

Øyvind Rossvoll

---

Anstrengelsesutløst bronkial konstriksjon  
(EIB) hos deltakere i Norseman triatlon

En observasjonell tverrsnittstudie

---

Masteroppgave i idrettsvitenskap  
Seksjon for idrettsmedisinske fag  
Norges idrettshøgskole, 2018



## Sammendrag

**Hensikt:** Ekstreme og langvarige utholdenhetskonkurranser har økt i popularitet fra 1970-tallet og fram til i dag. I Norge arrangeres Norseman Xtreme, ansett som en av de hardeste triatlonskonkurransene i verden. Den består av 3,8 km svømming, 180 km sykling og 42 km løping. Deltakerne vil trosse et kupert terreng og varierende klima over 226 km for å utfordre kroppens fysiske grenser. Eksisterende litteratur indikerer redusert lungefunksjon og endringer i kardiovaskulære parametere etter langvarige utholdenhetskonkurranser. Derimot er det begrenset med vitenskapelige studier som har undersøkt forekomsten av anstrengelsesutløst bronkial konstriksjon (EIB) og anstrengelsesutløst arteriell hypoksemi (EIAH) etter en fulldistansert Norsemankonkurranse blant godt trente triatleter på elitenivå og friske mosjonister.

**Metode:** Studien er en observasjonell tverrsnittstudie med én pre- og to posttester. Tretti-seks friske triatleter (25♂/11♀) og 27 friske triatleter (25♂/2♀) som deltok i Isklar Norseman Xtreme Triathlon i henholdsvis 2016 og 2017 ble rekruttert til studien. Totalt er 57 deltakere (45♂/12♀) inkludert i oppgavens statistiske analyser med valide pre- og postmålinger. Før konkurransen ble et modifisert spørreskjema (Allergy Questionnaire for Athletes - AQUA<sub>2008</sub>) om astma, allergi og treningsvaner besvart. Deltakerne målte lungefunksjon ved maksimal ekspiratorisk flow-volum-kurve i et spirometer, arteriell oksygenmetning (SaO<sub>2</sub>) med en fingermontert pulsoksymeter (SpO<sub>2</sub>), blodtrykk (BT) og hjerterefreknens (HF) dagen før konkurransen, 5 – 10 minutter etter målgang og dagen etter konkurransen. EIB ble definert som ≥10% reduksjon i forsert ekspiratorisk volum det første sekundet av utpusten (FEV<sub>1</sub>) fra før til etter konkurransen. EIAH ble definert som ≥4% reduksjon i SpO<sub>2</sub> fra før til etter konkurransen.

**Resultat:** Tretten av 34 triatleter (8♂/5♀) (38,2%) i 2016 og 13 av 24 triatleter (12♂/1♀) (56,5%) i 2017, totalt 26 triatleter (45,6%) hadde EIB etter konkurransen. Sytten av 31 triatleter (12♂/5♀) (54,8%) i 2016 og 18 av 23 triatleter (17♂/1♀) (78,2%) i 2017, totalt 35 triatleter (64,8%) hadde EIAH etter konkurransen. Vi fant ingen signifikant forskjell i forekomsten av EIB (p=0,19) eller EIAH (p=0,07) mellom deltakerne testet i 2016 og 2017. En signifikant reduksjon (p≤0,05) i FEV<sub>1</sub> (n=41, 32♂/9

♀), forsert vitalkapasitet (FVC) ( $n=39$ , 31♂/8♀) og forsert ekspiratorisk luftstrøm ved 50% av vitalkapasiteten (FEF<sub>50</sub>) ( $n=34$ , 27♂/7♀) ble observert fra baseline til henholdsvis posttest 1 og 2. Signifikante reduksjoner ( $p \leq 0,05$ ) ble også funnet i SpO<sub>2</sub> ( $n=42$ , 34♂/8♀), systolisk blodtrykk (SBT) ( $n=42$ , 34♂/8♀) og diastolisk blodtrykk (DBT) ( $n=41$ , 34♂/7♀) fra baseline til henholdsvis posttest 1 og 2. Vi fant ingen signifikante korrelasjoner mellom endringer i FEV<sub>1</sub> og henholdsvis konkurransetid (min) ( $r=0,02$ ), antall treningstimer i uken ( $r=-0,05$ ) og alder (år) ( $r=0,21$ ). Heller ingen signifikant korrelasjon ble funnet mellom endringer i SpO<sub>2</sub> og konkurransetid ( $r=0,1$ ). Vi observerte en signifikant forskjell ( $p \leq 0,05$ ) i maksimal reduksjon i FEV<sub>1</sub> mellom deltakerne som rapporterte om respiratoriske symptomer (-15,65%) ( $n=20$ ) og deltakerne som ikke rapporterte om respiratoriske symptomer (-8,38%) ( $n=34$ ) i forbindelse med trening.

**Konklusjon:** En fulldistansert triatlonskonkurransen kan utløse en bronkial konstriksjon og arteriell hypoksemi hos friske deltakere. Totalt 45,6% og 64,8% hadde henholdsvis EIB og EIAH etter endt konkurranse.

**Nøkkelord:** Triatlonsutøvere, Isklar Norseman Xtreme Triathlon, anstrengelsesutløst bronkial konstriksjon (EIB), forsert ekspiratorisk volum det første sekundet av utpusten (FEV<sub>1</sub>), spirometri, anstrengelsesutløst arteriell hypoksemi (EIAH), arteriell oksygenmetning (SaO<sub>2</sub>), pulsoksymetri (SpO<sub>2</sub>)

## **Forord**

I skrivende stund nærmer det seg slutten på fem svært innholdsrike år ved Norges idrettshøgskole, en reise jeg ikke ville vært foruten. Jeg føler meg privilegert som har hatt gode medstudenter og dyktige ansatte rundt meg gjennom disse årene og det er flere som fortjener å bli takket.

Ingen over, ingen siden av, min bachelor- og masterveileder Trine Stensrud. Du fortjener all den rosen du kan få. Siden første gangen jeg banket på kontordøren din har du alltid stilt opp, vært positiv og ikke minst vært en inspirasjonskilde for meg. Uansett dag og tid på døgnet har du alltid vært tilgjengelig, det er lov å si nei av og til! Jeg er dypt takknemlig for all den tiden du har avsatt for å lese oppgaven min det siste året med gode og støttende tilbakemeldinger. Takk!

Det siste året har man sittet i en boble med sin egen oppgave, noe som til tider har medført litt frustrasjon. Avkobling og pauser med gode medstudenter og venner har vært alfa omega. Jeg vil rette en stor takk til Mathias, Marius, Monika, Charlotte, Josefine & Oda.

Tusen takk til mamma og pappa som alltid er støttende. Vil takke for all korrekturlesing, gode tilbakemeldinger og oppmuntring dere gir meg.

Takk til alle som har vært med å skape gode minner jeg aldri kommer til å glemme.

Øyvind Rossvoll

Oslo, Mai 2018

## Begrepsavklaringer

| Forkortelse                   | Forklaring  | Måleenhet                 |
|-------------------------------|---|---------------------------|
| AQUA <sub>2008</sub>          | Allergy Questionnaire for Athletes.   |                           |
| BHR                           | Bronkial hyperreaktivitet   |                           |
| BT                            | Blodtrykk   | <i>mmHg</i>               |
| DBT                           | Diastolisk blodtrykk  | <i>mmHg</i>               |
| EIA                           | Anstrengelsesutløst astma   |                           |
| EIAH                          | Anstrengelsesutløst arteriell hypoksemi   |                           |
| EIB                           | Anstrengelsesutløst bronkial konstriksjon   |                           |
| FEV <sub>1</sub>              | Forsert ekspiratorisk volum det første sekundet av utpusten                       | <i>l•min<sup>-1</sup></i> |
| FEF <sub>50</sub>             | Forsert ekspiratorisk luftstrøm når 50% av vitalkapasiteten er pustet ut          | <i>l•min<sup>-1</sup></i> |
| FEV <sub>1</sub> /FVC         | FEV <sub>1</sub> /FVC-ratio   |                           |
| FVC                           | Forsert vitalkapasitet  | <i>l•min<sup>-1</sup></i> |
| HF                            | Hjertefrekvens  | <i>slag/min</i>           |
| O <sub>2</sub>                | Oksygen   |                           |
| P <sub>A</sub> O <sub>2</sub> | Partialtrykk av oksygen i alveolene   | <i>mmHg</i>               |
| P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> | Partialtrykk av oksygen i arterielt blod  | <i>mmHg</i>               |
| P(A-a)O <sub>2</sub>          | Differansen mellom P <sub>A</sub> O <sub>2</sub> og P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> |                           |
| SaO <sub>2</sub>              | Arteriell oksygenmetning  | %                         |
| SBT                           | Systolisk blodtrykk   | <i>mmHg</i>               |
| SpO <sub>2</sub>              | Pulsoksymetri   | %                         |
| V <sub>E</sub>                | Minuttventilasjon   | <i>l/min<sup>-1</sup></i> |

## Tabelloversikt

|           |  |       |
|-----------|--|-------|
| Tabell. 1 | Direkte og indirekte provokasjonstester som benyttes for å vurdere BHR, EIA og EIB blant idrettsutøvere                                      | s. 13 |
| Tabell. 2 | Potensielle triggere til utvikling av BHR  | s. 23 |
| Tabell. 3 | Karakteristikk av alle inkluderte deltakere  | s. 25 |
| Tabell. 4 | Karakteristikk av deltakerne før konkurranse   | s. 32 |
| Tabell. 5 | Spørreskjema om doktordiagnostisert, astma, treningstimer i uken, bruk av kosttilskudd og respiratoriske symptomer i forbindelse med trening | s. 39 |

