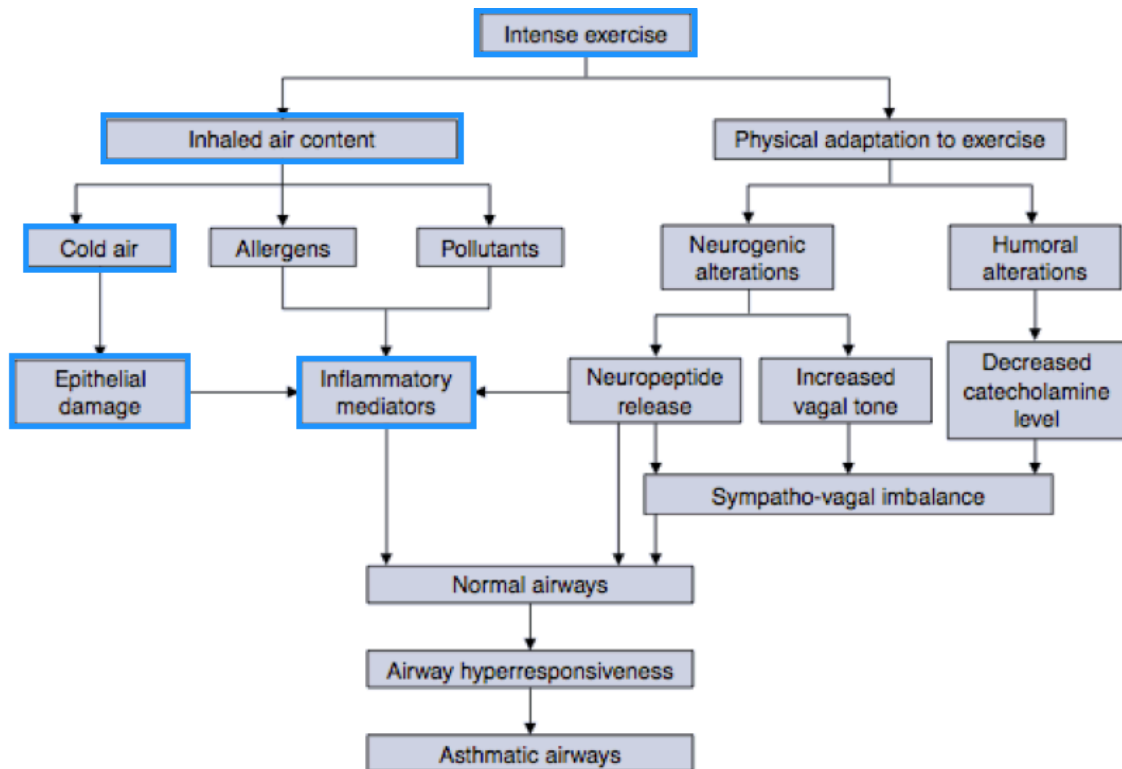
et al., 2006). Flere av cellene som kan produsere NO er i større grad aktive hos astmatikere sammenliknet med friske (Kharitonov et al., 1994). Målinger gjort av FE_{NO} under spontane og induserte astmaanfall viste økning i konsentrasjonen (Kharitonov & Barnes, 2006).

2.6 Hvorfor utvikler toppidrettsutøvere BHR?

Det er større forekomst av BHR hos eliteidrettsutøvere sammenliknet med sedate kontroller (Langdeau et al., 2000b). Eksempelvis har svømmere stor risiko for å utvikle BHR, og det er påvist en assosiasjon mellom atopiske svømmere og BHR. Graden av atopi ser også ut til å være bestemmende for omfanget av den bronkiale ømfintligheten og graden av symptomer ved EIA (Helenius et al., 1998). Fysisk anstrengelse kan utløse astmasymptomer hos predisponerte idrettsutøvere, og dette kan i større eller mindre grad hemme prestasjonen (Nastasi, Heinly, & Blaiss, 1995). Trening, fysiologisk adaptasjon til trening og eksponering av forskjellige irritanter i inhalert luft, er eksempler på noen faktorer som kan føre til BHR hos idrettsutøvere (Langdeau & Boulet, 2001).

Det ser ut til eksistere et doserepons forhold mellom grad av eksponering og skader på luftveiene. Eksempelvis kan tilstrekkelig eksponering av irritanter, epitelskade og luftveisinflammasjon føre til remodulering av luftveiene. Remodulering av luftveiene er en betegnelse som beskriver langtidsforandringer som forekommer i luftveiene hos astmatikere. Dette inkluderer økt tykkelse i den basale retikulær membranen, nydannelse av slimdannende celler og økt muskelmasse av glattmuskulatur (Hallstrand & Henderson, 2010).

Det er ikke slik at alle idrettsutøvere, verken langrennsløpere, svømmere eller andre, utvikler astma. En sannsynlig forklaring på dette er samsvaret mellom mekanismene for utvikling av EIA, samt allergener og genetisk predisposisjon (Moreira et al., 2011). De ulike faktorene danner et intrikat samspill og en skjematisk fremstilling er vist i figur 1. Faktorene som er markert vil vektlegges i dette kapitlet.



Figur 1: Skjematisk oversikt over ulike faktorer som kan påvirke utviklingen av EIA hos idrettsutøvere. Genetisk disposisjon vil være avgjørende for omfanget av hver enkelt faktor, hvor raskt man utvikler EIA og graden av symptomer. Faktorene som er markert vil vektlegges i dette kapittelet. Figuren er hentet fra Langdeau & Boulet, 2001.

2.6.1 Sesongmessige variasjoner i BHR

Heir (1994) påviste sesongmessige variasjoner i den bronkiale reaktiviteten ved bruk av metakolinprovokasjon hos mannlige langrennsløpere. Den bronkiale reaktiviteten hos utøverne var mest uttalt på vinteren, i motsetning til kontrollpersonene som hadde lavest verdier i denne perioden. I en oppfølgingsstudie utført året etter av Heir & Larsen (1995), var intensjonen å undersøke mulige årsaker til den sesongmessige variasjonen i bronkial reaktivitet. Her fant man sammenheng mellom bronkial reaktivitet og mengden trening utført ved meget høy intensitet, gjerne med en viss varighet. En slik type trening er mest fremtredende i forkant av og under konkurransesesongen. Den bronkiale reaktiviteten ble målt 24 timer etter siste treningsøkt for å utelukke eventuelle akutteffekter. Forfatterne trekker frem at temperaturene på vinterstid var betraktelig mildere sammenliknet med tidligere vintre, men fremdeles betydelig lavere enn de andre periodene med målinger. Kuldeeksponering kan således ikke forkastes som en mulig årsaksforklaring. I en studie utført på en gruppe unge skiløpere, utførte man

bronkoskopi og tok biopsier av bronkialslimhinner gjennom én konkurransesesong. Skiløperne med og uten astma viste tegn til økt bronkialinflammasjon målt ved lymfoide aggregater i slimhinnene, og de hadde økt konsentrasjon av tenascin i basalmembranen (Sue-Chu, et al., 1998).

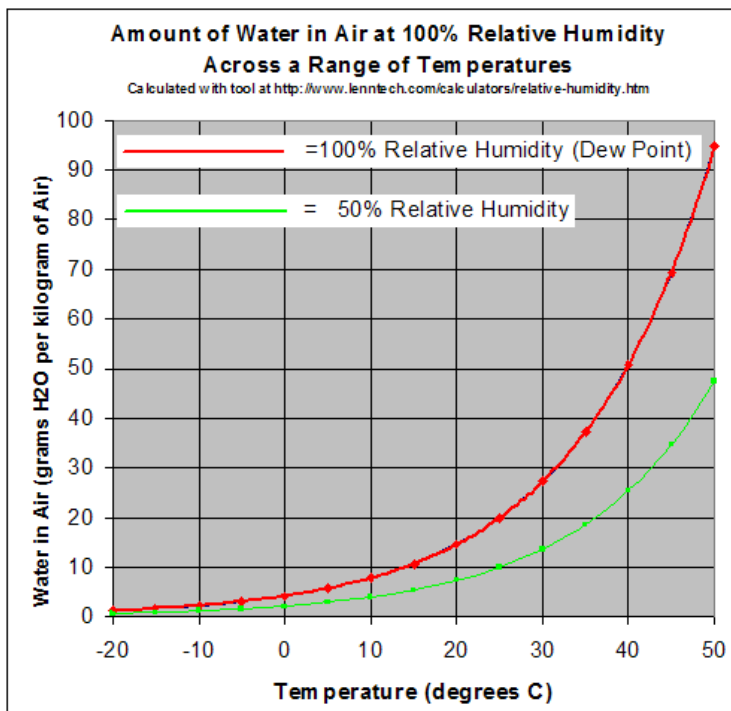
En liknende studie ble gjennomført på svømmere hvor man undersøkte inflammasjon og luftveisremodulering (Bougault, et al., 2012). Her fant man også inflammasjon og remodulering av luftveiene uavhengig av om svømmerne hadde BHR. Disse funnene kan minne om symptomer sett hos milde astmatikere. Hos svømmerne fant man også økt genuttrykkelse av mucin, et glykoprotein som er hovedbestanddel i slim. Den økte genuttrykkelsen skyldtes hyperplasi av begerceller hos svømmerne sammenliknet med astmatikere i kontrollgruppen (Bougault, et al., 2012). Dette underbygges av studier utført på svømmere som viste redusert BHR etter 15 dager uten intensiv trening (Bougault, Turmel, & Boulet, 2011). Ved oppfølging av elitesvømmere etter endt karriere, er det observert kraftig reduksjon i symptomer og BHR (Helenius, et al., 2002).

Det kan derfor tyde på at svømmetrening i klorbasseng påvirker strukturen i luftveiene og fører til økt dannelse av mucin (Bougault, et al., 2012). Målinger på konsentrasjonen av klorgass i svømmehaller viste at svømmere i løpet av en treningsøkt på to timer ble utsatt for 4-6 gram klor. Denne mengden av eksponering overskrider den anbefalte grensen (Drobnic, Freixa, Casan, Sanchis, & Guardino, 1996).

2.6.2 Ventilasjon av kald luft

Utøvere i utholdenhetsidretter som langrenn og skiskyting eksponeres daglig for kald luft under konkurransesesongen, gjerne flere ganger om dagen, og ofte med arbeidsintensiteter tilsvarende $\geq 80\%$ av VO_{2maks} (Sue-Chu, 2012). Jaeger og medarbeidere (1980) undersøkte den respiratoriske varmeutvekslingen, og hvor i luftveiene denne fant sted. Forsøkspersonene ventilerte luft mettet med vanndamp på 22 °C eller tørr luft på -40 °C. Temperaturen ble målt i rektum og ved forskjellige steder langs spiserøret. Høye nivåer av varmeutveksling overgår nesens og de øvre luftveienes kapasitet til å varme og fukte luft, eksempelvis ved inspirasjon av store mengder kald luft. Dette fører til at luften utelukkende må varmes opp, og luften mettes med vann i de nedre luftveiene som normalt sett ikke utfører denne oppgaven. Forholdet mellom

mengden vanndamp i luften på en gitt relativ fuktighet og temperatur er eksponentielt. Ved 100 % relativ luftfuktighet inneholder luften 3 mg/l vann ved -10 °C og 9 mg/l ved +10 °C. (Se figur 2). Ved 37 °C, som er temperaturen i alveolene, inneholder luften 44 mg/l ved 100 % luftfuktighet (Sue-Chu, 2012). En økt ventilasjon av kald luft fører følgelig til økt varmetap og nedkjøling av luftveiene, og dette varmetapet økes ytterligere desto kaldere den inhalerte luften er (Deal et al., 1979b; Jeager, Deal, Roberts, Ingram & McFadden, 1980; Anderson & Daviskas, 2000).



Figur 2: Vannmetning i luft ved henholdsvis 100- og 50 % relativ luftfuktighet. Her ser man betydningen lufttemperaturen har for luftfuktigheten. Figuren er hentet fra www.wikipedia.com.

Stor eksponering av kald luft, eller allergener, medfører økt varme- og væsketap i luftveiene. Dette kan føre til økt parasymptomatisk aktivitet, økt kontraksjon av bronkial muskulatur, økt bronkial slimproduksjon og luftveisinflammasjon (Carlsen, 2012a). Larsson og medarbeidere (1993) undersøkte prevalensen av astma, astmasymptomer og BHR hos svenske langrennsløpere. De fant langt større forekomst av astma, astmasymptomer og BHR hos langrennsløperne sammenliknet med kontrollene, men ingen signifikant forskjell i grad av symptomer mellom sommer og vinter.

2.6.3 Epitelskade som følge av ventilasjon

Det er hevdet at en primær skade på luftveiene ved EIA hos idrettsutøvere kan være epitelskade forårsaket av hyppig gjentatt og høy ventilasjon ved trening og konkurranser (Carlsen, 2012a). For å undersøke virkningen av kald luft ved intensiv fysisk aktivitet på de nedre luftveiene, ble det utført en studie på sledehunder. Hundene ble undersøkt med bronkoskopi og bronkoalveolær lavage (BAL) 24, og 48 timer etter et løp på ca. 1770 km. Konkurransen fant sted i Alaska, og ved store deler av løpet var temperaturen mellom -10°C og -40°C . I BAL fant man rester av epitelceller samt inflammatoriske forandringer i luftveiene hos hundene (Davis, et al., 2002). Ved eksperimentelle forsøk i laboratorium på bronkialepitel og cellekulturer utført på friske og astmatiske forsøkspersoner, hadde cellekulturer fra astmatikere en lengre rekonvalesens etter å ha bli påført epitelskader sammenliknet med cellekulturer fra friske forsøkspersoner (Freishtat, et al., 2011).

2.6.4 Inflammatoriske mediatorer

Frisetting av mediatorer stimulerer glatt muskulatur i luftveiene og fører til bronkialkonstriksjon (Anderson & Daviskas, 2000). Væsketap stimulerer frisettingen, og mediatorer er derfor viktig i osmolaritetsteorien. Det er påvist økt produksjon av mastcelle mediatorer, histamin, tryptase og cysteinyl leukotriener ved BHR (Hallstrand et al., 2005). Histamin er hevdet å utløse bronkial konstriksjon ved å virke gjennom H_1 -reseptorer som fører til kontraksjon av glatt muskulatur i luftveiene (Hahn, Wilson, Graf, Fischer, & Nadal, 1978; Holtzman, Sheller, Dimeo, Nadal, & Boushey, 1980).

Cysteinyl leukotrienene trekkes frem som en hovedmediator ved BHR og utgjør en nøkkelfaktor i dannelse av luftveisinflammasjon, slimdannelse og kontraksjon av glatt muskulatur (Hallstrand & Henderson, 2000; O'Sullivan, et al., 1998). Nivåene av Cysteinyl leukotriener og histamin i luftveiene er assosiert med epitelskade i luftveiene, og det er påvist assosiasjon mellom leukotriener og remodulering av luftveiene hos forsøksmus med astma (Hallstrand & Henderson, 2000; Hallstrand et al., 2005).

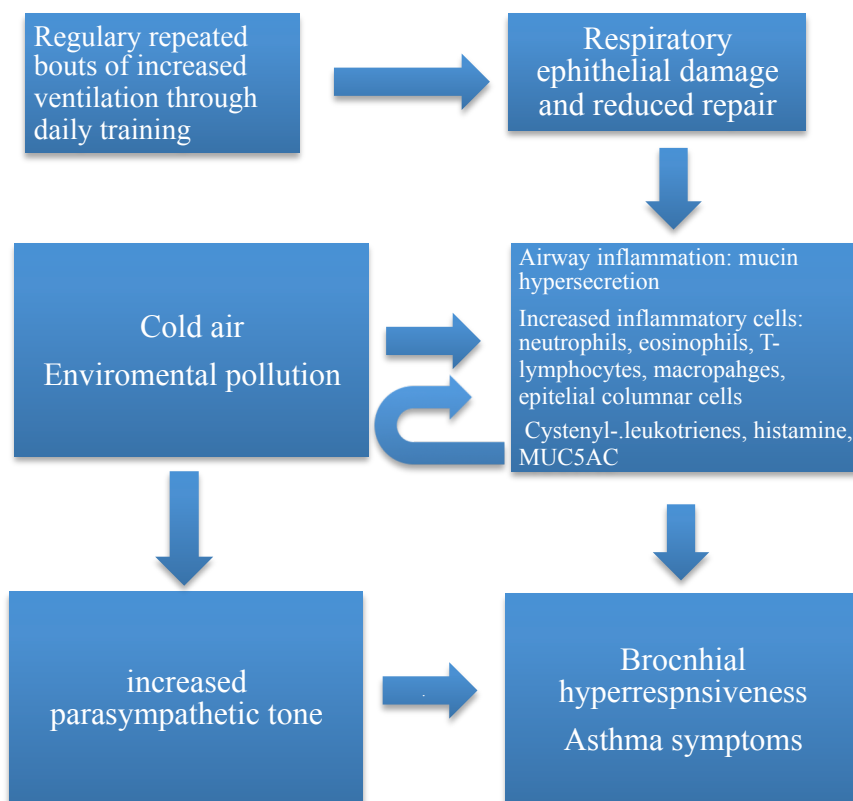
Leukotriener inngår i en gruppe signalmolekyler kalt eikosanoider. Disse signalmolekylene produseres ved bruk av arakidonsyre som gjennom en rekke prosesser danner cysteinyl leukotriener (leukotrien C_4 , D_4 og E_4) (Hallstrand & Henderson, 2000).