## Figuroversikt

|           |   |       |
|-----------|---|-------|
| Figur. 1  | Oksyhemoglobinetts dissosiasjonskurve   | s. 8  |
| Figur. 2  | Oversikt over foreslåtte mekanismer ved utvikling av astma blant idrettsutøvere | s. 18 |
| Figur. 3  | Flytskjema over utvalget  | s. 26 |
| Figur. 4  | Tidslinje for innsamling av rådata 2016 og 2017                                 | s. 27 |
| Figur. 5  | Spirometri 5 – 10 minutter etter målgang på Gaustatoppen i 2016                 | s. 28 |
| Figur. 6  | Prosentvise endringer i FEV <sub>1</sub> fra baseline                           | s. 33 |
| Figur. 7  | Prosentvise endringer i FVC fra baseline  | s. 34 |
| Figur. 8  | Prosentvise endringer i FEF <sub>50</sub> fra baseline                          | s. 34 |
| Figur. 9  | Endringer i arteriell oksygenmetning  | s. 35 |
| Figur. 10 | Endringer i systolisk blodtrykk og diastolisk blodtrykk                         | s. 36 |
| Figur. 11 | Scatter plott med korrelasjonsanalyser  | s. 37 |

## **Vedleggsoversikt**

|            |   |       |
|------------|---|-------|
| Vedlegg. 1 | Godkjenning av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst D) | s. 85 |
| Vedlegg. 2 | Modifisert Allergy Questionnaire for Athletes (AQUA <sub>2008</sub> )                       | s. 88 |
| Vedlegg. 3 | Informasjonsskriv og informert samtykke til deltakerne i 2016 og 2017                       | s. 93 |



# Innholdsfortegnelse

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1.0 INNLEDNING</b> .....                         | <b>1</b>  |
| 1.1 HOVEDPROBLEMSTILLING .....                      | 3         |
| 1.1.1 Hovedhypoteser .....                          | 3         |
| 1.2 UNDERPROBLEMSTILLING .....                      | 3         |
| 1.2.1 Underhypoteser .....                          | 3         |
| <b>2.0 TEORI</b> .....                              | <b>4</b>  |
| 2.1 RESPIRASJONSSYSTEMET OG BLODTRYKKET .....       | 4         |
| 2.1.1 Luftveienes anatomi og fysiologi .....        | 4         |
| 2.1.2 Lungeventilasjon .....                        | 5         |
| 2.1.3 Måling av lungefunksjon .....                 | 5         |
| 2.1.4 Diffusjon .....                               | 6         |
| 2.1.5 Perfusjon og arteriell oksygenmetning .....   | 7         |
| 2.1.6 Anstrengelsesutløst arteriell hypoksemi ..... | 8         |
| 2.1.7 Blodtrykk .....                               | 10        |
| 2.2 ASTMA OG DIAGNOSTISERING .....                  | 10        |
| 2.2.1 Astma .....                                   | 10        |
| 2.2.2 Bronkial hyperreaktivitet .....               | 11        |
| 2.2.3 EIA eller EIB .....                           | 12        |
| 2.2.4 Provokasjonstester .....                      | 13        |
| 2.2.4.1 Direkte provokasjonstester .....            | 13        |
| 2.2.4.2 Indirekte provokasjonstester .....          | 14        |
| 2.3 ASTMA HOS IDRETTSUTØVERE .....                  | 14        |
| 2.3.1 Forekomst blant idrettsutøvere .....          | 14        |
| 2.3.2 Sesongvariasjoner .....                       | 16        |
| 2.3.3 Astma fenotyper hos idrettsutøvere .....      | 17        |
| 2.4 UTVIKLING AV ASTMA BLANT IDRETTSUTØVERE .....   | 18        |
| 2.4.1 Akutte mekanismer ved EIB .....               | 18        |
| 2.4.1.1 Varmetap .....                              | 18        |
| 2.4.1.2 Væsketap .....                              | 19        |
| 2.4.2 Det autonome nervesystemet .....              | 20        |
| 2.4.3 Epitelskade .....                             | 21        |
| 2.4.4 Miljøfaktorenes påvirkning .....              | 22        |
| <b>3.0 METODE</b> .....                             | <b>24</b> |
| 3.1 STUDIEDESIGN .....                              | 24        |
| 3.2 UTVALG .....                                    | 24        |
| 3.2.1 Rekrutteringsprosessen .....                  | 25        |
| 3.3 INNSAMLING AV RÅDATA .....                      | 26        |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| 3.3.1      | Protokoll for oppgavens datainnsamlingen.....   | 26        |
| 3.3.2      | Lungefunksjon.....  | 27        |
| 3.3.3      | Arteriell oksygenmetning, blodtrykk og hjerterefrekvens .....   | 28        |
| 3.3.4      | Spørreskjema .....  | 29        |
| 3.4        | FORSKNINGSETIKK.....  | 30        |
| 3.5        | STATISTIKK.....   | 30        |
| <b>4.0</b> | <b>RESULTAT.....</b>  | <b>32</b> |
| 4.1        | DESKRIPTIV STATISTIKK AV DELTAKERNE FØR KONKURRANSEN .....  | 32        |
| 4.2        | HOVEDFUNN .....   | 32        |
| 4.2.1      | Lungefunksjon.....  | 32        |
| 4.2.2      | Utløst arteriell hypoksemi .....  | 33        |
| 4.3        | ENDRINGER I LUNGEFUNKSJON MELLOM MÅLETIDSPUNKTENE .....   | 33        |
| 4.4        | ENDRINGER I ARTERIELL OKSYGENMETNING OG BLODTRYKK MELLOM<br>MÅLETIDSPUNKTENE .....                                    | 35        |
| 4.5        | KORRELASJONSANALYSER.....   | 37        |
| 4.6        | FORSKJELLER PÅ GRUPPENIVÅ .....   | 38        |
| 4.7        | SPØRRESKJEMA ASTMA, TRENING, KOSTTILSKUDD, RESPIRATORISKE SYMPTOMER   | 39        |
| <b>5.0</b> | <b>DISKUSJON .....</b>  | <b>40</b> |
| 5.1        | ANSTRENGELSESUTLØST BRONKIAL KONSTRIKSJON.....  | 40        |
| 5.2        | KRAFTIG REDUKSJON I FEV <sub>1</sub> ETTER ENDT KONKURRANSE.....  | 42        |
| 5.2.1      | Vedvarende reduksjon i FEV <sub>1</sub> dagen etter konkurranse .....   | 46        |
| 5.2.2      | Ingen sammenheng mellom endringer i FEV <sub>1</sub> og alder, antall treningstimer i<br>uken og konkurransetid ..... | 46        |
| 5.3        | REDUKSJON I FVC OG FEF <sub>50</sub> ETTER ENDT KONKURRANSE .....   | 48        |
| 5.4        | ANSTRENGELSESUTLØST ARTERIELL HYPOKSEMI .....   | 49        |
| 5.4.1      | Ingen sammenheng mellom endringer i SpO <sub>2</sub> og konkurransetid.....   | 52        |
| 5.5        | BLODTRYKK .....   | 53        |
| 5.6        | VURDERING AV METODE.....  | 54        |
| 5.6.1      | Deltakerne .....  | 54        |
| 5.6.2      | Spirometri.....   | 55        |
| 5.6.3      | Pulsoksymetri .....   | 56        |
| 5.6.4      | Blodtrykk.....  | 57        |
| 5.6.5      | Idrettsspesifikk EIB-test.....  | 57        |
| <b>6.0</b> | <b>KONKLUSJON .....</b>   | <b>58</b> |
| <b>7.0</b> | <b>REFERANSELISTE .....</b>   | <b>59</b> |
|            | <b>VEDLEGG .....</b>  | <b>85</b> |

## 1.0 Innledning

Siden 1970-tallet og fram til i dag har ekstreme og langvarige utholdenhetskonkurranser blitt stadig mer populært i den vestlige verden (Lepers et al., 2013; Rüst et al., 2015; Wütrich et al., 2015). Triatlon ble for første gang gjennomført i Hawaii i 1978 og er ansett som en unik utholdenhetsidrett, som består av svømming, deretter sykling og til slutt løping. Siden den tid har utallige ekstreme triatlonskonkurranser oppstått som blant annet Swissman og Bearman. Allikevel fikk ikke sporten sin olympiske debut før år 2000 i Sydney (Olympic, 2017). Distansene på de forskjellige disiplinene kan variere, fra en olympisk distanse (1,5 km – 40 km – 10 km) til en Deca Iron ultra-distanse (38 km – 1800 km – 420 km) (Meili et al., 2013). Både eliteutøvende og mosjonerende deltakere er villige til å trosse ekstreme distanser, utfordrende terreng og varierende klima for å presse fysiske og psykiske grenser. I Norge arrangeres Isklar Norseman Xtreme som representerer en Ironman-distanse bestående av 3,8 km svømming etterfulgt av 180 km sykling og 42 km løping. Det kalde klima og det kupert terrenget med målgang på Gaustatoppen (1883 m.o.h) gjør arrangementet svært attraktivt, prestisjerikt og unikt for triatleter verden over (Knechtle et al., 2016; NXTRI, 2018).

Ekstreme utholdenhetskonkurranser gir en unik mulighet til å studere lungefunksjon og kardiovaskulære parametere når menneskekroppen presses mot det maksimale. Anstrengelsesutløst bronkial konstriksjon (EIB) er beskrevet som en akutt innsnevring av luftveiene og medfører en forbigående redusert lungefunksjon etter fysisk trening (Kippelen & Anderson, 2013). Gjentakende kraftig reduksjon i lungefunksjon etter intensiv fysisk trening kan være en risikofaktor for å utvikle astma (Del Giacco et al., 2015). EIB defineres som  $\geq 10\%$  reduksjon i forsert ekspiratorisk volum det første sekundet av utpusten ( $FEV_1$ ) fra før til etter anstrengelse (Parsons et al., 2013). Triatleter, svømmere, langdistanseløpere, syklistene og vinteridrettsutøvere på et internasjonalt nivå er rapportert å ha en høyere forekomst av astma sammenlignet med den generelle befolkningen (Weiler et al., 2007; Carlsen et al., 2008; Fitch, 2012; Del Giacco et al., 2015). Utviklingen av EIB er sannsynligvis relatert til de langtidseffektene gjentakende trening med høy minuttventilasjon ( $V_E$ ) i ugunstige omgivelserforhold medfører (Couto et al., 2018). Mesteparten av eksisterende litteratur på EIB og triatleter omhandler eliteutøvere der EIB er vist etter direkte og indirekte provokasjonstester av

kortere varighet enn en Ironman-distanse (Langdeau et al., 2000; Knöpfli et al., 2007). Oversiktsartikler rapporterer at profesjonelle triatleter er høyt på listene over idrettsutøvere som har godkjenning til å inhalere  $\beta_2$  agonister (IBA) i henhold til den Internasjonale medisinske olympiske komité (IOC-MC) sine kriterier (Carlsen et al., 2008; Fitch, 2012). Kraftig reduksjon i FEV<sub>1</sub> er rapportert etter en Ironman og lignende konkurranser som fjellmaraton og ultramaraton (Hill et al., 1991; Blaber et al., 2004; Vernillo et al., 2015). Ingen identifiserte studier har således undersøkt forekomsten av EIB etter en fulldistansert Norsemankonkurranse blant godt trente elitetriatleter og friske mosjonister.

Anstrengelsesutløst arteriell hypoksemi (EIAH) kan anses å eksistere når den arterielle oksygenmetningen (SaO<sub>2</sub>) reduseres med  $\geq 4\%$  fra før til etter fysisk trening (Prefaut et al., 2000). Fall i SaO<sub>2</sub> under fysisk trening kan medføre redusert oksygen (O<sub>2</sub>) leveranse til arbeidende muskler (Stewart & Pickering, 2007) og kan potensielt svekke prestasjonen i en utholdenhetskonkurranse (West, 2008). EIAH er hyppig rapportert hos godt trente utholdenhetsutøvere når intensiv fysisk trening utføres og når store muskelgrupper er aktivert (Prefaut et al., 2000; Nielsen, 2003). Dette forholdet er vist å bli ytterligere merkbart når den fysiske treningen foregår i hypobare omgivelser (Squires & Buskirk, 1982; Siegler et al., 2007). Høy forekomst av EIAH har blitt rapportert blant triatleter (61,9 – 84,6%) etter en utholdenhetsstest til utmattelse i lavlandet (Guenette et al., 2004; Laursen et al., 2005). Det vil således være interessant å undersøke forekomsten av EIAH hos godt trente elitetriatleter og friske mosjonister etter en Norsemankonkurranse som har målgang 1883 m.o.h.

## **1.1 Hovedproblemstilling**

*”Kan en Norseman konkurranse utløse bronkial konstriksjon (EIB) hos friske deltakere?”*

### **1.1.1 Hovedhypoteser**

$H_0$ : En Norseman konkurranse utløser ikke bronkial konstriksjon (EIB) hos friske deltakere.

$H_1$ : En Norseman konkurranse utløser bronkial konstriksjon (EIB) hos friske deltakere.

## **1.2 Underproblemstilling**

*”Kan en Norseman konkurranse utløse arteriell hypoksemi (EIAH) hos friske deltakere?”*

### **1.2.1 Underhypoteser**

$H_0$ : En Norseman konkurranse utløser ikke arteriell hypoksemi (EIAH) hos friske deltakere.

$H_1$ : En Norseman konkurranse utløser arteriell hypoksemi (EIAH) hos friske deltakere.

## 2.0 Teori

Teoridelen er delt inn i fire hovedkategorier med underkategorier. I del en vil jeg redegjøre for respirasjonssystemets anatomi, fysiologi og oppgaver, samt arteriell oksygenmetning ( $\text{SaO}_2$ ) og blodtrykket. I del to ser jeg nærmere på astma, bronkial hyperreaktivitet (BHR) og ulike provokasjonstester for astma hos idrettsutøvere. I del tre går jeg inn på forekomsten og ulike fenotyper av astma blant idrettsutøvere. Til slutt vil foreslåtte mekanismer og faktorer som bidrar til utvikling av idrettsastma bli presentert.

### 2.1 Respirasjonssystemet og blodtrykket

Menneskekroppen inneholder milliarder av celler med spesifiserte oppgaver. For at cellene skal optimalisere sin funksjon må de få kontinuerlig tilførsel av oksygen ( $\text{O}_2$ ) og karbondioksid ( $\text{CO}_2$ ) må elimineres. Denne prosessen er respirasjonssystemets hovedoppgave. Respirasjonssystemet kan deles inn i fire undergrupper: ventilasjon, diffusjon mellom alveolene og blodet, perfusjon og diffusjon mellom blodet og cellene.

#### 2.1.1 Luftveienes anatomi og fysiologi

Luftveiene er konstruert som et rørsystem av forgreninger. Disse blir mindre og øker i antall når de kommer dypere ned i lungene og medfører at det totale tverrsnittet øker for hver deling (West, 2008). De har som hovedoppgave å transportere  $\text{O}_2$  fra atmosfæren til lungealveolene og  $\text{CO}_2$  motsatt vei. Luftveiene deles inn i to hovedgrupper, øvre og nedre. Øvre luftveier omfatter nesehulen, munnhulen og svelget. De nedre av strupehodet, luftrøret og luftrørsforgreningene (bronkiene og bronkiolene) (Nicolaysen & Holck, 2014). Inspirasjonsluften må filtreres og delvis renses for mikroorganismer, mettes med vanndamp og varmes opp til  $37^\circ\text{C}$ . Denne prosessen foregår primært i de øvre luftveiene under hvile. Luftrøret, bronkiene og bronkiolene transporterer, til dels fukter og videre delegerer gassen (Katch et al., 2010).

Luftrøret splittes inn i høyre og venstre hovedbronkus, en til hver lunge. Bronkiene har sirkulær bruskstøtte og forgrener seg ytterligere nedover i lungene og danner bronkialtreet. De første forgreiningene uten bruskstøtte kalles bronkioler (West, 2008). Veggene i bronkiolene holdes åpne ved hjelp av elastiske drag fra omliggende bindevev (Giæver, 2015). Etter 16 delinger begynner vanligvis de terminale bronkiolene som er de minste forgreiningene uten alveoler. Bronkiene og bronkiolene uten alveoler er

definert som det anatomiske dødsvolumet (West, 2008). Funksjonene til disse er å transportere inspirasjonsluften til respiratoriske soner. Perifert for de terminale bronkiolene finnes de respiratoriske bronkiolene som er de minste grenene i bronkialtreet. Respiratoriske bronkioler har alveoler ytterst i veggene og er starten på den respiratoriske sonen hvor gassutvekslingen skjer (West, 2008).

### *2.1.2 Lungeventilasjon*

Lungenes hovedoppgave er å forsyne det venøse blodet i det lille kretsløpet med O<sub>2</sub> og frakte CO<sub>2</sub> ut av kroppen (West, 2008). Lungeventilasjon omfavner transport av gass frem og tilbake mellom atmosfæren og alveolene. Luft beveger seg fra områder med høyt trykk ( $P_1$ ) til områder med et lavere trykk ( $P_2$ ) (Sand et al., 2014). Trykket i atmosfæren er konstant og endringer i alveolærtrykket gjør at luften beveger seg inn og ut av lungene. Inspirasjon krever aktiv muskelbruk. Diafragma er den viktigste inspirasjonsmuskelen og står for 60 – 75% av arbeidet. Interkostalmuskler som aktiveres av motoriske nerveceller er også delaktige ved inspirasjon, men står for kun 25 – 40% av arbeidet (Sand et al., 2014). Kontraksjon av inspirasjonsmuskulaturen vil heve ribbeina og volumet av brysthulen vil øke. Ved fysisk trening vil inspirasjonsmuskulaturen forsterkes og halsmuskulaturen vil bidra til å heve ribbeina ytterligere. Økt volum av brysthulen leder til færre gassmolekyler per volumenhet og det intrapulmonale trykket i lungene vil synke og resultere i et større atmosfæretrykk (Nioclaysen & Hock, 2014). Luften strømmer fra atmosfæren til luftveiene og videre til alveolene helt til trykkforskjellen er utliknet. Hos friske personer skjer ekspirasjon passivt i hvile ved hjelp av elastiske krefter i lungevevet. Volumet av brysthulen vil synke, trykket i lungene øker igjen og luften transporteres ut. Ved fysisk trening vil ekspirasjonsmuskulaturen bidra ved å kontrahere slik at trykket øker (Giæver, 2015).