Astmatikere med EIA har forhøyede nivåer av leukotriener i luftveiene og responderer forskjellig på behandling ved leukotrien antagonister (Hallstrand & Henderson, 2010). Syntese av leukotriener foregår i eosinofile celler, mastceller, basofile celler, monocytter, makrofager og andre celler i luftveiene. Leukotrienene har en viktig rolle i forbindelse med luftveisobstruksjon ved blant annet å øke slimproduksjonen og kontraksjon av glatt muskulatur i luftveiene (Hallstrand & Henderson, 2000).

I en studie av O'Sullivan og medarbeidere (1998) ble sammenhengen mellom mastcelleaktivering og EIA undersøkt. Mastcelleaktiveringen ble målt via en rekke forskjellige cellemarkører i urinen. Forfatterne hevdet det var direkte sammenheng mellom EIA og mastcelleaktivering. Målinger av gruppen med astmatikere viste signifikante økninger i nivåene av 9α , 11β -Prostaglandin F_2 og N^T -metylhistamin etter en treningsbelastning. Til sammenlikning var nivåene av cellemarkører uendret hos kontrollgruppen.

2.6.5 Utvikling av BHR

De forskjellige faktorene idrettsutøvere utsettes for gjennom trening, assosiert med BHR, er implementert i figur 3. Figuren viser hierarkiet og samspeilet mellom disse faktorene samt det parasymptiske systemets rolle i denne sammenhengen. Det er hovedsakelig for vinteridrettsutøvere denne teorien er gjeldende. Det er dessverre mange faktorer i denne teorien hvor kunnskapen ikke er tilstrekkelig. Eksempelvis er den nøyaktige betydningen av inflammatoriske mediatorer i forhold til EIA fremdeles uviss, og det er behov for ytteligere forskning på dette området (Deal, Wasserman, Soter, Ingram, & McFadden, 1980; Langdeau & Boulet, 2001).



Figur 3: Denne figuren illustrerer en hypotese vedrørende utvikling av EIA for vinteridrettsutøvere. Figuren er basert på Carlsen, 2012a.

2.7 Parasympatisk regulering av luftveiene

Det parasympatiske nervesystemet er den dominante nevralt bronkokonstriktoren hos både mennesker og dyr, og det er essensielt ved regulering av tonusen i luftveiene (Barnes, 1987). Innervering av parasympatiske nerver fører til konstriksjon i store deler av luftveiene fra pusterøret ned til de små luftveiene (Laitinen & Laitinen, 1987). Dette skjer ved utskillelse av acetylkolin-vesikler knyttet til kolinerge nerver. Den parasympatiske reguleringen av luftveiene kan foregå på tre forskjellige måter (Hahn, 1986):

- Gjennom afferente nerver ved pulmonale reflekser
- Via efferente nerver gjennom reflekser, interaksjon mellom efferent vagus nerve og mediatorer, eller ved modulering av transmittersubstans
- Via kolinerge muskarinreseptorer og postreseptor mekanismer i målorganet

De autonome nervebanene starter i den vagale nukleien i hjernen, og deretter går efferente kolinerge nerver gjennom n. Vagus til et ganglion i luftveiene. Fra ganglionet strekker det seg korte postganglioniske nervefibre som kan innervere glatt muskulatur i luftveiene (Barnes, 1987). Dette skjer ved utslipp av acetylkolin som binder seg til M₃ muskarinreseptorer og fører til kontraksjon av glatt muskulatur (Jacoby, Costello, & Fryer, 2001). Utslipp av histamin og vagal stimulering bidrar til økt bronkialkonstriksjon (Finnerty & Holgate, 1993). Det har også blitt foreslått at økt aktivitet i det autonome nervesystemet, som følge av store mengder trening, kan føre til forhøyet tonus i bronkial muskulatur samt økt risiko for å utvikle BHR (DeMeersman, 1992; Langdeau et al., 2000b). Forandringer i autonom nerveaktivitet, som følge av trening, ser ikke ut til å være hovedårsaken for økt prevalens av BHR hos utøvere, men snarere en modulator (Langdeau et al., 2000b).

2.8 Parasympatisk aktivitet og BHR

Det parasympatiske nervesystemet regulerer tonusen i luftveiene. Derfor er det logisk å anta at høyere parasympatisk aktivitet fører til økt bronkial tonus og forhøyet risiko for å utvikle BHR (Langdeau & Boulet, 2001). Sammenhengen mellom hyperraktivitet i det parasympatiske nervesystemet og BHR ble første gang foreslått av Eppinger og Hess (1915). Siden den gang er det gjort flere observasjoner som kan tyde på en viss sammenheng mellom parasympatisk aktivitet og BHR (Finnerty & Holgate, 1993). Langdeau og medarbeidere (2000b) undersøkte sammenhengen mellom BHR og parasympatisk aktivitet hos toppidrettsutøvere. Det var sammenheng mellom BHR og estimert parasympatisk aktivitet, men de fant ingen signifikant korrelasjon mellom BHR og parasympatisk aktivitet målt direkte ved HRV.

Kallenbach og medarbeidere (1985) undersøkte sammenhengen mellom BHR og parasympatisk aktivitet i form av respiratorisk sinusarytmi. Respiratorisk sinus arrytmi er en normal variasjon i hjerterefrekvens som oppstår under en pustesyklus. Det benyttes også som et mål på parasympatisk aktivitet (Aubert, Beckers, & Ramaekers, 2001). Sinusknuten innerveres av vagus nerven. Derfor spekulerte man i hvorvidt abnorm aktivitet i den parasympatiske kontrollen av luftveisnerver også påvirker parasympatisk regulering av hjerterefrekvensen. Astmatiske pasienter hadde signifikant større grad av respiratorisk sinusarytmi sammenliknet med kontroller ($p < 0,0005$). Det kan derfor synes som om parasympatisk aktivitet er en viktig faktor ved patogenesen av BHR.

Forskjeller i prevalens av BHR hos utøvere som bedriver samme idrett synes å være betinget parasympatisk aktivitet (Knöpfli & Bar-Or, 1999).

Pichon og medarbeidere (2005) fant høyere tonus i n. vagus hos subjekter med forhøyet BHR sammenliknet med subjekter med normal BHR. Det spekuleres også i om eksponering av kald og/eller forurenset luft kan føre til økt parasympatisk nervestimulering (Carlsen, 2012a). Dette fører igjen til økt frisetting av mediatorer, økt kontraksjon av bronkialmuskulaturen, økt inflammasjon og økt slimproduksjon (Carlsen, 2012a). Mekanismene knyttet til transport av vann og ioner i luftveiene synes å påvirkes av dysfunksjon i nervesystemet, i form av økt parasympatisk aktivitet (Moreira et al., 2011). Parasympatisk tonus og mengden sirkulerende katekolaminer, som er forbundet med sympatisk aktivitet, ser paradoksalt nok ut til å regulere den bronkiale tonusen i luftveiene uavhengig av hverandre (Langdeau et al., 2000b).

2.8.1 Transport av vann og dysfunksjon i parasympatikus

Transport av vann gjennom aquaporiner i cellemembranen er essensielt for regulering av osmolariteten i epiteloverflaten. Dette skjer ved forandring i konsentrasjon av klorid og natrium (Song & Verkman, 2001; Hoffert, Leitch, Agre, & King, 1999). Således styrer dette, via mekanismene i osmolaritetsteorien, indirekte aktiviteten i bronkialmuskulaturen. Videre hevdes det at funksjonen av vannsekresjon i epitelcellene er forbundet med BHR (Park et al., 2008). Det er foreslått at vannsekresjon er forbundet med det autonome nervesystemet, og nedsatt vannsekresjon kan tyde på en dysfunksjon i parasympatikus (Carlsen, 2012a).

Aquaporin 5 finnes i alveolære celler i lungene og i plasmamembranen på subepitele kjertler (Nielsen, King, Christensen, & Agre, 1997). Ved eksperimenter utført på genmanipulerte mus, fant man forhøyet BHR, nedsatt pilokarpin-indusert svettesekresjon og nedsatt produksjon i spyttkjertelen ved å fjerne aquaporin 5 (Nesjum, et al., 2002; Ma, Song, Gillespie, Carlson, Epstein, & Verkman, 1999). På bakgrunn av bla. disse studiene, undersøkte Park og medarbeidere (2008) om individer med BHR hadde nedsatt sekresjon av tårer, spytt og svette. De fant en assosiasjon mellom BHR og de øvrige variablene. Individene med størst grad av BHR hadde større sannsynlighet for nedsatt svetteproduksjon. Siden væskeutskillelsen ble målt ved svettesekresjon, og ikke

direkte i bronkialtreet, mener forfatterne at dette ikke kan tolkes som direkte kausalitet mellom disse variablene.

2.9 Parasympatisk aktivitet hos idrettsutøvere

Det er påvist høyere parasympatisk aktivitet hos godt trente menn sammenliknet med sedate kontroller, og denne forskjellen er gjeldende både i sovende og våken tilstand (Goldsmith et al., 1992). Selv om forskjellen er statistisk signifikant, er det hevdet at differansen i realiteten er liten (Langdeau et al., 2000b). Den kliniske relevansen kan derfor diskuteres.

Trening over en lengre periode har vist seg å føre til nedsatt sympatisk tonus og økt parasympatisk aktivitet (Diaz et al., 2013). Filipe og medarbeidere (2003) undersøkte effekten av trening på parasympatisk og sympatisk aktivitet. Her målte man det autonome nervesystemets kontroll av lysstimulert pupillerefleks ved bruk av infrarød pupillometri på ulike typer eliteutøvere. Ulike parametere ved pupillometri beskriver pupillekonstriksjon og indikerer parasympatisk aktivitet. Forfatterne konkluderte med at parasympatisk aktivitet hos utholdenhetstrente løpere var høyere sammenliknet med kontroller. Dette støttes liknende funn. Måling av parasympatisk aktivitet ved HRV har vist økt aktivitet hos utholdenhetstrente utøvere sammenliknet med sedate kontroller og andre typer utøvere (Aubert et al., 2001). Videre er det vist økt parasympatisk aktivitet hos utholdenhetstrente utøvere etter en 7 måneders intervensjon med utholdenhetstrening (Hedelin, Bjerle, & Henriksson-Larsén, 2001). Hos langdistanseløpere fant man, ved pupillometri måling, økt parasympatisk tonus og nedsatt sympatisk firing til irisen (Filipe et al., 2003).

2.9.1 Sesongmessig variasjon i parasympatisk aktivitet

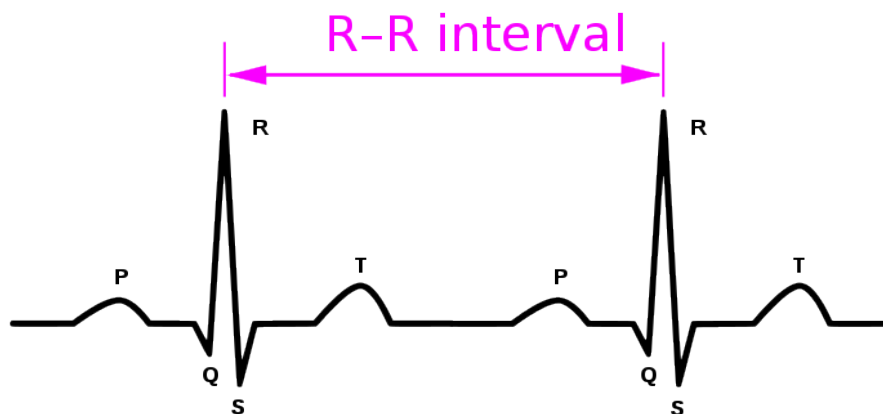
Det er observert sesongmessige variasjoner i parasympatisk aktivitet hos utøvere. En gruppe løpere ble observert fra forberedelsesfasen før sesongstart og ut konkurranseperioden. Konkurranseperioden kjennetegnes av større mengder intensiv utholdenhetstrening sammenliknet med andre faser av treningsåret, samt konkurranser. Målinger av parasympatisk aktivitet ved systolisk arterielt blodtrykk ble utført i starten av forberedelsesfasen og i siste del av konkurranseperioden. Fra pretest til posttest så man en klar forandring i det autonome nervesystemet med økning i parasympatisk aktivitet. Langvarig intensiv trening utført som forberedelse til konkurranser trekkes

frem som grunnen til økningen i parasympatisk aktivitet (Raczack et al., 2006). På bakgrunn av de forskjellige studiene, kan det se ut til at aerob trening kan ha effekt på hjertefrekvens og lysstimulert pupillerefleks via regulering av det autonome nervesystemet. Dette synes å være hovedsakelig gjeldende for utholdenhetstrete utøvere (Filipe et al., 2003). Økt parasympatisk tonus er også foreslått som en mulig forklaring på bradykardi observert hos godt trente idrettsutøvere (Shin, Minamitani, Onishi, Yamazaki, & Lee, 1997).

2.10 Måling av parasympatisk aktivitet

2.10.1 Heart rate variability

Parasympatisk aktivitet kan måles ved blant annet heart rate variability (HRV) og pupillometri. Ved måling av HRV kan man evaluere både det sympatiske og parasympatiske systemets aktivitet samt påvirkningen på hjertet. Dette er en noninvasiv standardmåling brukt i en rekke studier (Pomeranz, et al., 1985; Pagani, et al., 1986; Rimoldi et al., 1990; Saul, 1990; O'Brien, O'Hare, & Corral, 1986). HRV er en elektrokardiografisk markør, og den er et mål på variasjonen mellom to påfølgende R-R intervall (American Heart Association, 1996). R-R intervallet kan kvantifiseres ved å måle avstanden mellom R-takkene ved bruk av Elektrokardiogram (EKG) (Aubert et al., 2001). Figur 4 illustrerer en avlesning fra en EKG måling. Elektrokardiogram (EKG) er gullstandarden ved måling av RR-intervaller, når man måler via elektriske signaler (Schäfer & Vagedes, 1996). I en studie av Vanderlei og medarbeidere (2008) ble hjertefrekvensmonitoren fra Polar[®] sammenliknet med EKG, og man fant ingen forskjell i målinger HRV mellom de to instrumentene.



Figur 4: Figuren viser en standard avlesning fra EKG med QRS kompleks og R-R intervall. Figuren er hentet fra wikipedia.com.

Målinger av HRV kan utføres på forskjellige måter. Time domain analysis er den enkleste metoden for å fremstille resultater. R-R intervaller (ms) måles i et kontinuerlig EKG og justeres for støy og eventuelle feilkilder (American Heart Association, 1996). Statistiske metoder, ofte standard avvik av normal til normal intervaller (SDNN), benyttes for å kvantifisere resultatene (Langdeau et al., 2000b; American Heart Association, 1996). Frequency domain metoder beskriver frekvenslengden hvor forandringene i R-R intervall finner sted. Ut ifra dette kan styrken på R-R intervallet kategoriseres som; veldig lav, lav eller høy (Achten & Jeukendrup, 2003).

2.10.2 4-second exercise test (4sET)

Overgangen fra hvile til aktivitet kjennetegnes av rask økning i hjertefrekvens induisert av forandringer i det autonome nervesystemet (McArdle, Katch, & Katch, 2007). Denne forandringen i hjertefrekvens er utgangspunktet for 4sET utviklet av Arújo og medarbeidere (1989).

Hensikten med testen er å kvantifisere bidraget fra vagal aktivitet på hjertefrekvens. Økning i hjertefrekvens som følge av aktivitet forårsakes av en rask reduksjon av parasympatisk aktivitet (Tulppo, Mäkikallio, Seppänen, Airaksinen, & Huikuri, 1998). Testen er utviklet basert på en antagelse om forskjellig reaksjonstid mellom parasympatikus og sympatikus. Man tar utgangspunkt i at den første økningen i hjertefrekvens ved aktivitet kun skyldes en redusert aktivitet i parasympatikus. HRV fra to faser av testen brukes for å kalkulere cardiac vagal index (CVI), noe som benyttes

som mål på parasympatisk aktivitet. Praktisk gjennomføring av testen er forklart i metodekapittelet. Resultatene fra en 4sET-test gjenspeiler vagal kardial aktivitet, noe som er bevist ved farmakologisk blokkering ved atropin og propanol (Arújo, Nobrega, & Castro, 1992). Reliabiliteten ved denne testen har vist seg å være svært god, både ved repeterte målinger utført på samme dag og målinger utført over flere dager (Arújo, Ricardo, & Almeida, 2003).

2.10.3 Pupillometrimåling

Pupillens reaksjon til lys kontrolleres av glatt muskulatur i irisen. Musklene som kontrigerer og dilaterer pupillen er musculus dilatator pupillae og musculus sphincter pupillae. Musculus sphincter pupillae innerveres av parasympatiske nerver, mens musculus dilatator pupillae innerveres av sympatiske nerver (Kaltsatou, Kouidi, Fotiou, & Deligiannis, 2011). Ved pupillometri brukes et lystimulus for å måle pupilleresponsen, pupillekonstriksjonen og pupilledilatasjonen som oppstår (Filipe et al., 2003). På denne måten kan man måle både sympatisk- og parasympatisk aktivitet.

Pupillometrimåling er en noninvasiv undersøkelse som har vist seg å være nyttig i medisinsk forskning. Den kan avdekke defekter i autonom funksjon som følge av forskjellige sykdommer (Kaltsatou et al., 2011). Prosedyrene for pupillometrimålinger beskrevet i litteraturen varierer, men bærbar infrarøde pupillometere blir hyppigst brukt i dag (Filipe et al., 2003).

3. Metode

3.1 Overordnet prosjekt

Datasettet til denne oppgaven er hentet fra doktorgradsprosjektet ”Mekanismer for astma hos idrettsutøvere”. Prosjektet er et samarbeidsprosjekt mellom Norges idrettshøgskole og Oslo universitetssykehus. Prosjektet er godkjent av regional etisk komite og blir gjennomført i perioden 2012-2015. Datainnsamling til denne oppgaven startet september 2013 og ble avsluttet i februar 2014. Oppgaven benytter resultatene fra testene av parasympatisk aktivitet, lungefunksjon, metakolinprovokasjon og FE_{NO} . Se tabell 2 for komplett oversikt over testene.

3.2 Design

Denne studien er en tverrsnittstudie bestående av tre grupper med henholdsvis friske idrettsutøvere, astmatiske idrettsutøvere og friske kontrollpersoner. Testingen ble utført på to separate dager, med minimum 24 timers opphold mellom dag 1 og dag 2, samt en maksimal tidsgrense på 3 uker. Testene som ble utført og rekkefølgen er illustrert i tabellen nedenfor. Datasettet i denne oppgaven er basert på testene fra dag 1.

Tabell 2: Oversikt over tester utført på dag 1 og 2. Ekshalert nitrogenoksid (FE_{NO}), The 4-second exercise test (4sET), metakolinprovokasjon.

Dag 1	Dag 2
Høyde, vekt	FE_{NO}
FE_{NO}	Lungefunksjon
Lungefunksjon	Reversibilitet
Pupillometrimåling	Pupillometrimåling
4sET	4sET
PD_{20met}	

3.3 Utvalg

22 Langrennsløpere, 20 svømmere og 26 kontroller ble inkludert i studien. I forkant av testing ble forsøkspersonene skriftlig informert om prosjektet, og alle underskrev et samtykke før testing ved dag 1.

Forsøkspersonene ble rekruttert gjennom idrettslag og toppidrettsgymnas fra den sørøstlige delen av Norge, samt fra landslag (rekrutt, junior og senior) via Olympiatoppen. Idrettsutøverne som ble inkludert i studien måtte oppfylle følgende inklusjonskriterier; > 16 år, drive med utholdenhetsidrett på høyt nasjonalt eller internasjonalt nivå, samt trene ≥ 10 timer per uke. Videre måtte disse forsøkspersonene klassifiseres med eller uten astmadiagnose. Astma ble definert ved to av tre følgende kriterier: doktordiagnostisk astma, astmasymptomer det siste året, eller bruk av astmamedisin det siste året. Kontrollpersonene ble rekruttert fra Oslo og omegn, og de kunne ikke delta profesjonelt i noen form for sport, samt trene ≤ 5 timer per uke.

Forsøkspersonene ble ekskludert fra studien på grunnlag av følgende eksklusjonskriterier:

- Luftveissykdom i løpet av de tre foregående ukene før testing
- Bruk av systemiske medikamenter med påvirkning på sentralnervesystemet
- Topikal øye-behandling
- Systemiske tilstander som påvirker øynene
- Kronisk hjertesykdom
- Nevrologiske og psykiatriske lidelser
- Nylig infarkt
- strukturelle skader på øyehulen eller nærliggende bløtvev
- sykdommer som hindrer FP's evne til å gjennomføre testene
- fysisk aktivitet på testdagene
- inntak av koffein eller røyk to timer før test
- Hendelser som, basert på testleders oppfatning, kan føre til økt risiko for FP.

3.4 Målemetoder

3.4.1 FE_{NO}

Nitrogenoksid (NO) i ekshalert luft ble målt ved bruk av en kjemiluminesens analysator, EcoMedics CLD 88 Exhalyzer[®] (Eco Medics AG, Duerten, Sveits). Kalibrering ble utført daglig av sertifisert personell etter standardiserte retningslinjer i henhold til manual fra leverandør. Metoden som ble brukt, *single breath online technique*, er i henhold til retningslinjene utarbeidet av American Thoracic Society (2005). Testene ble utført sittende, og FP ble instruert til å puste normalt gjennom et munnstykke. FP inhalerte NO-fri luft gjennom munnstykket tett opp til maksimal inspiratorisk reservekapasitet, etterfulgt av ekspirasjon i minimum 6 sekunder, med en flow på 50 ml•s⁻¹ og et trykk på 5-20 cm H₂O. Et visuelt feedback system ble brukt for å korrigere flow under testene. Gjennomsnittlig verdi av to godkjente etterfølgende målinger ble brukt som resultat. Målinger av NO gjort på forskjellige dager har vist en variasjon på 0-14 % (Kharitonov et al., 1994).

3.4.2 Lungefunksjon

Lungefunksjon, målt ved spirometri, ble utført i henhold til den europeiske standarden (Miller, et al., 2005) og ved bruk av Jäger nebulizer spirometer (Würzburg Tyskland). Utstyret ble kalibrert hver dag før testing for å sikre god reliabilitet og validitet. Forsøkspersonene, utstyrt med neseklype og munnstykke, utførte testen sittende og ble instruert til å puste normalt inn i munnstykket. Ved gitt signal skulle man inhalere maksimalt, for så å puste ut maksimalt. Forsøkspersonene skulle her opprettholde ekspirasjonen i minimum seks sekunder, før man på nytt inhalerte maksimalt inn. Testen ble gjentatt to ganger, og gyldig test var definert som $\leq 5\%$ variasjon i FEV₁ og forsert vitalkapasitet (FVC). Følgende variabler ble notert: FEV₁ og FVC.

3.4.3 Metakolinprovokasjon (PD_{20met})

PD_{20met} er en direkte provokasjonsmetode hvor man, ved bruk av den kolinerge agonisten metakolin, måler BHR. Inspiration-triggered Aerosol Provocation System (APS) Jäger nebulizer (Würzburg Tyskland) ble benyttet, og testen ble utført i tråd med gjeldende retningslinjer (American Thoracic Society, 2000). Utstyret ble kalibrert daglig. Metakolinprovokasjonen ble utført sittende, og i forkant av testen ble lungefunksjonsmåling utført. Etter måling av lungefunksjon inhalerte FP 0,9 % natriumklorid (NaCl). Lungefunksjon ble målt på nytt etter ett minutt. Deretter inhalerte

FP metakolindoser på henholdsvis 0,1, 0,1 0,2 0,4, 0,8 1,6 og 1,6 mg. Lungefunksjon ble målt ett minutt etter hver dose. FP fortsatte frem til den kumulative dosen på 24,48 μ mol (4,8 mg) metakolin, eller inntil et fall i lungefunksjon, målt som FEV₁, på 20 %. Et positivt utslag på PD_{20met} ble definert som $\leq 8,16 \mu$ mol (American thoracic society, 2000). Dette betegnes i oppgaven som BHR. Etter PD_{20met} inhalerte forsøkspersonene Ventoline for å reversere den bronkiale obstruksjonen. Doseringen med Ventoline (5mg/mg) var 0,1 ml per 10 kg kroppsvekt) tilsatt 1-2 ml 0,9 % NaCl, og dette ble distribuert ved et forstøver apparat.

3.4.4 Kontraindikasjoner ved PD_{20met}

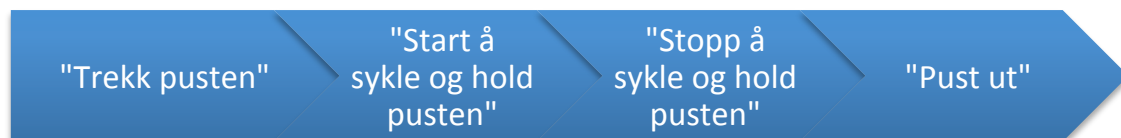
- Luftveisinfeksjoner med hoste siste 4 uker
- FEV₁ <70 % av forventet verdi
- Hjertesykdom
- Ukontrollert hypertensjon BT >200
- Graviditet
- Utilfredsstillende spirometri.
- Ikke ferdig seponert medisinering før test

3.4.5 Parasympatisk aktivitet

For å undersøke den parasympatiske aktiviteten, ble to forskjellige målemetoder benyttet. Dette for å få to ulike mål på aktiviteten i parasympatikus, et via vagus nerver og et via pupillen, samt minimere eventuell systematisk bias. Resultater fra pilottesting viste variasjon i resultatene fra de to ulike testene, og derfor ble begge testene inkludert.

3.4.6 The 4-second exercise test (4sET)

Protokollen for 4sET ble utført på samme måte som i studiene av Araújo, Nobrega & Castro (1989; 1992). Testen ble utført på ergometersykkel uten belastning, og den bestod av i alt fire faser på 4 sekunder. I den første fasen skulle FP trekke og holde pusten. Ved gitt signal skulle FP sykle maksimalt og fremdeles holde pusten. Etter 4 sekunder med sykling, skulle FP stoppe og holde pusten i ytterligere 4 sekunder før man kunne puste normalt. Testprotokollen er illustrert i figur 5.



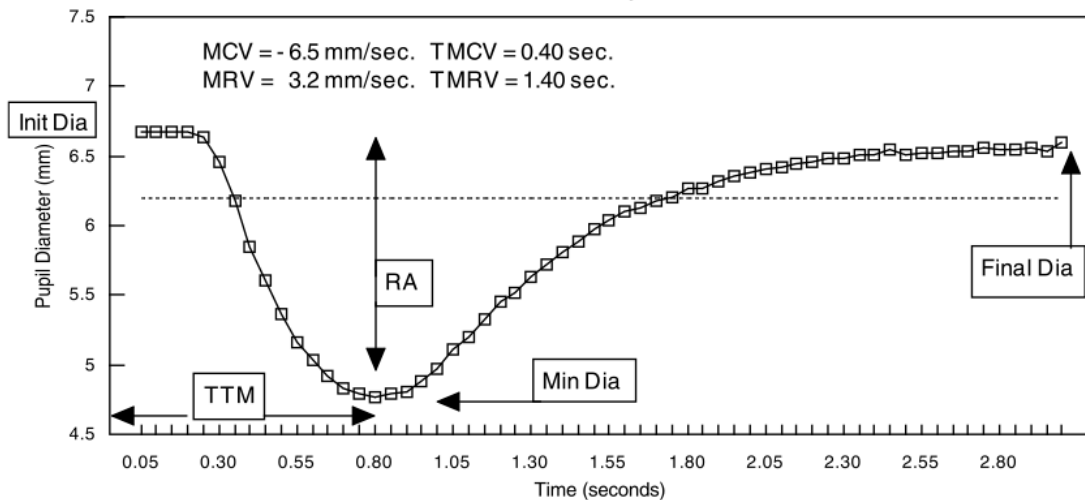
Figur 5: Skjematisk fremstilling av 4sET-protokollen. Testen består i alt av fire forskjellige faser og hver fase har en varighet på 4 sekunder

En datamaskin med en ferdigprogrammert instruksjon, utarbeidet av Bjarne Rud, NIH 2013, ble brukt for å formidle tidsintervallene visuelt under testingen. Under testen ble RR intervallet i hjertesyklusen registrert ved bruk av hjertefrekvensmonitører fra Polar Electro[®] (Oy, Kempele, Finland). Hjertefrekvensmonitor fra Polar[®] har vist seg å være like god som EKG ved måling av HRV (Vanderlei, Silva, Pastre, Azevedo, & Godoy, 2008). På bakgrunn av dette, samt praktiske årsaker, valgte vi derfor å bruke Polar til måling av RR-intervall.

Resultatene fra 4sET testen ble analysert i Polar ProTrainer 5[®]. For å kvantifisere den vagale påvirkningen på hjertet, ble ratioen mellom det lengste og korteste RR-intervallet identifisert og kalkulert. Denne ratioen kalles CVI og er et mål på parasympatisk aktivitet. Det ble utført to tester med 2 minutter pause mellom hver test, og den høyeste CVI ble inkludert i analysene (Arújo et al., 2003).

3.4.7 Pupillometrimåling

Protokollen ved pupillometrimålingen er basert på studien av Filipe og medarbeidere (2003). Målingen vil utføres med et bærbart infrarødt PLR-200TM Pupillometer (NeuroOptics Inc, CA, USA). Dette instrumentet stimulerer øyet med et lysglimt (180 nm peak bølgelengde). Videre registreres og analyseres en rask sekvens av digitale bilder for å måle diameteren av pupillen. I forkant av testen oppholdt forsøkspersonene seg i et rom med dempet belysning, slik at øynene vendte seg til lite lys og pupillene utvidet seg før målingen og slik at testen ble standardisert. Forsøkspersonen ble deretter instruert til å fokusere med øyet som ikke skal testes, på et lite objekt 3 m unna. Hodet skulle holdes rett og begge øyne skulle være åpne under testen. Det ble foretatt målinger på begge øyne og gjennomsnittet ble oppført i datasettet. De følgende parameterne ble registrert: pupillediameter før lysstimulus og ved størst konstriksjon (målt millimeter), prosentvis konstriksjon og gjennomsnittlig konstriksjonshastighet (oppgitt i millimeter pr sekund).



Figur 6: Skjematisk fremstilling av pupillerespons ved pupillometrimåling. Init dia (pupillediameter før lysstimulus), TTM (tid til minste diameter), RA (reflex amplitude) min dia (pupillediameter ved størst konstriksjon), Final dia (diameter ved testens slutt), MCV (maksimal konstriksjons hastighet), MRV (maksimal dilatasjons hastighet), TMCV (tid til MCV), TMRV (tid til MRV). Figuren er hentet fra Filipe et al., 2003.

3.5 Statistikk

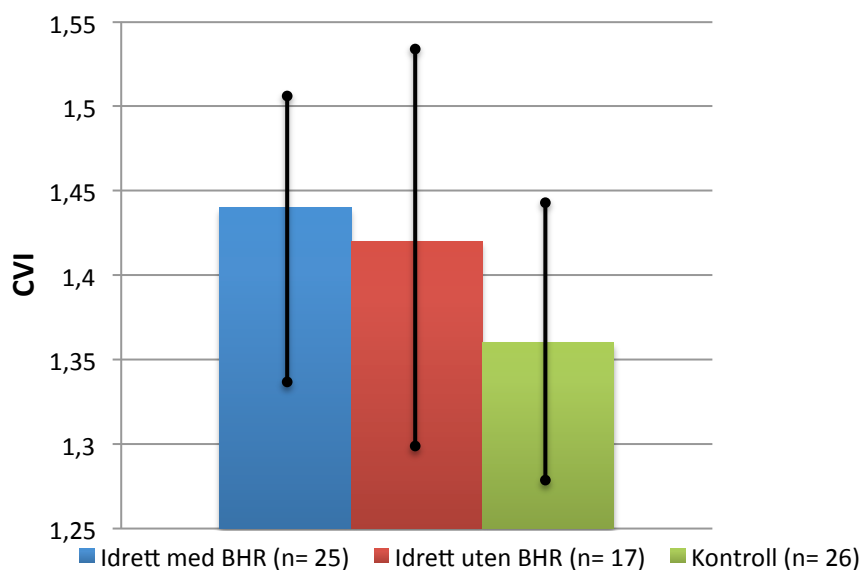
De statistiske analysene ble gjennomført med ”Statistical Package of Social Science” versjon 18.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL). Skewness og histogram ble benyttet for å vurdere om datasettet var normalfordelt. Ved parametriske data ble T-test ble brukt for å undersøke forskjeller mellom to grupper på en gitt parameter, og ANOVA ble benyttet for å undersøke forskjeller mellom flere grupper eller parametere. Levenes test ble utført sammen med ANOVA for å vurdere variansen i variablene og Tukeys HSD ble benyttet som post HOC test. Resultatene er presentert ved tabeller og diagrammer laget i Microsoft excel (mac) 2011 versjon 14.0. Resultatene er oppgitt gruppevis som aritmetisk gjennomsnitt med 95 % konfidensintervall og signifikansnivå på 0,05.