### *2.1.3 Måling av lungefunksjon*

Et spirometer er ansett som gullstandarden for måling av lungefunksjon og er viktig ved screening av generell respiratorisk helse (Miller et al., 2005). Et spirometer måler volumet av inspirasjonsluften og ekspirasjonsluften og hastigheten av ekspirasjonsluften uttrykket som flow (*liter/min*), dette gir kurver som angir flow i forhold til volum (Miller et al., 2005). Forsert ekspirasjon er den metoden som gir mest hensiktsmessig informasjon om utviklingen av astma (Giæver, 2015). Maksimal forsert spirometri gir en flow-volum-kurve som benyttes til å beregne verdier av ulike variabler. Forsert vitalkapasitet (FVC) og forsert ekspiratorisk volum det første sekundet av utpusten

(FEV<sub>1</sub>) er de vanligste å vurdere fra testen. En sentral indeks på den mekaniske lungefunksjonen er FEV<sub>1</sub> etter en maksimal inspirasjon (Cotes et al., 2006). Kurvene gir også informasjon om forsert ekspiratorisk luftstrømhastighet når 25, 50 og 75% av FVC er ekspirert (FEF<sub>25, 50, 75</sub>) og FEV<sub>1</sub>/FVC-ratio kan beregnes (Quanjer et al., 1993).

FEV<sub>1</sub> har en meget god reproduserbarhet (Giæver, 2015) da den i stor grad er styrt av krefter som er uavhengig av anstrengelse som den elastiske tilbakefjæringskraften og luftveismotstanden. Subnormale verdier av FEV<sub>1</sub> kan indikere en luftveisobstruksjon. Reduserte FEF-verdier også kan tyde på en økt luftveismotstand (West, 2008; Halvorsen et al., 2009). Dickinson et al (2006) inkluderte FEF<sub>50</sub>, men observerte ingen økt sensitivitet eller spesifisitet av diagnosen i henhold til IOC-MC sine kriterier ved bruk av FEF-verdier. Reliabiliteten til FEF<sub>50</sub> er avhengig av at FVC er konstant. FVC har en svakere reproduserbarhet enn FEV<sub>1</sub>, hovedsakelig på grunn av at den fysiske anstrengelsen påvirker ekspirasjonens lengde (Giæver, 2015). Reduksjon i FVC er ikke unormalt å observere umiddelbart etter intensiv fysisk trening (Wilber et al., 2000). FEV<sub>1</sub>/FVC-ratio bør tolkes sammen med FEV<sub>1</sub> og FVC individuelt i overvåkingen av akutte og kroniske forandringer av lungefunksjon (Miller et al., 2005; Swanney et al., 2008). Ved spirometri benyttes standardiserte referanseverdier korrigert for høyde, alder, kjønn og etnisitet (Quanjer et al., 2012).

#### 2.1.4 Diffusjon

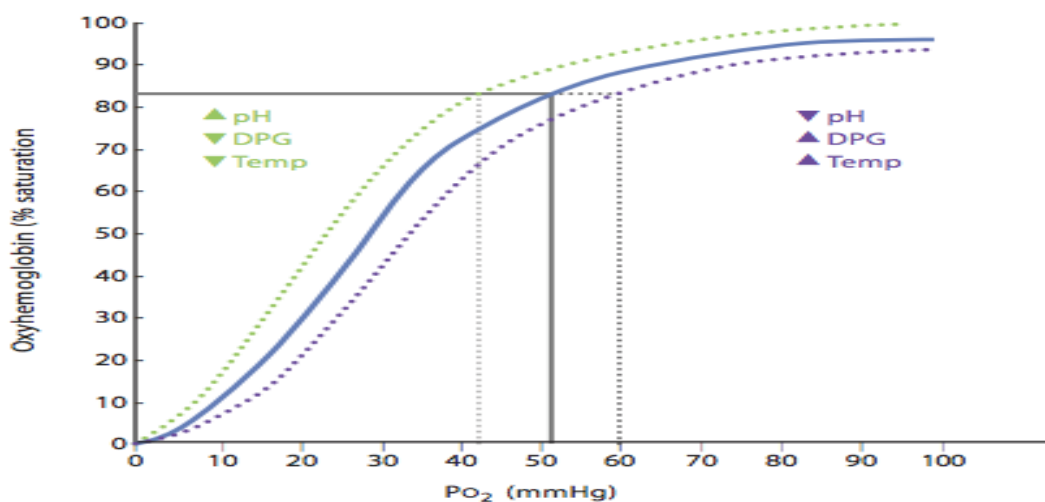
Diffusjon er en nødvendig transportmekanisme for levende organismer. Oksygen (O<sub>2</sub>) diffunderer fra alveoler til hemoglobin (Hb) i erythrocyttene (Guyton & Hall, 1996). Antall gasmolekyler per volumenhet bestemmer totaltrykket og blir omtalt som partialtrykket ( $P$ ) (Sand et al., 2014). Diffusjon av O<sub>2</sub> skjer ved at  $P$  i alveolene ( $P_{AO_2}$ ) er  $\sim 60$  mmHg høyere enn  $PO_2$  i venøst blod som passerer i lungekapillærene (Katch et al., 2010). Ved diffusjon av CO<sub>2</sub> vil  $PCO_2$  i venøst blod være høyere enn  $PCO_2$  i alveolene. Diffusjon av O<sub>2</sub> og CO<sub>2</sub> mellom erythrocyttene og vev følger samme prinsipper. Erythrocyttene gir fra seg 25% O<sub>2</sub> per/min til celler i hvile og ved intensiv fysisk trening vil erythrocyttene kunne gi fra seg 75% (Sand et al., 2014). Diffusjon tilpasser seg aktivitetsnivået og det økte O<sub>2</sub>-forbruket i vevene. Under intensiv fysisk trening vil kapillærer som er stengt i hvile åpnes og ekstra dilatasjon av allerede åpne kapillærer gjør at arealet for diffusjon øker (Guyton & Hall, 1996).



Det store arealet og den korte distansen mellom alveolene og erythrocyttene gjør at  $O_2$  kan diffundere raskt (Sand et al., 2014). Effektiviteten av denne transporten kalles diffusjonskapasitet for karbonmonoksid ( $DL_{CO}$ ). Diffusjonsarealet, tykkelsen på alveolær/kapillær-membranen, antall tilgjengelige Hb-molekyler og  $PO_2$  mellom alveolene og det venøse blodet er faktorer som påvirker overføringskapasiteten for  $O_2$ . Mosjonister som bedriver regelmessig fysisk trening og idrettsutøvere er observert å ha bedre og høyere absolutte verdier av  $DL_{CO}$  sammenlignet med sine kontroller (Reuschlein et al., 1968; Yost et al., 1981; Degens et al., 2013; Tedjasaputra et al., 2016).  $DL_{CO}$  er vist å bli redusert etter fysisk trening, både etter langvarig og kortvarig utholdenhetstrening (Caillaud et al., 1995; Sheel et al., 1998; McKenzie et al., 2005).

### 2.1.5 Perfusjon og arteriell oksygenmetning

Hovedsakelig transporteres  $O_2$  bundet til Hb (99%), men også fysikalsk løst i plasma (Katch et al., 2010). Ved normalt  $P_{AO_2}$  (~100 mmHg) vil Hb nesten mettes 100% (Schibye & Klausen, 2005). Et Hb-molekyl består av fire aminosyrekjeder. Hver kjede inneholder et jernatom som kan binde til seg et  $O_2$ -molekyl. Arteriell oksygenmetning ( $SaO_2$ ) er et mål på hvor stor prosentandel av Hb som er bundet til  $O_2$ . Pulsoksymetri ( $SpO_2$ ) er en ikke-invasiv, enkel og rask metode for å undersøke  $SaO_2$  (Holmberg et al., 2007). Partialtrykket av oksygen i arterieblodet ( $PaO_2$ ) og  $SaO_2$  øker ikke proporsjonalt. Oksyhemoglobins dissosiasjonskurve viser dette forholdet (*figur 1*).  $PaO_2$  avgjør metningsprosenten og Hb-konsentrasjonen er bestemmende for antall ml  $O_2$  som er bundet til en bestemt metningsprosent. Ved intensiv fysisk trening øker  $H^+$  konsentrasjonen i blodet som et resultat av økt laktatproduksjon og  $CO_2$  produksjon i metabolismen (Zinner et al., 2011). Dette fører til redusert pH, økt binding av 2,3 difosfoglyserat (DPG) til Hb og stigende temperatur som reduserer Hb affinitet for  $O_2$  (Sand et al., 2014). En høyreforskyving av oksyhemoglobins dissosiasjonskurve vil da skje (Nielsen, 2003). Redusert pH og temperaturstigning er essensielt for å øke skjelettmuskulaturens tilførsel av  $O_2$  ved intensiv fysisk trening (Sand et al., 2014).



**Figur 1.** Oksyhemoglobinetts dissosiasjonskurve. X-aksen viser partialtrykket av oksygen i blodet ( $PO_2$ ) og y-aksen viser arteriell oksygenmetning ( $SaO_2$ ). Temp= temperatur, pH= potensial for hydrogen, DPG= difosfoglyserat, (Hooley, 2015).