4. Resultater

Analysene og resultatene presentert i den første delen av resultatkapitlet (4.1) er gruppevis delt i utøvere med BHR, utøvere uten BHR og kontroller. BHR er definert som $PD_{20met} \leq 8,16 \mu\text{mol}$. Resultater i kapittel 4.2 omhandler deskriptiv statistikk av forsøkspersonene. Kapittel 4.3 tar for seg forskjeller mellom tre grupper; langrensløpere, svømmere og kontroll.

4.1 Hovedfunn

Det var ingen signifikant forskjell i parasympatisk aktivitet, målt ved CVI og pupillometrimåling, mellom idrettsutøvere med og uten BHR (figur 7 og tabell 3). Det var heller ingen signifikant forskjell i parasympatisk aktivitet mellom kontroller og gruppene med idrettsutøvere.

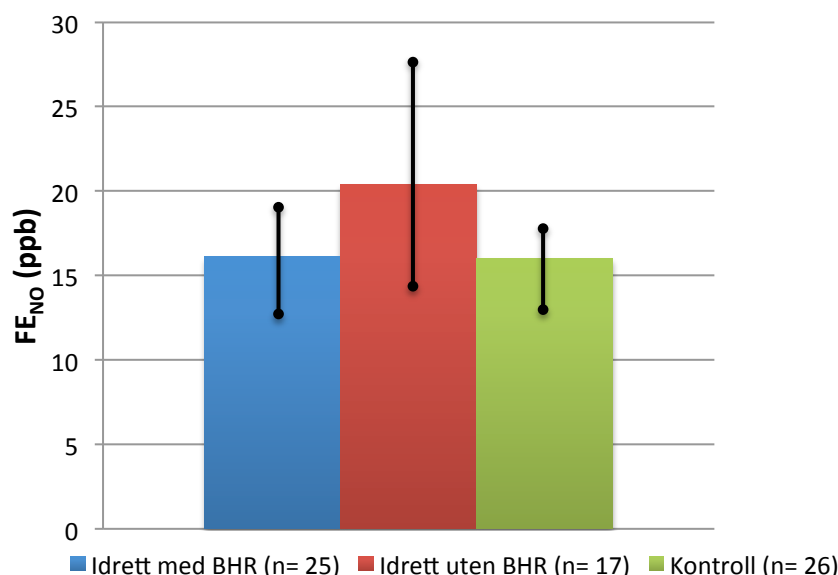


Figur 7: Gjennomsnitt av cardiac vagal index (CVI) for idrettsutøvere med og uten bronkial hyperreaktivitet (BHR) og friske kontroller. PD_{20met} er målt som den dosen metakolin (μmol) som forårsaker et 20 % fall i forsert ekspiratorisk volum første sekund (FEV_1), og BHR er definert som $PD_{20met} \leq 8,16 \mu\text{mol}$. 95 % konfidensintervall er oppgitt for hver gruppe. Benevnningen på x-aksen er ratio av kardial vagal indeks (CVI) etter en 4 sekunders sykkeltest.

Tabell 3: Tabellen viser gjennomsnittlig pupillometrverdier for idrettsutøvere med og uten bronkial hyperreaktivitet (BHR) og friske kontroller. PD_{20met} er målt som den dosen metakolin (μmol) som forårsaker et 20 % fall i forsert ekspiratorisk volum første sekund (FEV_1), og BHR er definert som $PD_{20met} \leq 8,16 \mu\text{mol}$. Con er prosentvis pupillekonstriksjon, gjennomsnittlig konstriksjonshastighet (ACV) og maksimal kontraksjonshastighet (MCV). ACV og MCV benevnes ved millimeter per sekund. P-verdien viser forskjellen mellom alle gruppene. Signifikant forskjell mellom grupper er illustrert ved *.

Variabel	Idrett med BHR (n = 25)	Idrett uten BHR (n = 17)	Kontroll (n = 26)	P-verdi
Con (%)	$-29,5 \pm 4,73$	$-29,1 \pm 4,15$	$-32,4 \pm 4,85$	0,07
ACV (mm/s)	$-4,1 \pm 0,51$	$-4,1 \pm 0,39$	$-4,3 \pm 0,6$	0,53
MCV (mm/s)	$-5,5 \pm 0,63$	$-5,5 \pm 0,51$	$-5,7 \pm 0,8$	0,59

Gjennomsnittet av FE_{NO} i de ulike gruppene var ikke signifikant forskjellig mellom idrettsutøvere med og uten BHR (figur 8). Gjennomsnittet hos kontrollene og gruppen av idrettsutøvere med BHR var tilnærmet likt.



Figur 8: Gjennomsnitt av ekspirert nitrogenoksid (FE_{NO}) for idrettsutøvere med og uten bronkial hyperreaktivitet (BHR) og friske kontroller. PD_{20met} er målt som den dosen metakolin (μmol) som forårsaker et 20 % fall i forsert ekspiratorisk volum første sekund

(FEV_1), og BHR er definert som $PD_{20met} \leq 8,16 \mu\text{mol}$. Benevningen på x-aksen er parts per billion (ppb).

4.2 Forsøkspersoner

Forsøkspersonene bestod av langrennsløpere og svømmere gruppert med og uten BHR samt kontroller. Deskriptiv karakteristik av alder, vekt, høyde, PD_{20met} (μmol) og FE_{NO} (ppb) er oppgitt i gjennomsnitt for de ulike gruppene i tabell 4.

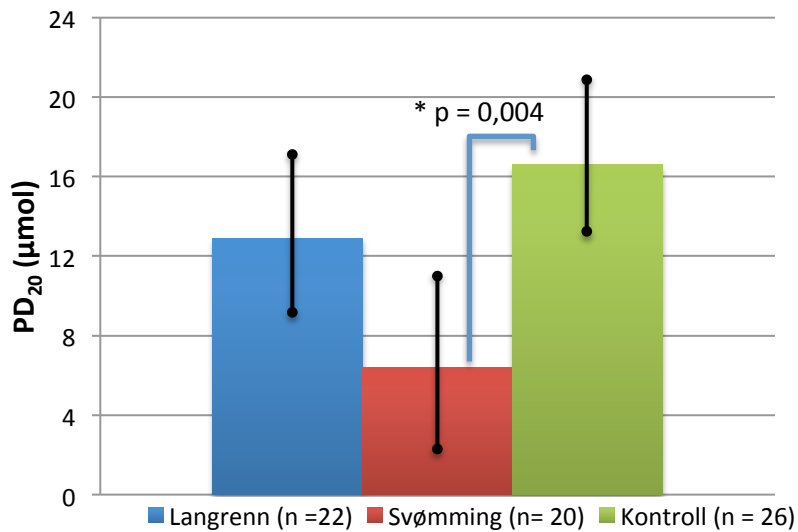
Tabell 4: Alder, vekt (kg), høyde (cm), antall (n) og resultater fra metakolinprovokasjon (PD_{20met}) målt som den dosen metakolin (μmol) som forårsaker et 20 % fall i forsert ekspiratorisk volum i 1 sekund (FEV_1) for idrettsutøvere med og uten bronkial hyperreaktivitet (BHR) og kontroller, oppgitt ved gjennomsnitt og standardavvik. BHR er definert som $PD_{20met} \leq 8,16 \mu\text{mol}$. P-verdien viser forskjellen mellom alle gruppene. Variabel som er signifikant forskjellig fra andre grupper er illustrert ved *.

	Idrett med BHR	Idrett uten BHR	Kontroll	P-verdi
	(n = 25)	(n = 17)	(n = 26)	
Alder	19,5 ± 4,7	19,5 ± 2,0	27,5 ± 5,0*	< 0,001
Vekt (kg)	71,6 ± 10,9	74,2 ± 10,7	72,3 ± 12,4	0,76
Høyde (cm)	176,6 ± 8,7	178,4 ± 10,2	174,2 ± 8,8	0,33
PD_{20met}	2,9 ± 2,3*	20,1 ± 6,2	16,6 ± 9,7	< 0,001

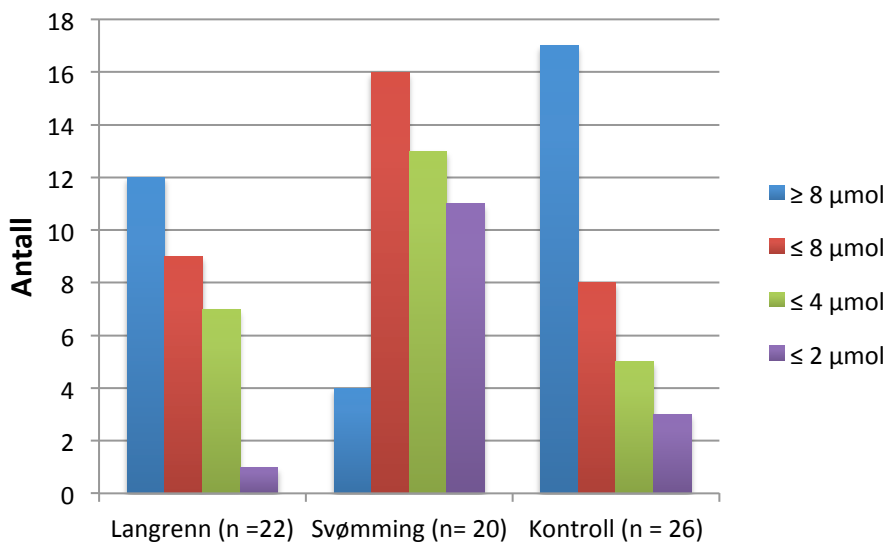
4.3 Langrennsløpere, svømmere og kontroller

Det var signifikant forskjell i PD_{20met} mellom svømmere og kontroller ($p = 0,004$).

PD_{20met} avdekket høyere gjennomsnittlig grad av BHR hos langrennsløperne og svømmerne sammenliknet med kontroller (figur 9). Figur 10 omhandler resultater fra PD_{20met} og viser en oversikt over antall forsøkspersoner ved henholdsvis $\geq 8 \mu\text{mol}$, $\leq 8 \mu\text{mol}$, $\leq 4 \mu\text{mol}$ og $\leq 2 \mu\text{mol}$. Ut ifra figuren ser man at det er totalt flere forsøkspersoner blant svømmerne som inngår i disse gruppene sammenliknet med de øvrige gruppene.

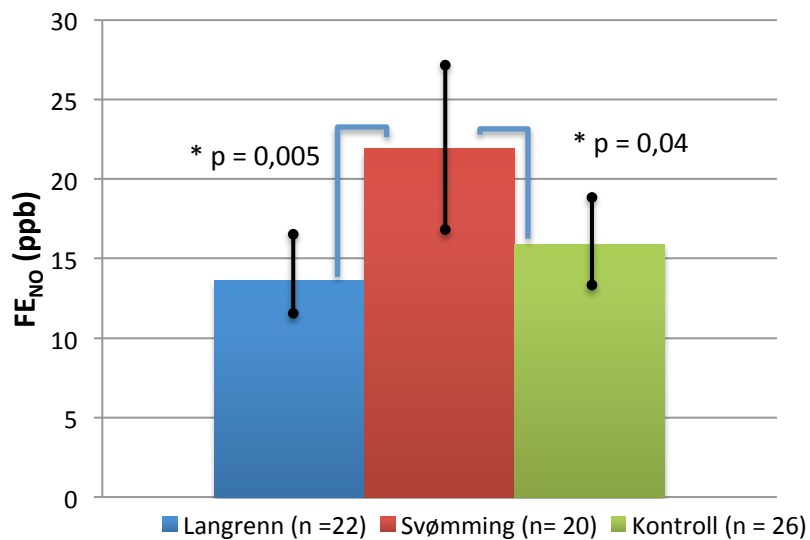


Figur 9: Gjennomsnittlige verdier av resultater fra metakolinprovokasjon i μmol ($PD_{20\text{met}}$) for langrennsløpere, svømmere og kontroller. Signifikant forskjell mellom grupper er illustrert ved *. Figuren viser signifikant forskjell i gjennomsnitt mellom kontroller og svømmere. 95 % konfidensintervall er oppgitt for hver gruppe.



Figur 10: viser antall forsøkspersoner, fra de ulike gruppene og totalt, med $PD_{20\text{met}}$ ved $\geq 8 \mu\text{mol}$, $\leq 8 \mu\text{mol}$, $\leq 4 \mu\text{mol}$ og $\leq 2 \mu\text{mol}$. Størst antall i $\leq 8 \mu\text{mol}$, $\leq 4 \mu\text{mol}$ og $\leq 2 \mu\text{mol}$ finner man hos svømmerne.

Gjennomsnittlige verdier av FE_{NO} var signifikant forskjellig mellom langrennsløpere og svømmere ($p = 0,005$), og mellom langrenn og kontroll ($p = 0,04$) (figur 11).



Figur 11: Figuren viser gjennomsnittlig verdier av ekspirert FE_{NO} (ppb) hos langrennsløpere, svømmere og kontroller. Signifikant forskjell mellom grupper er illustrert ved *. 95 % konfidensintervall er oppgitt for hver gruppe.

5. Diskusjon

5.1 Hovedfunn

Det var ingen signifikant forskjell i parasympatisk aktivitet mellom idrettsutøvere med og uten BHR. Det var heller ingen signifikant forskjell i luftveisinflammasjon, målt som FE_{NO} , mellom idrettsutøvere med og uten BHR. Begge nullhypotesene beholdes derfor, og arbeidshypotesene forkastes.

5.2 Parasympatisk aktivitet

Resultatene fra den foreliggende oppgaven vedrørende parasympatisk aktivitet og BHR er i tråd med tidligere publiserte resultater. Langdeau og medarbeidere (2000b) fant ingen sammenheng mellom BHR og parasympatisk aktivitet målt ved HRV.

Økt parasympatisk aktivitet er foreslått som en modulator ved utvikling av BHR hos idrettsutøvere (Carlsen, 2012a). Dette er på bakgrunn av den anatomiske oppbygningen og funksjonen i luftveiene. Det parasympatiske nervesystemet regulerer tonusen i luftveiene (Barnes, 1987), og det er derfor logisk å anta at høyere parasympatisk aktivitet fører til økt bronkial tonus og forhøyet risiko for å utvikle BHR (Langdeau & Boulet, 2001).

Pichon og medarbeidere (2005) fant en signifikant forskjell i parasympatisk aktivitet målt på pasienter med og uten BHR. Kriteriet for BHR ble i deres studie også definert som $PD_{20met} \leq 8,16 \mu\text{mol}$, og parasympatisk aktivitet ble målt i hvile ved HRV.

Forskjellige målemetoder for parasympatisk aktivitet kan tenkes å gi andre resultater enn i den foreliggende oppgaven. Kriteriet for BHR, $PD_{20met} \leq 8,16 \mu\text{mol}$, som benyttes i denne oppgaven, kan ha vært satt for høyt for å oppdage forskjeller i parasympatisk aktivitet. BHR definert som $PD_{20met} \leq 2 \mu\text{mol}$ viste imidlertid heller ingen signifikant forskjell i parasympatisk aktivitet mellom idrettsutøvere med og uten BHR. Kun 13 idrettsutøvere hadde $BHR \leq 2 \mu\text{mol}$, og det er mulig man kunne funnet en signifikant forskjell med større antall. Disse resultatene er ikke fremstilt i oppgaven. For øvrig er $PD_{20met} \leq 8,16 \mu\text{mol}$ en grense som ofte benyttes i klinikk og er hyppig rapportert som "cut off" punkt for BHR (Balzano, Carri, Gallo, Cocco, & Melillo, 1989; Norrman, et al., 1998).

Økt autonom nerveaktivitet, som følge av trening, ser ikke ut til å være hovedårsaken til utvikling av BHR hos utøvere, men snarere en modulator (Langdeau et al., 2000b). Det synes å være en sammenheng mellom BHR og parasympatisk aktivitet, samt en modulerende effekt som følge av langvarig utholdenhetstrening (Hedelin et al., 2001; Aubert et al., 2001). Likevel trekkes det frem at forskjeller i parasympatisk aktivitet mellom trente og utrente i realiteten er marginale, og at den kliniske relevansen kan diskuteres (Langdeau et al., 2000b). Det samme forholdet kan være gjeldende for idrettutøvere med og uten BHR. I så fall kan eventuelle forskjeller mellom gruppene være for små til oppdage med metodene som er benyttet i denne oppgaven. Dette kan skyldes at metodene har lav sensitivitet og/eller lav reliabilitet, og være en forklaring på fraværet av signifikante forskjeller mellom gruppene som er undersøkt.

Det ble ikke funnet signifikant forskjell i parasympatisk aktivitet mellom gruppene av idrettsutøvere og kontrollgruppen. Dette strider imot tidligere funn og kan svekke validiteten av resultatene i denne studien.

5.3 Sesongmessig variasjon i parasympatisk aktivitet og BHR

Det er påvist sesongmessige variasjoner i BHR målt ved PD_{20met} hos mannlige langrennsløpere. BHR var mest uttalt på vinteren hos utøverne, i motsetning til kontrollpersonene som hadde lavest verdier i denne perioden (Heir, 1994). Det er i tillegg observert liknende sesongmessige variasjoner i parasympatisk aktivitet målt ved HRV hos løpere (Raczack et al., 2006). Økningen i parasympatisk aktivitet og BHR tilskrives den økte mengden av intensiv trening som konkurranseperioden medfører (Heir, 1994; Raczack et al., 2006). Det er mulig BHR og parasympatisk aktivitet forandres i takt med hverandre. I så fall er det naturlig å anta at mer uttalt BHR skyldes store mengder trening og høy grad av eksponering for klor eller kald luft hos henholdsvis svømmere og langrennsløpere. Dette stemmer overens med teorien for utvikling av BHR utarbeidet av Carlsen (2012a). I motsetning til Heir (1994) fant Larsson og medarbeidere (1993) ingen signifikant forskjell i astmasymptomer mellom sommer og vintersesong hos svenske langrennsløpere.

Svømmere følger en unik modell for periodisering og har konkurransesesong store deler av året. Det er således ikke sikkert at de samme sesongmessige variasjonene i BHR og parasympatisk aktivitet finner sted i denne gruppen idrettsutøvere.

Testingen av utøvere i den foreliggende oppgaven startet september 2013 og ble avsluttet i februar 2014. Det innebærer oppkjøring og/eller konkurransesesong for både langrennsløpere og svømmere. Med hensyn til idrettsutøverne, ble testingen lagt slik at de kunne opprettholde normal trening og konkurranseforberedelser.

Svømmere og langrennsløpere har konkurransesesong og oppkjøring til sesong på forskjellige tider av året. Videre bestod gruppene med idrettsutøvere av en blanding av både langrennsløpere og svømmere. Forskjeller innad i gruppene vil gjøre det vanskelig å oppdage en reel forskjell mellom gruppene. Dette kan føre til at eventuelle forskjeller i BHR og parasympatisk aktivitet, som følge av intensiv trening og konkurranser, blir nedtonet.

Den foreliggende studien er en tversnittstudie, og man er ikke i stand til å måle eventuelle forandringer i BHR og parasympatisk aktivitet gjennom treningsåret. Følgelig er det umulig å fastslå eventuelle påvirkninger på BHR og parasympatisk aktivitet som følge av periodisering av trening. Det er heller ikke mulig å undersøke kausaliteten mellom BHR og parasympatisk aktivitet. Langdeau og medarbeidere (2000b), som også undersøkte parasympatisk aktivitet og BHR hos idrettsutøvere, var en prospektiv kohort.

5.4 FE_{NO}

Det var ingen signifikant forskjell i FE_{NO} mellom idrettsutøvere med og uten BHR eller kontroller. Høyest gjennomsnittlig verdi var i gruppen idrettsutøvere uten BHR. Gjennomsnittet hos idrettsutøvere med BHR og kontrollene var tilnærmet likt. Konsentrasjonen av NO varierer konstant og kan påvirkes av en rekke faktorer (Olivieri, et al., 2006). Én tidligere studie foreslo et "cut-off" punkt på 30 ppb for så skille mellom individer med og uten eosinofil inflammasjon (Milward, et al., 2009). Ingen forsøkspersoner i den foreliggende studien var over denne grensen.

Tidligere studier har vist en sammenheng mellom BHR og FE_{NO} hos svømmere, men ikke hos vinteridrettsutøvere (Bougault et al., 2009). Dette er også påvist hos voksne astmatikere (Reid et al., 2003; Tossa, et al., 2010). Forhøyet FE_{NO} hos astmatikere antar man skyldes økt aktivitet i inflammatoriske cytokiner (Kharitonov & Barnes, 2006; Olivieri, et al., 2006). Det er ikke dermed sagt at de samme mekanismene og årsaksforklaringene er gjeldende for astmatiske idrettsutøvere.

En nyere studie undersøkte inflammasjon og BHR hos eliteidrettsutøvere. Forfatterne fant ingen sammenheng mellom BHR og forhøyet FE_{NO} hos idrettsutøverne (Voutilainen et al., 2013). En studie av langrennsløpere viste heller ingen signifikant forskjell i FE_{NO} mellom utøvere med og uten BHR (Sue-Chu et al., 2010). Dette stemmer godt overens med de foreliggende resultatene. Voutilainen og medarbeidere (2013) hevder at FE_{NO} er en dårlig predikator av BHR blant idrettsutøvere, og at FE_{NO} ikke bør benyttes ved screening av idrettsutøvere med treningsinduserte respiratoriske symptomer. Andre påpeker at FE_{NO} kan benyttes som en supplement ved diagnostisering av EIA hos idrettsutøvere (Stensrud, 2012).

FE_{NO} reduseres ved bruk av kortikosteroider (Ricciardolo, 2003). Enkelte forsøkspersoner i den foreliggende studien hadde tidligere blitt diagnostisert med astma, og bruk av inhalasjonssteroider over tid kan maskere eventuelle forskjeller i FE_{NO} mellom idrettsutøvere med BHR og de øvrige gruppene.

Det er diskusjon rundt akutteffekten av fysisk aktivitet på FE_{NO}, og studiene på dette feltet viser sprikende resultater. Antall timer med intensiv og høy-intensiv fysisk aktivitet korrelerte med FE_{NO} hos personer uten astmadiagnose uavhengig av atopi (Sachs-Olsen et al., 2013). På den annen side har liknende studier ikke funnet signifikant endring i FE_{NO} umiddelbart og opptil 22 timer etter fysisk anstrengelse (Kippelen et al., 2002; Verges et al., 2006). Friske løpere viste forhøyede verdier av FE_{NO} 3 timer etter et maraton (Bonsignore, et al., 2001). Økningen i FE_{NO} antas å reflektere inflammasjonsprosessen som kan oppstå i luftveiene etter intensiv fysisk anstrengelse (Bonsignore, et al., 2001). Videre er det ved høye doser utholdenhetstrening, fortrinnsvis svømming, påvist økende konsentrasjon av NO målt i spytt (Diaz et al., 2013). I den foreliggende studien ble forsøkspersonene instruert til å avstå fra fysisk aktivitet på testdagen for å unngå en akutteffekt på FE_{NO}. Dette kan

reduere sjansen for eventuelle påvirkninger i FE_{NO} kort tid etter aktivitet, noe som er påvist av Bonsignore og medarbeidere (2001).

5.5 Metakolinprovokasjon

BHR var mer uttalt hos kontrollene enn hos idrettsutøverne uten BHR. 30 % av forsøkspersonene i kontrollgruppen hadde en PD_{20met} ≤ 8,16 µmol. I en kartleggingsundersøkelse utført i Sverige, fant man BHR hos 12,7 % i et utvalg av friske personer (Norrman, et al., 1998). Langdeau og medarbeidere (2000a) fant BHR hos 28 % av sine kontroller. Begge disse studiene benyttet PD_{20met} ≤ 8,16 µmol som ”cut-off” punkt for BHR. Det kan likevel tenkes at andelen personer med BHR blant kontrollene kan maskere eventuelle forskjeller i parasympatisk aktivitet og FE_{NO} mellom gruppene av idrettsutøvere og kontroller. Dette kan skyldes seleksjonsbias. Eksempelvis ved at kontroller, som har astmaliknende symptomer, ønsket å delta i dette prosjektet for å avdekke eventuell patologi.

5.6 Diskusjon av metode

5.6.1 CVI og pupillometrimåling

Parasympatisk aktivitet ble undersøkt ved to forskjellige tester; CVI og pupillometrimåling. Ingen av testene viste forskjell i parasympatisk aktivitet mellom idrettsutøvere med og uten BHR. Testene ble utført med forskjellig apparatur og metoder, og de måler parasympatisk aktivitet på forskjellige organer i kroppen. Siden to uavhengige tester viser liknende resultater styrker dette således kredibiliteten og evnen til å svare på problemstillingen. Det er tidligere funnet korrelasjon mellom resultatene fra pupillometrimåling og HRV målt under aktivitet (Kalsatou et al., 2011). Kalsatou og medarbeidere (2011) benytter de seg ikke av 4sET, men en annen sykkelprotokoll.

Testene som er benyttet i den foreliggende studien måler parasympatisk aktivitet i muskulatur som regulerer pupillen og i nerven som innerver hjertemuskulatur (n. Vagus). Et naturlig spørsmål er om parasympatisk aktivitet i disse områdene er representativ for parasympatisk aktivitet i bronkial muskulatur. Forskning på dette området viser sprikende resultater, men det kan se ut til av kardial vagal aktivitet er assosiert med vagal aktivitet i andre organer (Knöpfler et al., 2005). Sammenheng mellom parasympatisk aktivitet i pupillen og bronkial muskulatur er ikke undersøkt, så vidt forfatteren er kjent med.

Redusert parasymptiske aktivitet, målt ved HRV, er rapportert ved økende mentalt stress (Dishman et al., 2000). Dette er en faktor som er vanskelig å kontrollere ved testing og ved statistiske analyser av resultatene etter testing. Dette kan føre til nedsatt reliabilitet og feilmålinger ved HRV og pupillometrimåling.

Høyere parasymptisk aktivitet, målt ved HRV, er påvist hos godt trente menn sammenliknet med sedate kontroller, og forskjellen er gjeldende både i sovende og våken tilstand (Goldsmith et al., 1992). Målingene av kardial vagal aktivitet i denne oppgaven er utført ved overgangen fra hvile til fysisk aktivitet. Økning i hjerterefrekvens som følge av aktivitet initieres av parasymptisk aktivitet (Tulppo et al., 1998). Det er liten grunn til å tro at forskjell i parasymptisk aktivitet mellom godt trente og utrente ikke er gjeldende også i overgangen fra hvile til fysisk aktivitet. Følgelig bør forskjellen være målbar ved 4sET. Videre er det er hevdet at differansen i parasymptisk aktivitet mellom godt trente og utrente i realiteten er liten, og at den kliniske relevansen kan diskuteres (Langdeau et al., 2000b). Dette er et viktig poeng selv om det er vist signifikante forskjeller i enkelte studier (Aubert et al., 2001; Goldsmith et al., 1992).

5.6.2 4sET

Ved utførelse og bruk av 4sET er det flere svakheter. Utførelsen av testen må være standardisert for å få valide og reproduserbare resultater. Dette forsøkte vi å sørge for ved bruk av et dataprogram som instruerte forsøkspersonene ved hver test. I tillegg var testleder ansvarlig for at FP fulgte instruksjonene som ble gitt. Protokollen bestod blant annet av en fase på fire sekunder sykling med maksimal innsats. Ved subjektive observasjoner kunne det synes som om enkelte FP, gjerne i gruppene med idrettsutøvere, anstrengte seg mer. De hadde muligens bedre forutsetninger for å yte tilnærmet maksimalt i løp av disse fire sekundene. Det er uvisst hvorvidt graden av anstrengelse påvirker resultatene nevneverdig. Ved å benytte eksempelvis elektromyografi kunne man, ved å måle muskelaktivering, i større grad kontrollert innsatsen til forsøkspersonene.

Ved registrering av RR-intervaller i etterkant av testen var det manuell utvelgelse av HRV-ratio, noe som videre ble benyttet til å estimere CVI. Det er knyttet en viss usikkerhet til subjektive tolkninger, og dette kan svekke resultatene. For å minimere denne effekten, samt styrke reliabiliteten, ble resultatene loggført av to forskjellige

testledere. Resultatene ble så sammenliknet, og ved eventuelle uoverensstemmelser ble resultatene gjennomgått på nytt.

Det er rapportert stor læringseffekt ved 4sET og bedre resultater ved andre forsøk (Arújo et al., 2003). Forsøkspersonene utførte to tester med 2 minutter pause i mellom, og det beste resultatet ble inkludert. Det kan tenkes at dette var tilstrekkelig for en eventuell læringseffekt. Ideelt sett burde en tilvenningstest vært gjennomført, men dette lot seg ikke gjøre av praktiske årsaker.

5.6.3 Pupillometrimåling

Pupillometrimålingen ble utført med et håndholdt pupillometer, og testen var fullstendig automatisert. Apparatet rapporterer eventuelle feil etter test, og dette bidrar til mer valide data. Ved feil under utførelse må testen gjentas. I forkant av pupillometri målingen oppholdt FP seg 15 minutter i et rom med mørk belysning. Ved feil og gjentakelse av test, var det ikke standardisert et antall minutter forsøkspersonen skulle oppholde seg i mørk belysning før en ny test ble utført. I og med at pupillen under testen blir eksponert for lys, kan dette føre til feilmålinger.

Belysning i rommet forsøkspersonene skulle oppholde seg i før test var ikke oppgitt i protokollen som vi benyttet (Filipe et al., 2003). Ideelt sett burde man bestemt et intervall, innen en enhet for lyststrøm, som man kunne operere innenfor. Et instrument for å måle lysstyrken i rommet kunne dermed brukes for å minimere variasjonen mellom de ulike testene, samt gjøre det lettere å sammenlikne resultater fra andre studier. I denne studien ble lysstyrken standardisert ved at undersøkelsen alltid ble utført i samme rom og med lik belysning.

5.6.4 Forsøkspersonene

Forsøkspersonene bestod av langrennsløpere og svømmere med og uten BHR, samt kontroller. Det var ingen signifikante forskjeller i vekt, høyde eller FE_{NO} mellom disse gruppene. Kontrollene var i gjennomsnitt ca. 20 år eldre, og dette var signifikant forskjellig fra de øvrige gruppene ($p < 0,001$). Det er påvist et inverst forhold mellom alder og parasympatisk aktivitet (Urstad et al., 1997). Det er uvisst hvorvidt forskjellen i alder mellom gruppene har påvirket den parasympatiske aktiviteten i den foreliggende studien. Dette kan ha svekket sammenlikningsgrunnlaget mellom gruppene.

Idrettsutøverne som ble inkludert i studien drev med utholdenhetsidrett på høyt nasjonalt og internasjonalt nivå. Et inklusjonskriterie var at idrettsutøverne skulle trene mer enn ≥ 10 timer per uke. Kontrollpersonene deltok ikke profesjonelt i noen form for sport og trente ≤ 5 timer per uke. På bakgrunn av tidligere studier, kunne man forvente en forskjell i parasympatisk aktivitet mellom disse gruppene. Utholdenhetstrening over lengre perioder har vist seg å føre til nedsatt sympatisk tonus og økt parasympatisk aktivitet (Diaz et al., 2013; Filipe et al., 2003; Hedelin et al., 2001; Aubert et al., 2001). Videre er det vist høyere parasympatisk aktivitet hos godt trente menn sammenliknet med sedate kontroller (Goldsmith et al., 1992). Det var likevel ingen signifikant forskjell i parasympatisk aktivitet mellom idrettsutøvere med og uten BHR og kontroller i den foreliggende studien. Andre metoder for å måle parasympatisk aktivitet er benyttet i de ovennevnte studiene sammenliknet med den foreliggende oppgaven. Kontrollpersonene i den foreliggende studien ble rekruttert gjennom kanaler ved Norges idrettshøgskole. Disse personene trener muligens mer enn den øvrige befolkningen, og dette kan være en mulig forklaring på de små forskjellene som ble observert mellom gruppene i denne oppgaven.

5.7 Langrennsløpere og svømmere

5.7.1 BHR

Det var en signifikant forskjell i BHR mellom svømmere og kontroller ($p = 0,004$). Det var en tendens til mer uttalt BHR hos svømmerne sammenliknet med langrennsløperne, men dette var ikke signifikant. Det kan se ut til at svømmerne, som daglig utsettes for klor, er mer sensitive for metakolin enn friske utrente. Svømmerne synes også å være noe mer sensitive for metakolin enn langrennsløpere. Dette støttes av resultater fra Bougault og medarbeidere (2009). De avdekket, ved bruk av PD_{20met}, BHR hos 69 % av svømmere og 28 % av langrennsløpere som ble undersøkt. Kriteriet for BHR i deres studie var det samme som ble benyttet i den foreliggende oppgaven.

Høy ventilasjon og eksponering for kald luft kan føre til BHR og astma hos langrennsløpere (Sue-Chu, 2012), mens svømmere kan utvikle BHR og astmasymptomer ved eksponering for klorgass (Bougault, et al., 2012). Ventilasjonen hos svømmere, under trening og konkurranser, karakteriseres hovedsakelig av lav pustefrekvens og høyt tidalvolum (Bougault & Boulet, 2012). Dette kan føre til større eksponering for klorerte biprodukter i lungene, samt inducere økt luftveisinflammasjon (Holgate, 2011; Bougault & Boulet, 2012).