### 2.1.6 Anstrengelsesutløst arteriell hypoksemi

Anstrengelsesutløst arteriell hypoksemi (EIAH) kan uttrykkes som både reduksjon i  $PaO_2$  og  $SaO_2$  (Powers et al., 1992). EIAH kan anses å eksistere når  $SaO_2$  reduseres med  $\geq 4\%$  fra før til etter fysisk anstrengelse (Prefaut et al., 2000). Redusert  $SaO_2$  er ikke unormalt å observere hos godt trente utholdenhetsutøvere når de har et høy minuttvolum (hjerterefrekvens x slagvolum) (MV) (Nielsen, 2003). Hjerterefrekvens (HF) er antall hjerteslag per tidsenhet, mens slagvolumet (SV) er mengden blod som hjerte pumper ut ved hver sammentrekning. Et høyt MV er normalt mot slutten av en høyintensiv treningsøkt og når store muskelgrupper er aktivert (Nielsen, 2003). Signifikante reduksjoner i  $SaO_2$  er allikevel funnet ved lave intensiteter (40 – 60% av maksimalt oksygenopptak) under anaerob terskel (AT) (Harms et al., 1998; Rice et al., 1999). Holmberg et al (2007) benyttet en øremontert  $SpO_2$ -sensor og fant en større reduksjon i  $SaO_2$  etter løping og diagnoalgang på ski sammenlignet med kun overkroppsovelser. Graden av redusert  $SaO_2$  indikeres å være relatert til treningstilstand (Nielsen, 2003) og er vist å korrelere med intensiteten på den fysiske treningen (Stewart & Pickering (2007). Ytterligere reduksjon i  $SaO_2$  er vist ved fysisk trening i hypobare omgivelser sammenlignet med lavlandet (Squires & Buskirk, 1982; Kvinen, 2001; Eriksen, 2002; Siegler et al., 2007). Squires & Buskirk (1982) undersøkte  $SaO_2$  etter en utholdenhetstest på tredemølle hos løpere ved fem simulerte høyder.  $SaO_2$  var 91% ved 362 m.o.h og ble ytterligere redusert ved økende høyde, 914 (87%), 1219 (87%), 1524 (84%) og 2286 m.o.h. (79%). Partialtrykket av oksygen i inspirert luft ( $PiO_2$ ) reduseres

ved økende antall m.o.h og medfører redusert barometertrykk og  $PaO_2$  (Goodrich et al., 2014; Gaston et al., 2016). I lavlandet og ved 2000 m.o.h er  $PaO_2$  henholdsvis  $\sim 100$  og  $\sim 80$  mmHg i hvile og kan reduseres ytterligere under fysisk trening (Ward & Whipp, 1989; Åstrand et al., 2003).

Innen utholdenhetsidrettene triatlon, langdistanseløping, svømming og sykling har EIAH blitt rapportert (Caillaud et al., 1993; Spanoudaki et al., 2004; Galy et al., 2005; Stewart & Pickering, 2007; Siegler et al., 2007). EIAH målt ved  $SpO_2$  har blitt vist hos 61,9 – 84,6% godt trente triatleter etter utholdenhetstester til utmattelse (Guenette et al., 2004; Laursen et al., 2005). En lavere forekomst er rapportert ved submaksimale tester (Dempsey, 1984; Stewart & Pickering, 2007). Redusert  $SaO_2$  er observert å korrelere med redusert maksimalt oksygenopptak ( $VO_{2maks}$ ) (Powers et al., 1989; Mucci et al., 1998; Nielsen, 2003). Powers et al (1989) antydte at  $VO_{2maks}$  falt 1% for hver 1% fall i  $SaO_2$ . En linær sammenheng er også funnet mellom redusert  $VO_{2maks}$  og antall m.o.h (Wehrlin & Hallen, 2006). Chapman (2013) diskuterer om sammenhengen som Wehrlin & Hallen (2006) fant kan forklares med den negative korrelasjonen mellom  $VO_{2maks}$  og  $SaO_2$ . Forholdet mellom redusert  $SaO_2$  og prestasjon er mindre studert (Lu et al., 2011), men Chapman (2013) fant en dårligere prestasjon (min) på 3000 meter hos deltakere med  $SaO_2 < 91\%$  sammenlignet med deltakere som hadde  $SaO_2 > 93\%$  etter endt test.

Mekanismene bak EIAH er assosiert med differansen mellom  $P_{A}O_2$  og  $PaO_2$  ( $P(A-a)O_2$ ) (Dempsey & Wagner, 1999). Fall i  $PaO_2$  under høye arbeidsbelastninger er forbundet med økt  $P(A-a)O_2$  (Åstrand et al., 2003). Ved maksimal belastning vil  $P(A-a)O_2$  kunne være 30 – 40 mmHg (Prefaut et al., 2000) sammenlignet med 5 mmHg i hvile (Widmaier et al., 2006). Mekanismene bak økningen i  $P(A-a)O_2$  er relatert til hypoventilasjon, arteriell-venøst shunt, ventilasjon/perfusjon mismatch og diffusjonsbegrensninger (Prefaut et al., 2000). Ved ventilasjon/perfusjon mismatch foreligger det ikke balanse mellom  $O_2$ -tilførsel og blodtilførsel i hver alveole, mens ved arteriell-venøs shunt blir ikke blodet i lungekapillærene forsynt med  $O_2$  (Widmaier et al., 2006). Hvor lang tid blodet bruker gjennom lungekapillærene kalles transittid (MTT) (Katch et al., 2010). En MTT på 0,35 sekunder er antydte å være nødvendig for fullstendig diffusjon, hos idrettsutøvere er det observert en MTT ned i 0,25 sekunder (Dempsey & Forster, 1982; Dempsey et al, 1984). Under intensiv fysisk trening vil MV øke og en redusert MTT kan begrense diffusjonen (Katch et al., 2010). Redusert  $DL_{CO}$

kan indikere treningsindusert diffusjonsbegrensning, men Turcotte et al (1997) fant ingen sammenheng mellom redusert  $DL_{CO}$  og  $SaO_2$  hos utholdenhetsutøvere. Redusert  $DL_{CO}$  kan også indikere svømmeindusert lungeødem (SIPE) som omfatter akkumulering av væske i lungene forårsaket av økt permeabilitet av alveolær/kapillærmembranen (Nielsen, 2003; Moon et al., 2016). SIPE er rapportert blant triatleter (Beale et al., 2015; Yamanashi et al., 2015) og kan forstyrre gassutvekslingen og er assosiert med økt  $P(A-a)O_2$  under fysisk anstrengelse (Lu et al., 2011).

### 2.1.7 Blodtrykk

Blodtrykket (BT) deles inn i systolisk og diastolisk trykk (Katch et al., 2010). Systolisk blodtrykk (SBT) er trykket i arteriene når hjerte kontraherer, mens diastolisk blodtrykk (DBT) er trykket i arteriene når hjerte hviler. Et normalt BT i hvile er ansett som  $SBT < 130 \text{ mmHg}$  /  $DBT < 85 \text{ mmHg}$  der menn er vist å ha et litt høyere BT i hvile sammenlignet med jevnaldrende kvinner (Reckelhoff, 2001). Ved aerob fysisk trening øker det SBT, mens det DBT forblir relativt uforandret. Etter den fysiske anstrengelsen synker derimot BT akutt og blir omtalt som post-exercise hypotensjon (PEH) (Senitko et al., 2002). Reduksjonen kan vedvare opptil et døgn, avhengig av intensiteten og varigheten på den fysiske treningen (Thompson et al., 2001; Helsedirektoratet, 2008b). Den akutte reduksjonen er antatt å forekomme grunnet vasodilatasjon av blodkar som reduserer perifer vaskulær motstand og et redusert MV (Senitko et al., 2002).

Aerobe aktiviteter som løping og sykling er kjent å medføre en PEH-respons hos trente og utrente (Senitko et al., 2002; Lakin et al., 2013). En større reduksjon i SBT er vist hos godt trente personer sammenlignet med utrente personer (Lakin et al., 2013; Cote et al., 2015). Redusert SBT og DBT er vist blant triatleter etter en fulldistansert Ironmankonkurranse (Sharwood et al., 2004; Nottin et al., 2009). Svømming er derimot antydnet å påvirke PEH annerledes enn løping og sykling (Brinks et al., 2009). Lakin et al (2013) studerte triatleter og fant ingen PEH-respons etter en svømmetest, men en signifikant reduksjon i SBT ble observert etter en sykkeltest. Begge testene ble gjennomført med moderat intensitet, 60 – 70% av maksimal hjertefrekvens ( $HF_{maks}$ ).

## 2.2 Astma og diagnostisering

### 2.2.1 Astma

Astma er definert som en heterogen sykdom og vanligvis karakterisert ved kronisk luftveisinflammasjon og respiratoriske symptomer som piping, kortpustethet,

tetthetsfølelse i brystet og hoste som varierer i tid og intensitet sammen med variabel ekspiratorisk luftstrømsobstruksjon (GINA, 2017). Utløsende triggere er blant annet luftveisinfeksjoner, allergener, kulde og intensiv fysisk trening (Kim & Mazza, 2011). The Global Asthma Report (2014) estimerer at 334 millioner mennesker verden over er berørt av astma. Både prevalensen og insidensen av astma har økt de siste tiårene, spesielt blant barn og unge (Brogger et al., 2003; Lødrup et al., 2006; Anandan et al., 2010; Brozek et al., 2015).

### *2.2.2 Bronkial hyperreaktivitet*

Bronkial hyperreaktivitet (BHR) er en overdreven og unaturlig økning i luftveismotstand som et resultat av en overfølsomhet ovenfor fysiske, kjemiske og farmakologiske stimuli (Bjermer & Anderson, 2005). For å definere BHR gjennomføres det en provokasjonstest med et direkte eller indirekte stimuli (Carlsen et al., 2008). BHR er et karakteristisk trekk blant astmatikere og en grunnleggende komponent i den astmatiske inflammasjonsprosessen i bronkiene og benyttes i diagnostisk sammenheng som mål på alvorlighetsgraden av astma (Grootendorst & Rabe, 2003; Chapman & Irvin, 2015). Personer uten astma kan også ha BHR (Masoli et al., 2004).

Utviklingen av BHR blant idrettsutøvere er sannsynligvis en konsekvens av flere patofysiologiske faktorer (Bjermer & Anderson, 2005). En høyere forekomst av BHR er blitt rapportert blant idrettsutøvere sammenlignet med den generelle befolkningen (Langdeau & Boulet, 2001; GINA, 2017). Bougalt et al (2009) observerte at elitesvømmere hadde signifikant høyere antall eosinofile granulocytter sammenlignet med friske kontroller. En moderat korrelasjon mellom eosinofile granulocytter og BHR ble samtidig identifisert. Økt antall neutrofile granulocytter og bronkiale epitelceller blant utøverne med BHR ble også rapportert i den samme studien. Belda et al (2008) observerte tilsvarende funn der en moderat korrelasjon mellom neutrofile granulocytter og BHR ble vist blant svømmere. Gjentakende høy  $V_E$  i et ugunstig miljø vil forlenge utøverens eksponering for luftveisirritanter og blir foreslått som en forklaring til den høye forekomsten av BHR blant idrettsutøvere (Kippelen & Anderson, 2013; Del Giacco et al., 2015). Stensrud et al (2007a) fant en høyere forekomst av BHR blant langrennsløpere >25 år sammenlignet med de <25 år. Anderson & Kippelen (2008) og Price et al (2013) diskuterer hvorvidt BHR blant idrettsutøvere er mer et resultat av en luftveisskade enn tegn på astma. Bougalt et al (2009) fant en signifikant positiv

korrelasjon mellom neutrofile granulocytter og antall treningstimer i uken blant elitesvømmere. Toennesen et al (2015) fant en signifikant positiv korrelasjon mellom antall treningstimer i uken og grad av BHR blant sommeridrettsutøvere.

### 2.2.3 EIA eller EIB

Anstrengelsesutløst astma (EIA) og anstrengelsesutløst bronkial konstriksjon (EIB) er to begreper som benyttes litt om hverandre i eksisterende litteratur (Stensrud, 2012). På 1960-tallet kom de første vitenskapelige artiklene som omhandlet EIA (Jones et al., 1962; Jones et al., 1963). I 2008 definerte European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) og American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) EIA som, *”en nedre luftveisobstruksjon og symptomer som hoste, tungpustethet og dyspné induisert av fysisk aktivitet hos individer med underliggende astma”* (Schwartz et al., 2008). Symptomene kan opptre under og etter fysisk aktivitet, men forekommer som oftest ved opphør av aktivitet (Parsons & Mastronarde, 2005).

Kippelen & Anderson (2013) beskriver EIB som en akutt innsnevring av luftveiene og forbigående redusert lungefunksjon etter fysisk trening hos individer med og uten klinisk diagnostisert astma. European Respiratory Society (ERS) og American Thoracic Society (ATS) anbefaler å sette  $\geq 10\%$  reduksjon i FEV<sub>1</sub> fra før til etter anstrengelse som et kriterium for EIB (Sterk et al., 1993; Parsons et al., 2013). Reduksjon i FEV<sub>1</sub> er et resultat av en bronkial konstriksjon som forekommer etter (2 – 15 minutter) anstrengelse (Parsons & Mastronarde, 2005). Innen 30 – 90 minutter etter anstrengelse returnerer FEV<sub>1</sub> vanligvis til 95% av baselineverdi (Parsons et al., 2013). Enkelte kan allikevel oppleve en late-phase-respons der konstriksjonen oppstår 4 – 8 timer etter opphør av anstrengelse (MacCallum & Comeau, 2016). Varighet, intensitet, type aktivitet, lufttemperatur, luftfuktighet, vanntemperatur og andre miljøfaktorer utøveren trener og konkurrerer i kan påvirke graden av EIB (Langdeau & Boulet, 2001; Zainudin et al., 2001; Stensrud, 2006; Parsons et al., 2013). Imidlertid er også kosttilskudd som Omega 3 vist å kunne redusere EIB hos astmatikere og idrettsutøvere etter fysisk trening (Mickleborough et al., 2003; Kumar et al., 2016). Samtidig er det ikke påvist noen effekt på BHR hos personer med mild til moderat astma (Brannan et al., 2015).

Hill et al (1991) og Kesavachandran & Shashidbar (2001) observerte signifikante reduksjoner i FEV<sub>1</sub> etter henholdsvis en triatlonskonkurranse og 100m butterfly. Tidlig

på 1970-tallet skulle intensiteten tilsvare 60 – 85% av estimert  $VO_{2maks}$  for å fremprovosere EIB (Carlsen et al., 2000). Carlsen et al (2000) observerte en sterkere korrelasjon mellom høy intensitet (95% av estimert  $HF_{maks}$ ) og eosinofile inflammasjonceller sammenlignet med lavere intensitet (85% av estimert  $HF_{maks}$ ). Dette kan indikere at høy intensitet i større grad en varigheten er essensielt for å fremprovosere bronkial konstriksjon og tolkning av EIB (Carlsen et al., 2000). Den foreliggende oppgaven vil referere til artikler som benytter EIA og EIB, men EIB vil konsekvent bli benyttet som et objektivi mål.

#### 2.2.4 Provokasjonstester

Diagnostisering av astma bør omfatte grundige undersøkelser og baseres på legeundersøkelser, kliniske undersøkelser og objektive tester i tillegg til subjektive symptomer (Kim & Mazza, 2011; Couto et al., 2012). Testene som er godkjent av verdens antidopingbyrå (WADA) og IOC kan benyttes for BHR og EIB blant idrettsutøvere. Testene kan grovt deles inn i direkte og indirekte provokasjonstester basert på ulike fysiologiske virkningsmekanismer og gir et mål på BHR (*tabell 1*).

**Tabell 1.** Direkte og indirekte provokasjonstester som benyttes for å vurdere BHR, EIA og EIB blant idrettsutøvere.

| Direkte stimuli                                       | Indirekte stimuli   |
|---|---|
| Metakolinprovokasjon ( $PD_{20met}$ , $PC_{20met}$ )  | EIB-test på tredemølle / ergometersykkel i normal romtemperatur |
| Histaminprovokasjon ( $PD_{20hist}$ , $PC_{20hist}$ ) | EIB-test der kald eller tørr luft inhaleres                     |
|   | Idrettsspesifikk EIB-test                                       |
|   | EVH-test  |
|   | Mannitolprovokasjon ( $PD_{15mannitol}$ )                       |
|   | Hypertont saltvannsprøvakasjon                                  |

(Stensrud, 2012)

##### 2.2.4.1 Direkte provokasjonstester

Direkte stimuli omfatter farmakologiske medisiner. Et forstøvet stoff benyttes for å stimulere til en forbigående bronkial konstriksjon ved fravær av inflammasjon. Metakolin klorid eller histamin difosfat er de mest benyttede stoffene (ATSD, 2012). Det inhaleres trinnvise doble doser av stoffet og spirometri utføres i etterkant. Testen avsluttes når 20% reduksjon i  $FEV_1$  observeres fra baseline (Holzer & Brukner, 2004).

Den kumulative dosen eller konsentrasjonen som fremkaller 20% reduksjon i FEV<sub>1</sub> blir omtalt som henholdsvis PD<sub>20</sub> og PC<sub>20</sub> (Cockcroft, 2015; Coates et al., 2017). Metakolin og histamin trigger en bronkial konstriksjon ved tilnærmet lik konsentrasjon (ATS, 2000). Allikevel er metakolin som provokasjonsagens foretrukket på grunn av bedre reliabilitet og rapporterte bivirkninger ved histamin (hodepine, heshet, rødhet) (ATS, 2000; Stensrud, 2012). Hvilke cut-off verdier som skal benyttes blant idrettsutøvere er omdiskutert, men WADA og IOC-MC anbefaler PD<sub>20met</sub> ≤ 2 μmol / ≤ 4 mg/mL for å definere BHR for idrettsutøvere som ikke er behandlet med inhalasjonssteroider (Pedersen et al., 2008; Bougault et al., 2010; Stensrud, 2012).

#### *2.2.4.2 Indirekte provokasjonstester*

Indirekte provokasjonstester omfatter fysisk stimuli (fysisk aktivitet, kald luft, hyperventilering) og kjemisk stimuli (AMP, mannitol) (Cockcroft & Davis, 2006). Indirekte stimuli er basert på varmetap og væsketap fra luftveiene. Indirekte tester kan gjennomføres på et laboratorium, men også på idrettsarenaen. Ved idrettsspesifikke tester kan det være utfordrende å standardisere testprotokollen (Kahn, 2006). Eukapnisk hyperventilasjonstest (EVH) er foreslått som gullstandarden for å diagnostisere EIB blant eliteutøvere (Anderson et al., 2001; Kahn, 2006). Hensikten er å provosere fram EIB og symptomer som hoste, dyspné og økt slimproduksjon gjennom hyperventilering (Anderson et al., 2001; Stensrud, 2012). Testen fører til en luftveisobstruksjon som ved trening i kald og tørr luft (Ali, 2011). En tørr gassblanding inhaleres kontinuerlig og består av 5% CO<sub>2</sub>, 21% O<sub>2</sub> balansert med nitrogenoksid (NO<sub>2</sub>) (Stensrud, 2012). Gassen har til hensikt å øke væsketapet i respiratoriske slimhinner som resulterer i økt osmolaritet og frigjøring av inflammatoriske mediatorer (Rundell & Slee, 2008; Ali, 2011). Testen gjennomføres i romtemperatur og det anbefales at idrettsutøvere oppnår en V<sub>E</sub> på 30 x FEV<sub>1</sub> i 6 minutter (Carlsen et al., 2005; Rundell & Slee, 2008; Dickinson et al., 2011). Spirometri (FEV<sub>1</sub>) gjennomføres før og etter testen for å vurdere EIB.