Langrennsløpere og svømmere eksponeres for ulike irritanter, og forskjellige mekanismer kan således være involvert i utviklingen av BHR. Videre kan forskjellige fenotyper av astma utvikles hos disse gruppene av idrettsutøverne (Haahtela et al., 2008). Dette underbygges av funn fra Bougault og medarbeidere (2009) som fant ulike typer luftveisinflammasjon, målt ved induisert sputum, hos svømmere sammenliknet med langrennsløpere. Dette kan indikere forskjeller mellom de ulike fenotypene.

5.7.2 FE_{NO}

FE_{NO} var signifikant høyere hos svømmere, sammenliknet med både langrennsløpere og kontroller. Det er tidligere vist luftveisinflammasjon hos elitesvømmere som karakteriseres av både eosinofil og nøytrofil inflammasjon. Dette fører til økt FE_{NO} og økt risiko for å utvikle BHR (Moreira, et al., 2008). Voutilainen og medarbeidere (2013) fant ingen sammenheng mellom BHR og FE_{NO} hos eliteidrettsutøvere. Dette bekreftes av FE_{NO} resultatene fra den foreliggende studien blant idrettsutøvere gruppert med og uten BHR. Deler man derimot inn etter langrennsløpere og svømmere, ser man at svømmere har høyere forekomst av BHR. Videre er FE_{NO} signifikant høyere hos svømmere. Disse funnene er i tråd med tidligere publiserte studier, hvor man fant sammenheng mellom BHR og FE_{NO} blant svømmere, men ikke blant vinteridrettsutøvere (Bougault et al., 2009).

Redusert inflammasjon hos svømmere er observert etter endt idrettskarriere (Helenius, et al., 2002). Mindre eksponering for store mengder klor kan være en forklaring på denne nedgangen. Det er vist et dose-respons forhold mellom intensitet og mengde av svømmetrening og konsentrasjon av NO (Diaz et al., 2013), og en sammenheng mellom antall timer med intensiv og høy-intensiv fysisk aktivitet og FE_{NO} hos personer uten astmadiagnose uavhengig av atopi (Sachs-Olsen et al., 2013). Forsøkspersonene i

studien av Sachs-Olsen og medarbeidere (2013) var ungdommer i tenårene. Det samme forholdet ser imidlertid ut til å være gjeldende hos voksne idrettsutøvere også (Bougault et al., 2009).

Både langrennsløperne og svømmerne som er inkludert i den foreliggende studien holdt et høyt nasjonalt og internasjonalt nivå. Det er ikke foretatt analyser av treningen til de respektive gruppene i forhold til mengde og intensitet, og det er derfor ikke mulig å kvantifisere eventuelle forskjeller mellom gruppene i antall timer med intensiv og høy-intensiv fysisk aktivitet. Antall timer trening er ofte høyere i svømming, sammenliknet med andre idretter. Det er ikke uvanlig at svømmere trener opp mot 30 timer per uke i flere måneder i løpet av året (Bougault & Boulet, 2012). Med tanke på forholdet mellom antall timer med intensiv og høy-intensiv fysisk aktivitet og FE_{NO} (Sachs-Olsen et al., 2013), kan dette være én mulig forklaring på den signifikant høyere FE_{NO} påvist hos svømmerne i den foreliggende studien.

6. Konklusjon

Det er ikke signifikant forskjell i parasymptisk aktivitet eller luftveisinflammasjon mellom idrettsutøvere med og uten BHR. Det ble heller ikke funnet signifikant forskjell i parasymptisk aktivitet mellom gruppene av idrettsutøvere og kontrollgruppen. Dette strider imot tidligere funn og kan svekke validiteten av resultatene i denne studien. Det er behov for ytterligere forskning for å bedømme og kvantifisere betydningen av parasymptisk aktivitet relatert til BHR hos idrettsutøvere.

7. Referanser

- Achten, J., & Jeukendrup, A. E. (2003). Heart rate monitoring: applications and limitations. *Sports medicine* , 33 (7), 517-538.
- Anderson, S. A. (1984). Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma. *Journal of clinical allergy and clinical immunology* , 73 (5), 660-665.
- Anderson, S. A., Daviskas, E., & Smith, C. M. (1989). Exercise-Induced Asthma: A Difference in Opinion Regarding the Stimulus. *Allergy Proceedings: the Official Journal of Regional and state allergy societies* , 10 (3), 215-226.
- Anderson, S. D., & Daviskas, E. (2000). The mechanism of exercise-induced asthma is . . . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , 106 (3), 453-459.
- Aretaeus, o. C. (1856). *The Extant Works of Aretaeus, the Cappadocian*. (A. Francis, Red.) London: Sydenham Society.
- Arújo, C. G., Ricardo, D. R., & Almeida, M. B. (2003). Intra and interdays reliability of the 4-second exercise test. *The Revista Brasileira de Medicina do Esporte* , 9 (5), 299-303.
- Arújo, C. S., Nobrega, A. C., & Castro, C. L. (1989). Vagal activity: effect of age, sex and physical activity pattern. *Brazilian of medical and biological research* , 22 (7), 909-911.
- Arújo, C. S., Nobrega, A. C., & Castro, C. L. (1992). Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clinical autonomic research* , 2 (1), 35-40.
- American heart association. (1996). Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation* , 93 (5), 1043-1065.
- Aubert, A. E., Beckers, F., & Ramaekers, D. (2001). Short-term heart rate variability in young athletes. *Journal of cardiology* , 37 (1), 85-88.

Barnes, P. J. (1987). Cholinergic control of airway smooth muscle. *The american of review of respiratory diseases* , 136 (4 Pt 2), 42-45.

Balzano, G., Carri, D. I., Gallo, C., Cocco, G., & Melillo, G. (1989). Intrasubject between-day variability of PD20 metacholine assessed by the dosimeter inhalation test. *Chest* , 95 (6), 1239-1243.

Barnes, P. J., & Belvisi, M. G. (1993). Nitric oxide and lung disease. *Thorax* , 48 (10), 1034-1043.

Bonsignore, M. R., Morici, G., Riccobono, L., Insalaco, G., Bonanno, A., Profita, M., et al. (2001). Airway inflammation in nonasthmatic amateur runners. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology.* , 281 (3), 668-676.

Borut, T. C., Tashkin, D. P., Fischer, T. J., Katz, R., Rachelefsky, G., Siegel, S. C., et al. (1977). Comparison of aerosolized atropine sulfate and SCH 1000 on exercise-induced bronchospasm in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , 60 (2), 127-133.

Bougault, V., & Boulet, L. P. (2012). Is there a potential link between indoor chlorinated pool environment and airway remodeling/inflammation in swimmers?. *Expert review of respiratory medicine* , 60 (5), 469-471.

Bougault, V., Loubaki, L., Joubert, P., Turmel, J., Couture, C., Laviolette, M., et al. (2012). Airway remodeling and inflammation in competitive swimmers training in indoor chlorinated swimming pools. *Journal of allergy and clinical immunology* , 129 (2), 351-358.

Bougault, V., Turmel, J., & Boulet, L. P. (2010). Bronchial Challenges and Respiratory Symptoms in Elite Swimmers and Winter Sport Athletes. *Chest journal* , 138 (2), 31-37.

Bougault, V., Turmel, J., & Boulet, L. P. (2011). Airway hyperresponsiveness in elite swimmers: Is it a transient phenomenon? *The journal of allergy and clinical immunology* , 127 (4), 892-898.

Bougault, V., Turmel, J., St-Laurent, J., Bertrand, M., & Boulet, L. P. (2009). Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes. *European respiratory journal* , 33 (4), 740-746.

Carlsen, K. C., Håland, G., Devulapalli, C. S., Munthe-Kaas, M., Pettersen, M., Granum, B., et al. (2006). Asthma in every fifth child in Oslo, Norway: a 10-year follow up of a birth cohort study. *Allergy* , 61 (4), 454-460.

Carlsen, K. H. (2012a). Hvorfor utvikler idrettsutøvere så ofte astma? *Allergi i Praksis* , 2, 6-12.

Carlsen, K. H. (2012b). Sports in extreme conditions: The impact of exercise in cold temperatures on asthma and bronchial hyper-responsiveness in athletes. *British journal of sports and medicine* , 46 (11), 796-799.

Carlsen, K. H., Anderson, S. D., Bjermer, L., Bonini, S., Brusasco, V., Canonica, W., et al. (2008). Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy* , 63 (4), 387-403.

Carlsen, K. H., Anderson, S. D., Bjermer, L., Bonini, S., Brusasco, V., Canonica, W., et al. (2008). Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy* , 63 (4), 387-403.

Carlsen, K. H., Engh, G., Mørk, M., & Schrøder, E. (1998). Cold air inhalation and exercise-induced bronchoconstriction in relationship to metacholine bronchial responsiveness: different patterns in asthmatic children and children with other chronic lung diseases. *Respiratory medicine* , 92 (2), 302-315.

Carlsen, K. H., Hem, E., & Stensrud, T. (2011). Asthma in adolescent athletes. *British journal of sports medicine* , 45 (16), 1266-1271.

- Csoma, Z., Huzár, É., Vizi, É., Vass, G., Szabó, Z., Herjavec, I., et al. (2005). Adenosine level in exhaled breath increases during exercise-induced bronchoconstriction. *The european respiratory journal* , 25 (5), 873-878.
- Davis, M., McKiernan, B., McCullough, S., Nelson, S., Mandsager, R., Willard, M., et al. (2002). Racing Alaskan Sled Dogs as a Model of “Ski Asthma”. *American Journal of Respiratory and Critical Care* , 166 (6), 878-882.
- Deal, E. C., Wasserman, S. I., Soter, N. A., Ingram, R. H., & McFadden, E. R. (1980). Evaluation of Role Played by Mediators of Immediate Hypersensitivity in Exercise-induced Asthma. *The journal of clinical investigation* , 65 (3), 659-665.
- Deal, E., McFadden, E., Ingram, R., & Jaeger, J. (1979b). Hypernea and heat flux: initial reaction sequence in exercise-induced asthma. *Journal of applied physiology: respiratory, enviromental and exercise physiology* , 46 (3), 476-483.
- Deal, E., McFadden, E., Ingram, R., Strauss, R., & Jaeger, J. J. (1979a). Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma. *Journal of applied physiology: respiratory, enviromental and exercise physiology* , 46 (3), 467-475.
- DeMeersman, R. E. (1992). Respiratory sinus arrhythmia alteration following training in endurance athletes. *European journal of applied physiology and occupational physiology* , 64 (5), 434-436.
- Diamond, J. M. (1979). Osmotic water flow in leaky epithelia. *The journal of membrane biology* , 51 (3-4), 195-216.
- Diaz, M. M., Bocanegra, O. L., Teixeira, R. R., Soares, S. S., & Espindola, F. S. (2013). Salivary Nitric Oxide and Alpha-Amylase as Indexes of Training Intensity and Load. *International journal of sports medicine* , 34 (1), 8-13.
- Dickinson, J. W., Whyte, G. P., McKonnell, A. K., & Harries, M. G. (2006). Screening elite winter athletes for exercise induced asthma: a comparison of three challenge methods. *British journal of sports medicine* , 40 (2), 179-182.

Dishman, R. K., Nakamura, Y., Garcia, M. E., Thompson, R. W., Dunn, A. L., & Blair, S. N. (2000). Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *International journal of psychophysiology* , 37 (2), 121-133.

Drobnic, F., Freixa, A., Casan, P., Sanchis, J., & Guardino, X. (1996). Assessment of chlorine exposure in swimmers during training. *Medicine and science in sports and exercise* , 28 (2), 271-274.

Eppinger, H., & Hess, L. (1915). *Vagatonia: a clinical study in vegetative neurology*. (W. M. Krauss, & S. E. Jelliffe, Overs.) New York, USA: The Nervous and Mental Disease Publishing Company.

Eschenbacher, W. L., & Sheppard, D. (1985). Respiratory heat loss is not the sole stimulus for bronchoconstriction induced by isocapnic hypernea with dry air. *The american review of respiratory disease* , 131 (6), 894-901.

Eveloff, J., & Warnock, D. (1987). Activation of ion transport systems during cell volume regulation. *American journal of physiology – Renal physiology* , 252 (1), f1-f10.

Filipe, J. C., Falcão-Reis, F., Castro-Correia, J., & Barros, H. (2003). Assessment of autonomic function in high level athletes by pupillometry. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* , 104 (1), 66-72.

Finnerty, J. P., & Holgate, S. T. (1993). The contribution of histamine release and vagal reflexes, alone and in combination, to exercise-induced asthma. *European respiratory journal* , 6 (8), 1132-1137.

Fitch, K. D. (2012). An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes. *British Journal of Sports Medicine* , 46 (6), 413-416.

Fitch, K. D., & Morton, A. R. (1971). Specificity of Exercise in Exercise-induced Asthma. *British Medical Journal* , 4, 577-581.

Fitch, K. D., Sue-Chu, M., Anderson, S. D., Boulet, L. P., Hancox, R. J., McKenzie, D. C., et al. (2008). Asthma and the elite athlete: Summary of the International Olympic Committee's Consensus Conference, Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *The journal of allergy and clinical immunology* , 122 (2), 254-260.

Freed, A. N. (1995). Models and mechanisms of exercise-induced asthma. *European respiratory journal* , 8 (10), 1770-1785.

Freishtat, R., Watson, A., Beton, A., Iqbal, S., Pillai, D., Rose, M., et al. (2011). Asthmatic Airway Epithelium Is Intrinsically Inflammatory and Mitotically Dyssynchronous. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* , 44 (6), 863-869.

Gilbert, I., & McFadden, E. J. (1992). Airway cooling and rewarming: The second reaction sequence in exercise-induced asthma. *The journal of clinical investigation* , 90 (3), 699-704.

Gilbert, I., Fouke, J., & McFadden, E. (1987). Heat and water flux in the intrathoracic airways and exercise induced asthma. *Journal of applied physiology* , 63 (4), 1681-1691.

Gilbert, I., Fouke, J., & McFadden, E. (1988). Intra-airway thermodynamics during exercise and hyperventilation in asthmatics. *Journal of applied physiology* , 64 (5), 2167-2174.

Global Initiative for Asthma. (2012). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, Vancouver. Hentet fra:
http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014.pdf

Goldsmith, R. L., Bigger, T., Steinman, R. C., & Fleiss, J. L. (1992). Comparison of 24Hour Parasympathetic Activity in Endurance- Trained and Untrained Young Men. *Journal of the american college of cardiology* , 20 (3), 552-558.

Haahtela, T., Malmberg, P., & Moreira, A. (2008). Mechanisms of asthma in Olympic athletes – practical implications. *Allergy* , 63 (6), 685-694.

Hahn, A., Anderson, S. D., Morton, A. R., Black, J. L., & Fitch, K. D. (1984). A reinterpretation of the effect of temperature and water content of the inspired air in exercise-induced asthma. *The american review of respiratory disease* , 130 (4), 575-579.

Hahn, H. L. (1986). Role of the parasympathetic nervous system and of cholinergic mechanisms in bronchial hyperreactivity. *Bulletin européen de physiopathologie respiratoire* , 22 (7), 112-142.

Hahn, H. L., Wilson, A. G., Graf, P. D., Fischer, S. P., & Nadal, J. A. (1978). Interaction between serotonin and efferent vagus nerves in dog lungs. *journal of applied physiology: respiratory, enviromental and exercise physiology* , 44 (2), 144-149.

Hallstrand, T. S., & Henderson, W. R. (2010). An update on the role of leukotrienes in asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* , 10 (1), 60-66.

Hallstrand, T. S., Moody, M. W., Wurfel, M. M., Schwartz, L. B., Henderson, W. R., & Aitken, M. L. (2005). Inflammatory Basis of Exercise-induced Bronchoconstriction. *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE* , 172 (6), 679-686.

Hallstrand, T., & Henderson, W. (2000). Role of leukotrienes in exercise-induced bronchoconstriction. *Current allergy and asthma reports* , 9 (1), 18-25.

Hashimoto, A., Maeda, H., & Yokoyama, M. (1996). Augmentation of parasympathetic nerve function in patients with extrinsic bronchial asthma--evaluation by coefficient of variance of R-R interval with modified long-term ECG monitoring system. *The kobe journal of medical sciences* , 42 (6), 347-359.

Hedelin, R., Bjerle, P., & Henriksson-Larsén, K. (2001). Heart rate variability in athletes: relationship with central and peripheral performance. *Medicine and science in sports and exercise* , 33 (8), 1394-1398.

Heir, T. (1994). Longitudinal variations in bronchial responsiveness in cross-country skiers and control subjects. *Scandinavian journal of medicine and science in sports* , 4 (2), 143-139.