### **2.3 Astma hos idrettsutøvere**

#### *2.3.1 Forekomst blant idrettsutøvere*

Høy forekomst av astma og BHR blant idrettsutøvere innen langrenn ble vist tidlig på 1990-tallet (Larsson et al 1993; Heir & Oseid, 1994a). Flere oversiktsartikler rapporterer at idrettsutøvere har en høyere forekomst av BHR og EIB sammenlignet med den generelle befolkningen (Rundell & Jenkinson 2002; Turcotte et al., 2003; Parsons & Mastrorarde 2005; Weiler et al., 2007; Del Giacco et al., 2015). Fitch (2012)



undersøkte hvor mange olympiske utøvere som hadde søkt og fått godkjenning til å inhalere  $\beta_2$  agonister (IBA) under OL i 02, 04, 06, 08 og 2010. Andelen stabiliserte seg rundt 7 – 8% i 06, 08 og 2010 og astma ble indentifisert som den hyppigste kroniske medisinske tilstanden. Det vil være en forenkling å snakke om forekomsten av EIB blant idrettsutøvere generelt, dette kan være påvirket av hvilken idrett og trening som utføres (Helenius et al., 1997). En forekomst av EIA opp til 22,8% og 54,8% er rapportert blant henholdsvis sommeridrettsutøvere og vinteridrettsutøvere (Del Giacco et al., 2015).

Flest triatleter (24,9%) etterfulgt av syklistene (17,2%) og svømmere (17,1%) hadde godkjenning til å inhalere IBA i henhold til IOC-MC sine kriterier under sommer OL i 04 og 08 (Fitch, 2012). Carlsen et al (2008) rapporterte lignende funn. Flest syklistene (15,4%), tett etterfulgt av triatleter og svømmere inhalerte IBA under OL i 96, 00 og 04. Mountjoy et al (2015) undersøkte forekomsten av astma i fem ulike vanddisipliner under OL i 04 og 08 og under International Swimming Federation World Championship i 05, 07 og 09. En signifikant høyere forekomst blant svømmerne (~12 – 24%) ble observert. Bougault et al (2009) og Bougault et al., (2010) undersøkte elitesvømmere der henholdsvis 69% og 60% hadde BHR etter en provokasjonstest med metakolin ( $PC_{20met}$ ). Üçök et al (2004) og Teixeira et al (2012) undersøkte elitelangdistanseløpere hvor begge observerte EIB hos 25% etter henholdsvis en EIB-test på tredemølle og en EVH-test. Medelli et al (2006) undersøkte forekomsten av BHR hos et profesjonelt sykkellag. Totalt 52% hadde en positiv metakolintest ( $PD_{20met}$ ).

Det er begrenset med litteratur på BHR og EIB blant triatlonsutøvere. Knöpfli et al (2007) studerte det sveitsiske triatlonlandslaget over to år. Etter en idrettsspesifikk EIB-test hadde 43% EIB og en signifikant økning i BHR ble observert. Langdeau et al (2000) gjennomførte en provokasjonstest med metakolin ( $PC_{20met}$ ) på godt trente triatleter. BHR ble indentifisert hos 32%. En signifikant reduksjon i  $FEV_1$  er allikevel blitt rapportert etter langvarige utholdenhetskonkurranser som triatlon, maraton, ultraman, og fjellultramaraton (Mahler & Loke, 1981; Hill et al., 1991; Rogers et al., 2002; Blaber et al., 2004; Seedhouse et al., 2006; Vernillo et al., 2015). Det er diskutert om redusert  $FEV_1$  etter slike langvarige konkurranser med høy  $V_E$  er et resultat av redusert respiratorisk muskelstyrke (Loke et al., 1982; Hill et al., 1991; Ross et al., 2008; Price et al., 2014). Redusert respiratorisk muskelstyrke målt med maksimalt inspiratorisk trykk (MIP) og maksimalt ekspiratorisk trykk (MEP) er funnet etter et

triathlon, maraton og fjellmaraton (Loke et al., 1982; Hill et al., 1991; Chevolet et al., 1992; Ross et al., 2008; Wüthrich et al., 2015). Samtidig er ingen signifikante reduksjoner i MIP eller MEP funnet etter et 24 timers løp og et ultramaraton (Mahler & Loke, 1981; Warren et al., 1989). Derimot viser studiene varierende assosiasjon mellom redusert respiratorisk muskelstyrke og redusert FEV<sub>1</sub>. Redusert FEV<sub>1</sub> etter et triathlon er også assosiert med SIPE som er assosiert med høy V<sub>E</sub> under svømming i kaldt vann (Miller et al., 2010; Carter & Koehle, 2011; Beale et al., 2015; Yamanashi et al., 2015).

Det er en større prosentandel klassifiserte utholdenhetsidretter i vinter OL sammenlignet med sommer OL og ulike miljøfaktorer på vinteren versus sommeren påvirker bronkiene forskjellig (Fitch et al., 2008; Cote et al., 2017). Wilber et al (2000) studerte det amerikanske vinterolympiske laget i 1998 og 50% av langrennsløperne ble identifisert med EIB. I studien til Larsson et al (1993) hadde 80% av de svenske langrennsløperne astmasymptomer eller BHR etter en positiv provokasjonstest med metakolin. Indirekte versus direkte provokasjonstester og ulike målemetoder og cut-off verdier vil påvirke resultatene i eksisterende litteratur. Variasjon mellom studier kan muligens tillegges forskjellige diagnostiske målemetoder (Del Giacco et al., 2015).

### *2.3.2 Sesongvariasjoner*

I 1994 observerte Heir sesongmessige variasjoner av BHR hos norske langrennsløpere. Bronkial reaktivitet var mer uttalt på vinteren sammenlignet med andre årstider, for kontrollgruppen ble det vist motsatt. I 1995 rapporterte Heir & Larsen en assosiasjon mellom høy treningsdose og høy intensitet (>90% av HF<sub>maks</sub>) og BHR. Bougault et al (2011) undersøkte endringer i BHR og inflammasjon blant svømmere etter minimum 14 dagers hvile fra intensiv fysisk trening. En signifikant reduksjon i BHR ble vist fra siste treningsdag til siste hviledag ved både en provokasjonstest med metakolin (PC<sub>20met</sub>) og en EVH-test. Svømmerne hadde høyere nivåer av immunoglobulin (IgE) i serum sammenlignet med kontrollgruppen i samme studien. Dette kan indikere gjentagende remodellering av epitellaget som en konsekvens av inflammasjon (Kippelen & Anderson, 2013). Helenius et al (2002) studerte elitesvømmere etter endt karriere og fant en kraftig reduksjon i BHR og astma, hos enkelte var også symptomene helt fraværende. Blant fortsatt aktive elitesvømmerne ble det funnet en økning av eosinofile inflammasjonceller. Forfattere av flere artikler diskuterer om BHR er delvis reversibel

siden det er observert forbedringer etter karriereslutt (Helenius et al, 2002; Bougault et al, 2011; Del Giacco et al., 2015).

### *2.3.3 Astma fenotyper hos idrettsutøvere*

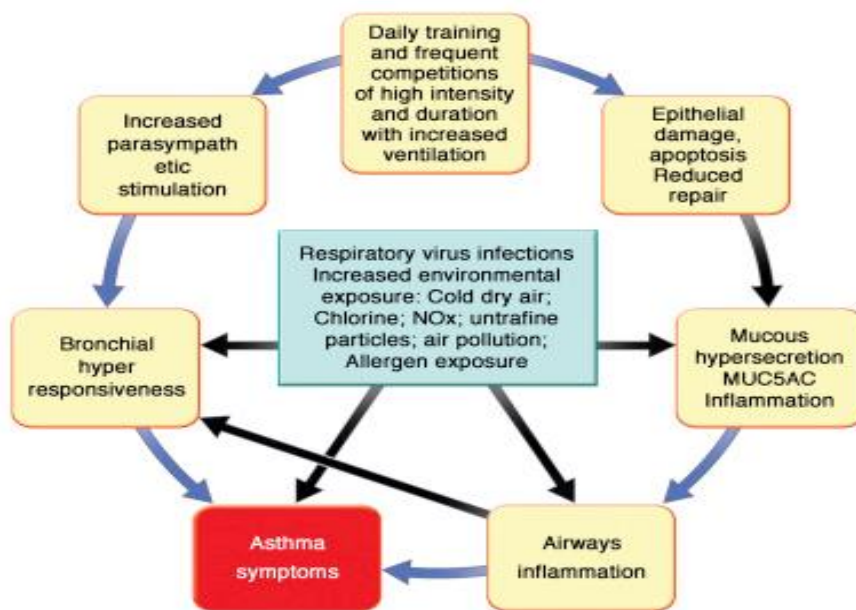
Astma er et fenotypisk komplekst syndrom der utallige genetiske og miljømessige påvirkninger kan lede til flere kliniske fenotyper med forskjellige underliggende årsaksmekanismer (Hallstrand & Henderson, 2009; GINA, 2017). Det har blitt foreslått å kategorisere astma blant idrettsutøvere inn i to kliniske fenotyper; atopisk astma og idrettsastma (Haahtela et al., 2008; Couto et al., 2015). Atopisk astma er den 'klassiske astmaen' og utvikles vanligvis i ung alder. Den er kjennetegnet ved BHR og utløses ofte av allergener, anstrengelse etc., og har ofte forhøyede verdier av fraksjonert ekspirert nitrogenoksid (FE<sub>NO</sub>) som er et tegn på eosinofil inflammasjon (Stensrud, 2012; Couto et al., 2018). Tetthetsfølelse i brystet og tung og pipende pust er karakteristiske symptomer ved et astmaanfall og kan opptre under og etter anstrengelse og i hvile hvor triggere som allergi og infeksjoner kan utløse en bronkial konstriksjon (Stensrud, 2012).