Heir, T., & Larsen, S. (1995). The influence of training intensity, airway infections and environmental conditions on seasonal variations in bronchial responsiveness in cross-country skiers. *Scandinavian journal of medicine and science in sports* , 5 (3), 152-159.

Helenius, I. J., Tikkanen, H. O., Sarna, S., & Haahtela, T. (1998). Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: Atopy and sport event as risk factors. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , 101 (5), 646-652.

Helenius, I., Ryttilä, P., Sarna, S., Lumme, A., Helenius, M., Remes, V., et al. (2002). Effect of continuing or finishing high-level sports on airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and asthma: A 5-year prospective follow-up study of 42 highly trained swimmers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , 109 (6), 962-968.

Hoffert, J. D., Leitch, V., Agre, P., & King, L. S. (1999). Hypertonic Induction of Aquaporin-5 Expression through an ERK-dependent Pathway. *The journal of biological chemistry* , 275 (12), 9070-9077.

Holtzman, M. J., Sheller, J. R., Dimeo, M., Nadal, J. A., & Boushey, H. A. (1980). Effect of ganglionic blockade on bronchial reactivity in atopic subjects. *The american review of respiratory disease* , 122 (1), 17-25.

Holzer, K., Anderson, S. D., & Douglass, J. (2002). Exercise in elite summer athletes: Challenges for diagnosis. *Journal of allergy and clinical immunology* , 110 (3), 374-380.

Horváth, I., Argay, K., Herjavec, I., & Kollai, M. (1995). Relation between bronchial and cardiac vagal tone in healthy humans. *Chest* , 108 (3), 701-705.

Hull, J. H., Ansley, L., Garrod, R., & Dickinson, J. W. (2007). Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes—Should We Screen? *Medicine and science in sports and exercise* , 39 (2), 2117-2124.

Jacoby, D. B., Costello, R. M., & Fryer, A. D. (2001). Molecular mechanisms in allergy and clinical immunology. *journal of allergy and clinical immunology* , 107 (2), 211-218.

Jaeger, J., Deal, E. J., Robert, D., Ingram, R. J., & McFadden, E. J. (1980). Cold air inhalation and esophageal temperature in exercising humans. *Medicine and science in sports and exercise* , 12 (5), 365-369.

Jatakanon, A., Lim, S., Kharitonov, S. A., Chung, K. F., & Barnes, P. J. (1998). Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* , 53 (2), 91-95.

Jones, R. S., Buston, M. H., & Wharton, M. J. (1962). The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma. *British journal of diseases of the chest* , 56 (2), 78-86.

Jones, R., Wharton, M., & Buston, M. (1963). The place of physical exercise and bronchodilator drugs in the assessment of the asthmatic child. *Archives of disease in childhood* , 38 (202), 539-545.

Kallenbach, J. M., Webster, T., Dowdeswell, R., Reinach, S. G., Millar, R. N., & Zwi, S. (1985). Reflex heart rate control in asthma. Evidence of parasympathetic overactivity. *Chest* , 87 (5), 644-648.

Kaltsatou, A., Kouidi, E., Fotiou, D., & Deligiannis, P. (2011). The use of pupillometry in the assessment of cardiac autonomic function in elite different type trained athletes. *European journal of applied physiology* , 111 (9), 2079-2087.

Kharitonov, S. A., & Barnes, P. J. (2006). Exhaled biomarkers. *Chest* , 130 (5), 1541-1546.

Kharitonov, S. A., Yates, D., Robbins, R. A., Logan-Sinclair, R., Shinebourne, E. A., & Barnes, P. J. (1994). Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* , 343 (8890), 133-135.

Kippelen, P., Caillaud, C., Robert, E., Masmoudi, K., & Préfaut, C. (2002). Exhaled nitric oxide level during and after heavy exercise in athletes with exercise-induced hypoxemia. *The european journal of physiology* , 444 (3), 397-404.

Knöpfli, B. H., & Bar-Or, O. (1999). Vagal activity and airway response to ipratropium bromide before and after exercise in ambient and cold conditions in healthy cross-country runners. *Clinical journal of sports medicine* , 9 (3), 170-176.

Knöpfli, B. H., Bar-Or, O., & Araújo, C. G. (2005). Effect of Ipratropium Bromide on EIB in Children Depends on Vagal Activity. *Medicine and science in sports and exercise* , 37 (3), 354-359.

Koskela, H. O. (2007). Cold air-provoked respiratory symptoms: the mechanisms and management. *International journal of circumpolar health* , 66 (2), 91-100.

Laitinen, L. A., & Laitinen, A. (1987). Innervation of airway smooth muscle. *The american review of respiratory diseases* , 136 (4 pt 2), 38-42.

Langdeau, J. B., & Boulet, L. P. (2001). Prevalence and Mechanisms of Development of Asthma and Airway Hyperresponsiveness in Athletes. *Sports medicine* , 31 (8), 601-616.

Langdeau, J. B., Turcotte, H., Bowie, D. M., Jobin, J., Desgagné, P., & Boulet, L. P. (2000a). Airway hyperresponsiveness in elite athletes. *American journal of respiratory and critical care medicine* , 161 (5), 1479-1484.

Langdeau, J. B., Turcotte, H., Desgagné, P., Jobin, J., & Boulet, L. P. (2000b). Influence of sympatho-vagal balance on airway responsiveness in athletes. *European journal of applied physiology* , 83 (4-5), 370-375.

Larsson, K., Olsén, P., Larsson, L., Malmberg, P., Rydström, P. O., & Ulriksen, H. (1993). High prevalence of asthma in cross country skiers. *British medical journal* , 307 (6915), 1326-1329.

Lauer, T., Preik, M., Rassaf, T., Strauer, B. E., Deussen, A., & Feelisch, M. (2001). Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* , 98 (22), 12814-12819.

Ma, T., Song, Y., Gillespie, A., Carlson, E. J., Epstein, C. J., & Verkman, A. S. (1999). Defective secretion of saliva in transgenic mice lacking aquaporin-5 water channels. *The journal of biological chemistry* , 274 (29), 20071-20074.

McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2007). *Exercise physiology: Energy, nutrition and human performance* (Vol. 6). Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins.

McFadden, E., Lenner, A., & Strohl, K. (1986). Postexertional Airway Rewarming and Thermally Induced Asthma New Insights into Pathophysiology and Possible Pathogenesis. *The journal of clinical investigation* , 78 (1), 18-25.

Moreira, A., Delgado, L., & Carlsen, K. (2011). Exercise-induced asthma: why is it so frequent in Olympic athletes? *Expert review of respiratory medicine* , 5 (1), 1-3.

Nastasi, K. J., Heinly, T. L., & Blaiss, M. S. (1995). Exercise-Induced Asthma and the Athlete. *Journal of asthma* , 32 (4), 249-257.

Nesjum, L. N., Kwon, T. H., Jensen, U. B., Fumagalli, O., Frøkiaer, J., Krane, C. M., et al. (2002). Functional requirement of aquaporin-5 in plasma membranes of sweat glands. *proceedings of the national academy of sciences of the united states of america* , 99 (1), 511-516.

Nielsen, S., King, L. S., Christensen, B. M., & Agre, P. (1997). Aquaporins in complex tissues. II. Subcellular distribution in respiratory and glandular tissues of rat. *The american journal of physiology* , 273 (5(pt-1)), 1549-1561.

Norrman, E., Plasche, P., Björnsson, E., Rosenhall, L., Lundbäck, B., Jansson, C., et al., (1998). Prevalence of bronchial hyper-responsiveness in the southern, central and northern parts of Sweden. *Respiratory medicine* , 92 (3), 480-487.

- O'Brien, I. D., O'Hare, P., & Corral, R. M. (1986). Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *British heart journal* , 55 (4), 348-354.
- O'Sullivan, S., Roquet, A., Dahlén, B., Larsen, F., Eklund, A., Kumlin, M., et al. (1998). Evidence for mast cell activation during exercise-induced bronchoconstriction. *The european respiratory journal* , 12 (2), 345-350.
- Olivieri, M., Talamini, G., Corradi, M., Perbellini, L., Mutti, A., Tantucci, C., et al. (2006). Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study. *Respiratory research* , 7 (94), 1-6.
- Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., Pizzinelli, P., et al. (1986). Power Spectral Analysis of Heart Rate and Arterial Pressure Variabilities as a Marker of Sympatho-Vagal Interaction in Man and Conscious Dog. *Circulation research* , 59 (2), 178-193.
- Park, C., Stafford, C., & Lockette, W. (2008). Exercise-Induced Asthma May Be Associated With Diminished Sweat Secretion Rates in Humans. *Chest* , 134 (3), 552-558.
- Pichon, A., De Bisschop, C., Diaz, V., & Denjean, A. (2005). Parasympathetic airway response and heart rate variability before at the end of metacholine challenge. *Chest* , 127 (1), 23-29.
- Pomeranz, B., Macaulay, R. B., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., et al. (1985). Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *American journal of physiology* , 248 (1 pt 2), 151-153.
- Quanjer, P. H., Tammeling, G. J., Cotes, J. E., Pederson, O. F., Peslin, R., & Yernault, J. C. (1993). Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *The european respiratory journal. Supplement* , 16, 5-40.

Raczack, G., Danitowicz-Szymanowicz, L., Kobuszewska-Chwirot, M., Ratkowski, W., Figura-Chmielewska, M., & Szwoch, M. (2006). Long-term exercise training improves autonomic nervous system profile in professional runners. *Kardiologia polska* , 64 (2), 135-140.

Reddel, H. K., Taylor, D. R., Bateman, E. D., Boulet, L.-P., Boushey, H. A., Busse, W. W., et al. (2009). An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations. *American journal of respiratory and critical care medicine* , 180 (1), 59-99.

Reid, D. W., Johns, D. P., Feltis, B., Ward, C., & Walthers, E. H. (2003). Exhaled nitric oxide continues to reflect airway hyperresponsiveness and disease activity in inhaled corticosteroid-treated adult asthmatic patients. *Respirology* , 8 (4), 479-486.

Ricciardolo, F. L. (2003). Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax* , 58 (2), 175-182.

Rimoldi, O., Pierini, S., Ferrari, A., Cerutti, S., Pagani, M., & Malliani, A. (1990). Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *American journal of physiology* , 258 (4 pt 2), 967-976.

Rundell, K. W., Anderson, S. D., Spiering, B. A., & Judelson, D. A. (2004). Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. *Chest* , 125 (3), 909-915 .

Rundell, K. W., Mayers, J. I., Wilber, R. L., Szmedra, L., & Schmitz, H. R. (2001). Self-reported symptoms and exercise- induced asthma in the elite athlete. *Medicine and science in sports and exercise* , 33 (2), 208-213.

Saul, J. P. (1990). Beat-to-Beat Variations of Heart Rate Reflect Modulation of Cardiac Autonomic Outflow. *News in physiological science* , 5 (1), 32-37.

Schoeffel, R. E., Anderson, S. D., & Altounyan, R. E. (1981). Bronchial hyperreactivity in response to inhalation of ultrasonically nebulised solutions of distilled water and saline. *British medical journal* , 283 (6302), 1285-1287.

Schäfer, A., & Vagedes, J. (1996). How accurate is pulse rate variability as an estimate of heart rate variability? A review on studies comparing photoplethysmographic technology with an electrocardiogram. *International Journal of Cardiology* , 93 (5), 1043-1065.

Shin, K., Minamitani, H., Onishi, S., Yamazaki, H., & Lee, M. (1997). Autonomic differences between athletes and nonathletes: spectral analysis approach. *Medicine & Science in Sports & Exercise* , 22 (11), 1482-1490.

Simonsson, B., Jacobs, F., & Nadel, J. (1967). Role of the autonomic nervous system and the cough reflex in the increased responsiveness of airways in patients with obstructive airway disease. *The journal of clinical investigation* , 64 (11), 1812-1817.

American Thoracic Society (2000). Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing—1999. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161 (1).

Song, Y., & Verkman, A. S. (2001). Aquaporin-5 Dependent Fluid Secretion in Airway Submucosal Glands. *The journal of biological chemistry* , 276 (44), 41288-41292.

Stadelmann, K., Stensrud, T., & Carlsen, K. H. (2011). Respiratory Symptoms and Bronchial Responsiveness in Competitive Swimmers. *Medicine and science in sports and exercise* , 43 (3), 375-381.

Stensrud, T. (2012). Diagnostisering av astma hos idrettsutøvere. *Allergi i praksis* , 2, 14-20.

Stensrud, T., Berntsen, S., & Carlsen, K. H. (2006). Humidity influences exercise capacity in subjects with exercise-induced bronchoconstriction (EIB). *Respiratory medicine* , 100 (9), 1633-1641.

Stensrud, T., Berntsen, S., & Carlsen, K. H. (2007). Exercise capacity and exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in a cold environment. *Respiratory medicine* , 101 (7), 1529-1536.

- Sue-Chu, M. (2012). Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure. *British journal of sports medicine* , 46 (6), 397-401.
- Sue-Chu, M., Brannan, J. D., Anderson, S. D., Chew, N., & Bjermer, L. (2010). Airway hyperresponsiveness to methacholine, adenosine 5-monophosphate, mannitol, eucapnic voluntary hyperpnoea and field exercise challenge in elite cross-country skiers. *British journal of sports medicine* , 44 (11), 827-832.
- Sue-Chu, M., Karjalainen E, M., Altraja, A., Laitinen, A., Laitinen, L., Naess, A., et al. (1998). Lymphoid Aggregates in Endobronchial Biopsies from Young Elite Cross-country Skiers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* , 158 (2), 597-601.
- Tossa, P., Paris, C., Zmirou-Navier, D., Demange, V., Acouetey, D., Michaely, J., et al. (2010). Increase in Exhaled Nitric Oxide Is Associated with Bronchial Hyperresponsiveness among Apprentices. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* , 182 (6), 738-744.
- Tulppo, M. P., Mäkikallio, T. H., Seppänen, T., Airaksinen, J. K., & Huikuri, H. V. (1998). Heart rate dynamics during accentuated sympathovagal interaction. *The American journal of physiology* , 274 (3 pt 2), 810-816.
- Urstad, K. J., Storck, N., Bouvier, F., Ericson, M., Lindblad, L. E., & Urstad, J. E. (1997). Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiologica Scandinavica* , 160 (3), 235-241.
- Uusitalo, A. L., Tahvanainen, K. U., Uusitalo, A. J., & Rusko, H. K. (1996). Non-invasive evaluation of sympathovagal balance in athletes by time and frequency domain analyses of heart rate and blood pressure variability. *Clinical physiology* , 16 (6), 575-588.
- Vanderlei, L. C., Silva, R. A., Pastre, C. M., Azevedo, F. M., & Godoy, M. F. (2008). Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. *Brazilian Journal Of Medical and Biological Research* , 41 (10), 854-859.

Verges, S., Tonini, J., Flore, P., Favre-Juvin, A., Lévy, P., & Wuyam, B. (2006). Exhaled nitric oxide in single and repetitive prolonged exercise. *Journal of sports sciences* , 24 (11), 1157-1163.

Voutilainen, M., Malmberg, L. P., Vasankari, T., & Haahtela, T. (2013). Exhaled nitric oxide indicates poorly athlete's asthma. 7 (4), 347-353.

Weiler, J. M., & Ryan, E. J. (2000). Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1998 Olympic Winter Games. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* , 106 (2), 267-271.

Zeitoun, M., Wilk, B., Matsuzaka, A., Knöpfli, B. H., Wilson, B. A., & Bar-Or, O. (2004). Facial Cooling Enhances Exercise-Induced Bronchoconstriction in Asthmatic Children. *Medicine and science in sports and exercise* , 36 (5), 767-771.

Vedlegg

Godkjenning fra REK, s. 63.

Informasjonsskriv til forsøkspersoner, s. 65.

Samtykke, s. 70.

Region: REK sør-øst	Saksbehandler: Tor Even Svanes	Telefon: 22845521	Vår dato: 07.03.2013	Vår referanse: 2013/167/REK sør-øst C
			Deres dato: 22.01.2013	Deres referanse:

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Kai-Håkon Carlsen
Oslo Universitetssykehus

2013/167 Er toppidrett skadelig for luftvegene?

Forskningsansvarlig: Oslo Universitetssykehus
Prosjektleder: Kai-Håkon Carlsen

Vi viser til søknad om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst) i møtet 14.02.2013. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven (hfl.) § 10, jf. forskningsetikklovens § 4.

Prosjektomtale

Forekomst av astma og bronkial hyperreaktivitet (BHR) er svært høy i kondisjonsidrett, særlig vinteridrett (langrenn, skiskyting) og svømming (>50% på landslagsnivå). Årsaken er ukjent. Hensikten med studien er å klarlegge mekanismer for bedret forståelse som kan forebygge astma. Det vil være en case-kontroll studie der 30 toppidrettsutøvere med astma, 30 uten astma og 30 friske kontroller, i alderen 16-40 år, skal inkluderes. Man vil registrere lungefunksjon, BHR (metakolinprovokasjon) luftvegs-inflammasjon og -epitelskade (indusert sputum, ekshalert pustekondensat), prikktest, parasympatisk aktivitet (pupillometri og variasjon i cardialaktivitet) spyttkortisol, xenobioticaeksposering. Deretter skal man analysere sammenheng mellom faktorer og utvikling av astma og BHR. Studien er samtykkebasert, og det vil opprettes en spesifikk forskningsbiobank.

Vurdering

Komiteen har ingen innvendinger til designet i studien.

Forskningsbiobank

Det søkes om å opprette en spesifikk forskningsbiobank med navn Er toppidrett skadelig for luftvegene? i prosjektet.

Ansvarshavende for forskningsbiobanken er Wenche Reed. Forskningsansvarlig er Oslo Universitetssykehus.

Biobanken vil bestå av blodprøver, urinprøver, spyttprøver, indusert sputum og luftveiskondensat.

Biobanken planlegges å vare til 2028. Deretter skal materialet behandles i henhold til helseforskningslovens § 30.

Biologisk materiale vil potensielt utføres til utlandet i henhold til helseforskningslovens § 37. Deltakerne er orientert om dette i informasjonsskriv.

Informasjonsskriv og samtykkeerklæring

Informasjonsskrivet er sterkt preget av fagterminologi og medisinske begreper. Skrivet er dessuten langt. Begge deler gjør informasjonen til deltakerne mindre tilgjengelig enn den hadde trengt å være. Det bes om at prosjektleder gjennomgår skrivet med tanke på å gjøre det mer allmenngyldig.

Det bes videre om at selve samtykkeerklæringen flyttes til etter kapittel A og B av skrivet. Samtykkeerklæringen skal komme etter at all relevant informasjon er gitt.

Endelig bes det om at det anføres at REK sør-øst har godkjent studien. I det foreliggende skrivet står det at REK har vurdert studien og ikke har innvendinger.

Ut fra dette setter komiteen følgende vilkår for prosjektet:

1. Informasjonsskriv skal revideres i tråd med det ovennevnte, og sendes komiteen til orientering.

Vedtak

Prosjektet godkjennes under forutsetning av at ovennevnte vilkår oppfylles, jf. helseforskningslovens §§ 9 og 33.

I tillegg til vilkår som fremgår av dette vedtaket, er tillatelsen gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknaden og protokollen, og de bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrifter.

Tillatelsen gjelder til 31.12.2018. Av dokumentasjons- og oppfølgingshensyn skal opplysningene likevel bevares inntil 31.12.2023. Opplysningene skal lagres avidentifisert, dvs. atskilt i en nøkkel- og en opplysningsfil. Opplysningene skal deretter slettes eller anonymiseres, senest innen et halvt år fra denne dato.

Komiteens avgjørelse var enstemmig.

Sluttmelding og søknad om prosjektendring

Prosjektleder skal sende sluttmelding til REK sør-øst på eget skjema senest 15.08.2016, jf. hfl.

12. Prosjektleder skal sende søknad om prosjektendring til REK sør-øst dersom det skal gjøres vesentlige endringer i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, jf. hfl. § 11.

Klageadgang

Du kan klage på komiteens vedtak, jf. forvaltningslovens § 28 flg. Klagen sendes til REK sør-øst.

Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom vedtaket opprettholdes av REK sør-øst, sendes klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag for endelig vurdering.

Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og Helsedirektoratets veileder for Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter innenfor helse og omsorgssektoren.

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn med korrekt skjema via vår saksportal:

<http://helseforskning.etikkom.no>. Dersom det ikke finnes passende skjema kan henvendelsen rettes på e-post til: post@helseforskning.etikkom.no.

Med vennlig hilsen

Arvid Heiberg
prof. dr.med
leder REK sør-øst C

Tor Even Svanes
seniorrådgiver

Forespørsel om å delta i en forskningsstudie: «Er utholdenhetsidrett skadelig for luftveiene?»

Bakgrunn og hensikt

Forekomsten av astma er høyere blant idrettsutøvere enn hos personer som ikke driver idrett, spesielt blant utøvere innen utholdenhetsidretter som utføres i kulde eller i svømmehaller. Vi vet lite om årsakene til dette. Hensikten med studien er derfor å undersøke om systematisk utholdenhets trening kan føre til skader på luftveiene som over tid kan lede til astma. Vi vil spesielt undersøke sammenheng mellom høyintensiv trening og betennelsesprosesser i luftveiene, på nervesystemene i luftveiene og lungefunksjonen.

Du blir forespurt om å delta fordi du er:

- **idrettsutøver innen utholdenhetsidrett med astma**
- **idrettsutøver innen utholdenhetsidrett uten astma**
- **er frisk og ikke driver konkurransetidrett (kontrollgruppe)**

Vi søker kvinner og menn i alderen 16-35 år. Idrettsutøvere må konkurrere på et høyt nasjonalt eller internasjonalt nivå og trene mer en 10 timer per uke. Kontrollgruppen kan ikke drive konkurransetidrett og må trene mindre enn 5 timer per uke.

Hva innebærer studien?

Som forsøksperson vil du bli innkalt til to undersøkelser i løpet av tre uker på Norges idrettshøgskole i Oslo. Hver undersøkelse vil vare ca. 2 timer og må foregå på separate dager med minst 24 timer mellom.

Det vil bli utført medisinske undersøkelser inkludert lungefunksjonsundersøkelser, allergitest, måling av ulike betennelsesmarkører i kondensat fra utpust og oppsamlet sputum (slim) fra lungene. Vil også måle pupillenes reaksjon på lys og reaktivitet i luftveiene. Du vil utføre en 4-sekunders sykkeltest og fylle ut et spørreskjema relatert til astma, allergi, fysisk aktivitet og idrett. Vi vil også gjennomføre et kort intervju med spørsmål om sykehistorie og medisinbruk. På dag 2 må du ta med en morgenurinprøve og en spyttprøve som du tar hjemme om morgenen, og vi vil ta en blodprøve. Undersøkelsene vil bli gjort av doktorgradsstipendiat Julie Stang i samarbeid med lege. Se **Kapittel A** for detaljert beskrivelse av undersøkelsene.

Mulige fordeler og ulemper

Det foreligger ingen umiddelbare fordeler for deg ved å delta, men du vil få en grundig lungefysiologisk undersøkelse og en allergi test. Målingene som utføres er ufarlige og medfører ingen spesiell risiko. Oppsamling av sputum kan være ubehagelig og medfører at du hoster opp slim. Målingen av luftveienes ømfintlighet kan føre til kortvarig og forbigående tung pust som vil reverseres med astmamedisin etter testen.

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Noen av prøvesvarene, som allergitesten og lungefunksjon, formidles direkte til deg på undersøkelsesdagen. Andre undersøkelser vil du ikke få svar på, fordi de vil bli analysert på laboratorier med høy vitenskapelig kompetanse i Norge, Europa, USA eller andre land i henhold til det mest velegnede laboratoriet for den angjeldende analyse. Disse inngår i forskning og har usikker klinisk betydning for enkeltindivider. Informasjonen som registreres om deg er anonym og vil kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien.

Frivillig deltakelse

Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Det er frivillig å delta i studien og du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien.

Prosjektadministrasjon

Studien foregår i regi av Oslo Universitetssykehus i samarbeid med idrettsmedisinsk seksjon på Norges idrettshøgskole. Ansvarlig for prosjektet er professor Kai-Håkon Carlsen ved Universitetet i Oslo, Oslo Universitetssykehus og Norges idrettshøgskole.

Ytterligere informasjon om biobank, personvern og dine rettigheter finnes i Kapittel B**Har du spørsmål?**

Kontaktpersoner:

Julie Stang, tlf: 23 26 24 01/98 41 14 40 eller epost: julie.stang@nih.no

Kai-Håkon Carlsen, tlf: 22 13 65 22 / 92 01 70 26 eller epost: k.h.carlsen@medisin.uio.no

Kapittel A: Utdypende forklaring for hva studien innebærer

Hvis du sier ja til å delta i studien, vil du få følgende informasjon fra oss:

- Brev om oppmøte og informasjon om undersøkelsene.
- På første undersøkelsesdag vil du få med deg 2 prøveglass hjem for å samle morgenurin og for spyttprøven. Dette tar du med til dag 2.
- Etter dag 2 vil du få et kort sammendrag av hva slags undersøkelse du har gjennomført og resultatene av disse undersøkelsene fra lege.

Undersøkelsene:

Når du kommer til undersøkelse kan du ikke ha vært syk de siste 3 ukene på forhånd (forkjølet, influensa, infeksjon el.). Dersom du er syk må vi utsette undersøkelsen til det har gått 3 uker.

Du kan ikke være under påvirkning av luftveisutvidende medikamenter eller allergimedisiner. Dette betyr at følgende medikamenter skal ikke inntas:

Samme dag	Inhalasjonspreparater av kortison: Pulmicort®, Flutide®, Aerobec®, Becotide®, Alvesco®, Astmanex®
8 timer før undersøkelse	Ventoline®, Salbuvent®, Inspiryl®, Bricanyl®, Airomir® og Lomudal til inhalasjon
12 timer før undersøkelse	Atrovent® til inhalasjon
24 timer før undersøkelse	Dymista®
3 døgn før undersøkelse	Serevent®, Seretide®, Oxis®, Symbicort®, Singulair®, Flutiform® og Teophylline preparater (TheoDur®, Nuelin deport®)
7 døgn før undersøkelse	Antihistaminer: Phenamin®, Aereus®, Zyrtec®, Cetirizine®, Reactine®, Xyzal®, Clarityn®, Versal®, Loratadine®, Kestine®, Telfast®, Vallergan®

Oversikt over testdagene:

Dag 1. Ca 2 timer 1. Ekshalert NO 2. Lungefunksjon 3. Allergitest 4. Intervju med spørreskjema 5. Pupillometri og 4 sek. sykkeltest 6. Blodprøve 7. Kondensat fra utpust (EBC) 8. Metakolin inhalasjonstest	Min. 24 timer	Dag 2. Ca 1.5 timer 1. Spyttkortisol og urinprøve (tas hjemme og medbringes) 2. Ekshalert NO 3. Pupillometri og 4 sek. sykkeltest 4. Lungefunksjon 5. Lungevolum, diffusjonskapasitet 6. Indusert sputum (Prøve av slim hostet opp fra lungene)
--	----------------------	--

Hva som gjøres:

1. Ekshalert nitrogenoksyd (NO) måles ved at du trekker pusten så dypt du kan og så puster ut med en jevn luftstrøm i 10 sekunder. NO er en markør på grad av betennelse i nedre luftveier. Du vil gjennomføre 2-3 forsøk.
2. Lungefunksjonen din måles ved at du trekker pusten så dypt du kan før du blåser ut hardt, fort og lenge gjennom et munnstykke. Du vil gjennomføre 2-3 forsøk og hvert forsøk varer ca 15 sekunder.
3. Det vil bli utført en prikktest for å vurdere allergi. De mest vanlige allergenene (pollen, dyrehår, muggsopp og husstøvmidd) er konsentrert i en liten dråpe saltvann (ca 12 ulike dråper) som legges

på underarmen og prikkes så vidt under huden med en lansett. Testen tar ca 5 minutter å utføre og resultatet avleses etter 15 min.

4. Du vil bli bedt om å svare på et spørreskjema med spørsmål ang. astma og allergi.
5. Vi undersøker aktivitet i det parasympatiske nervesystemet ved å måle endringer i hjerterefrekvens ved bruk av en avansert pulsklokke under en svært kort sykkeltest. Under testen blir du bedt om å holde pusten i fire sekunder før du trækker så raskt du kan i fire sekunder på en ergometersykel. Vil vil også måle hvor raskt pupillen din trekker seg sammen etter et lysglimt. Dette kalles pupillometri og testen tar kun noen sekunder.
6. Blodprøve, urinprøve og spyttprøve samles for å analysere på stoffer relatert til astma og allergi.
7. Vi vil samle opp kondensat fra luft du puster ut for analyse. Du skal da sitte i ro og puste helt normalt, inn gjennom nesen og ut i et munnstykke i 15 minutter. Dette kan gi informasjon om betennelser i luftveiene.
8. Du gjennomfører en metakolin inhalasjonstest for å bestemme reaktiviteten i luftveiene. Dette gjøres ved å måle lungefunksjonen før og etter inhalasjoner med et stoff som virker irriterende på luftveiene (metakolin). Du puster inn metakolin i økende doser, inntil lungefunksjonen faller 20%. Avhengig av grad av reaktivitet vil testen ta mellom 5 og 20 minutter. Når du er ferdig får du astmamedisin (Ventoline®) for å åpne luftveiene helt igjen. Denne undersøkelsen kan gi en forbigående følelse av tetthet i brystet, men det er svært lite uttalt. En lungefunksjonsmåling gjennomføres 15 min etter inhalasjon av astmamedisin.
9. På dag 2 vil vi måle lungevolumer ved 2 ulike målemetoder, samt diffusjonskapasitet og motstand i luftveiene dine. Dette gjøres ved enkle pustetester som vil samlet ta ca. 15 minutter.
10. Det vil tas en prøve av slim fra luftveiene dine. Dette kalles indusert sputum. Prosedyren går ut på en inhalasjon av inhalasjon av saltvann som gjør «hoster» opp slim som vil bli analysert for innhold av inflammatoriske celler og epitelskade. Varighet på en slik prosedyre vil være på mellom 20-45 minutter og vil avhenge fra person til person.

Kapittel B: Personvern, biobank, økonomi og forsikring

Personvern og frivillig deltakelse

All informasjon som samles inn i løpet av prosjektet er konfidensielle opplysninger som lagres forskriftmessig. Opplysninger og prøvesvar vil bli behandlet uten navn, fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennerende opplysninger ved at hver forsøksperson får et forsøksnummer. Koblingen mellom navn og forsøksnummer blir oppbevart i en lukket forskningsserver ved Oslo Universitetssykehus. Kun autorisert personell knyttet til prosjektet har innsyn i resultatene vedrørende den enkelte forsøksperson.

Hvis du trekker deg fra studien vil det ikke få noen konsekvenser for din videre behandling, eller forholdet til OUS eller Norges idrettshøgskole. Du har også rett til innsyn i data registrert om deg.

Sikkerhet

Undersøkelser som inngår i studien er vanlig benyttet klinisk praksis. Behandling for eventuelt respirasjonsbesvær vil kunne gis umiddelbart og det vil alltid være en erfaren lege tilstede ved undersøkelsene.

Etikk og biobank

Studien er godkjent av Regional Komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK)-Øst. Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også samtykke til at det biologiske materialet og analyseresultater inngår i en forskningsbiobank ved Oslo Universitetssykehus. Du gir du også ditt samtykke til at prøver kan utleveres til samarbeidende institusjoner for analyse, etter gjeldende retningslinjer og bli sendt til andre land, både i og utenfor Europa. Wenche Reed er ansvarshavende for biobanken, som planlegges å vare til 2028. Etter dette vil all informasjon bli anonymisert etter interne retningslinjer, dersom ikke endret samtykke foreligger.

Videre behandling av forsøksresultatene

Resultatene fra studien vil bli vitenskapelig behandlet og publiseres i internasjonale og nasjonale tidsskrifter og rapporter.

Rett til innsyn og sletting av opplysninger om barnet og sletting av prøver

Hvis du sier ja til at å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner.

Økonomi

Studien og biobanken er finansiert gjennom forskningsmidler fra Norges idrettshøgskole og forskningsgruppen ORAACLE ved Oslo Universitetssykehus. Studien er en del av et doktorgradsprosjekt ved Norges idrettshøgskole.

Forsikring

NIH er statlige institusjon og er derfor selvassurandør i forhold til studien.

Informasjon om utfallet av studien

Resultatene fra studien vil bli gjort offentlig tilgjengelig gjennom artikler og eventuelt rapporter. Det er planlagt å omtale studien i Allergi i Praksis som utgis av Norges Astma og Allergiforbund.

Samtykke

Jeg har lest informasjonsskrivet om Forespørsel om å delta i en forskningsstudie: «Er utholdenhetsidrett skadelig for luftveiene?».

Jeg gir min tilslutning til deltagelse i undersøkelsen. Jeg er kjent med at jeg når som helst kan trekke meg fra prosjektet uten å måtte oppgi grunn for det. Jeg er klar over at de innsamlede data utelukkende brukes til forskning.

Forsøkspersonens navn: _____

Jeg nåes på telefon (dagtid): _____

Epostadresse: _____

Dato: _____ Underskrift: _____

For foresatte dersom forsøkspersonen er under 18 år:

Foresatte skriver under i tillegg til forsøkspersonen.

Dato: _____ Underskrift foresatte: _____