Idrettsastma utvikles senere og ofte i løpet av idrettskarrieren. Denne distinkte fenotypen kjennetegnes ved tilstedeværelse av BHR, økt parasymptatisk aktivitet, men ingen sterk assosiasjon med atopi, allergi eller forhøyede FE<sub>NO</sub> verdier (Haahtela et al., 2008; Couto et al., 2018). Økende slimproduksjon under fysisk anstrengelse etterfulgt av en bronkial konstriksjon i kombinasjon med langvarig hoste ved opphør av anstrengelse er karakteristiske trekk (Stensrud, 2012). Under OL i 2006 hadde 193 utøvere godkjennelse til å benytte IBA i henhold til IOC sine kriterier. Kun 32,1% oppga at de hadde 'klassisk astma', mens 48,7% rapporterte om at astmautviklingen begynte i 20-årsalderen (Couto et al., 2018). Bougault et al (2009) observerte forskjellig karakteristikk ved luftveisinflammasjonen mellom langrennsløpere og svømmere på elitenivå. Om fenotypen er relatert til miljøfaktorer er uklart, men ulike omgivelsesforhold kan påvirke luftveiene forskjellig (Cote et al., 2017). Tsukioka et al (2017) gjorde en clusteranalyse på 104 astmatiske idrettsutøvere fra Japan som ikke benyttet kortikosteroider (ICS). Data fra før administrering av ICS ble innhentet. Tre ulike fenotyper ble identifisert. Fenotype 1 (32%) hadde mindre atopisk fenotype og normal lungefunksjon, fenotype 2 (44%) hadde mindre atopisk fenotype og redusert FEV<sub>1</sub> (% av forventet), fenotype 3 (24%) hadde sterk atopisk fenotype med høye verdier

av eosinofile granulocytter og immunoglobulin E-nivåer i blodet. Dataene kan indikere at tre fenotyper finnes blant japanske idrettsutøvere med astma (Tsukioka et al., 2017).

## 2.4 Utvikling av astma blant idrettsutøvere

Utviklingen av EIB er trolig relatert til langtidseffektene av gjentagende trening med høy  $V_E$  i et ugunstig miljø medfører og sannsynligvis en interaksjon mellom utallige mekanismer (figur 2) (Moreira et al., 2011; Couto et al., 2018).



**Figur 2.** Foreslåtte mekanismer ved utvikling av astma blant idrettsutøvere (Carlsen & Carlsen, 2016).

### 2.4.1 Akutte mekanismer ved EIB

To hovedteorier, varme- og væsketap fra luftveiene står sentralt når det gjelder de akutte mekanismene ved EIB (Parson & Mastronarde, 2005). Mekanismene er basert på økt  $V_E$  under fysisk trening som indirekte leder til konstriksjon av bronkialtreet. Godt trente utøvere kan oppnå en maksimal  $V_E$  over  $200 \text{ l/min}^{-1}$ . Når  $V_E$  overstiger  $35\text{--}40 \text{ l/min}^{-1}$  vil en større andel av inspirasjonsluften fuktes og varmes opp i de nedre luftveiene (Sue-Chu, 2012). Dette kan trigge et bredt spekter av vaskulære, cellulære og nevralt prosesser og kan føre til innsnevring av bronkiene (Kippelen & Anderson, 2013).

#### 2.4.1.1 Varmetap

Den termiske teorien omfatter nedkjøling av luftveiene under anstrengelse, etterfulgt av rask oppvarming ved opphør av anstrengelse (Anderson & Daviskas, 2000). Teorien har sitt opphav fra en studie i 1979 og ble foreslått som et sentralt stimuli til en bronkial konstriksjon i forbindelse med fysisk trening (Deal et al., 1979a).

Ved økende  $V_E$  under fysisk trening vil det oppstå en nedkjøling av sentrale og perifere luftveier (Carlsen, 2012c). Nedkjølingen kan føre til en refleksbettinget parasympatisk nervestimulering av n. Vagus og forårsake konstriksjon av glatt muskulatur i bronkialveggen (Stensrud, 2012). Nedkjølingen kan samtidig føre til pulmonal vasokonstriksjon av lungekapillærer og forårsake reaktiv hyperemi som videre kan resultere i ødemdannelse i luftveiene, og redusert blodgjennomstrømning i bronkiene oppstår for å hindre ytterligere varmetap (Anderson & Daviskas, 2000; Carlsen, 2011; Stensrud, 2012). Når  $V_E$  reduseres ved opphør av aktivitet vil en vasodilatasjon oppstå. Økt slimhinneødem, konstriksjon av glatt muskulatur og redusert diameter i bronkiallumen vil føre til en økt luftveismotstand blant reaktive personer og redusert lungefunksjon (Gilbert & McFadden, 1992; Carlsen, 2012a). Dette kan indikere at oppvarmingen av luftveiene etter nedkjølingen leder til trangere passasje for luften og redusert lungefunksjon (McFadden et al., 1986). Varmetapet og nedkjølingen av luftveiene vil forsterkes ytterligere dersom kald luft inhaleres (Deal et al., 1979b; Jaeger et al., 1980; Anderson & Holzer, 2000; Stensrud et al., 2007b).

#### *2.4.1.2 Væsketap*

Den osmotiske teorien omhandler dehydrering av luftveiene. Teorien ble utviklet som en konsekvens av at EIB ble observert når varm tørr luft ble inhalert (Anderson et al., 1985; Eschenbacher et al., 1992). Tørre luftveier og mediatorfrisetting er blitt foreslått å være den dominante årsaken til EIB (Anderson & Daviskas, 2000; Hallstrand, 2012).

Det økende væsketapet under høy  $V_E$  leder til hyperosmolaritet i ekstracellulærvæsken i respiratoriske slimhinner. Dette medfører en innstrømming av væske fra intra- til ekstracellulære rom (Carlsen, 2012c). Når aktiviteten opphører og  $V_E$  avtar vil vann bevege seg ekstracellulært fra nærliggende celler mot bronkiallumen for å gjenopprette osmolariteten til et konstant nivå (Rundell & Jenkinson, 2002; Kippelen & Anderson, 2013). For at osmolariteten skal holdes på et konstant nivå må vannet som diffunderes erstattes relativt raskt. Hvor fort tilbakestrømningen skjer er foreløpig ikke kartlagt, men det er betinget konsentrasjonsforskjellen og epitelcellemembranens permeabilitet for vann (Anderson et al., 1989). Den regulatoriske økningen av cellevolum som et resultat av vannets tilbakestrømning er en sentral mekanisme som leder til frigjøring av inflammatoriske mediatorer (Anderson & Daviskas, 2000). Væske som diffunderer fra intra- til ekstracellulære rom resulterer i økt konsentrasjon av intracellulære ioner (Eveloff & Warnock, 1987). Ved å aktivisere ionekanaler kan cellene både øke og

reduere det intracellulære volumet (Eveloff & Warnock, 1987). Hallstrand & Henderson (2009), Moreira et al (2011) og Carlsen (2012c) er entydige om at den økte konsentrasjonen av intracellulære ioner sannsynligvis frigjør inflammatoriske mediatorsubstanser og nydannede eikosannoider. Omega 3 er antatt å redusere genereringen av pro-inflammatoriske mediatorer som leukotriener og prostaglandiner (Mickleborough et al., 2003; Helenius et al., 2005; Price et al., 2015). En mediatorfrisettingen kan medføre konstriksjon av glatt muskulatur, økt slimdannelse og ødemdannelse som fører til en bronkial konstriksjon (Anderson & Daviskas, 2000).

#### *2.4.2 Det autonome nervesystemet*

Det autonome nervesystemet (ANS) arbeider selvstendig og har som hovedoppgave å regulere aktiviteten til indre organer, kjertler og annet vev i kroppen (Katch et al., 2010). ANS blir delt inn i hovedgruppene det sympatiske (SNS) og parasympatiske (PNS) nervesystemet (Brodal, 2007). Det SNS står ansvarlig for å stimulere aktiviteter som spesielt foregår i situasjoner med ekstra påkjenning, som ved fysisk trening. Det PNS bidrar til vedlikeholdsfunksjoner som fordøyelse, spyttsekresjon og stimulerer aktiviteter som opptrer i hvile (Brodal, 2007). God balanse mellom SNS og PNS er viktig for en optimal regulering av lungefunksjonen (Mazonne & Canning, 2002). De siste tiårene har det blitt rettet et større fokus mot det PNS og hvilken effekt økt parasympatisk aktivitet har på bronkiene og BHR blant idrettsutøvere. Økt parasympatisk aktivitet har blitt rapportert blant utholdenhetsutøvere sammenlignet med friske inaktive personer målt ved heart rate variability (HRV) og pupillometri (Langdeau & Boulet, 2001; Filipe et al., 2003; Kaltsatou et al., 2011). Det ANS påvirker konstriksjon og dilatasjon av glatt muskulatur med parasympatisk kolinerge nerver som stimulerer bronkial konstriksjon, mens sympatiske nerver stimulerer bronkodilatasjon (Canning & Fisher, 2001). Det PNS regulerer flere aspekter ved lungefunksjon som slimdannelse og vasodilatasjon av bronkiale blodkar, hvor disse er inkludert ved EIB (Kippelen & Anderson, 2013). Konstriksjon av parasympatisk kolinerge nerver skjer ved utskillelse av acetylkolin (ACh) (Laitinen & Laitinen, 1987; Jacoby et al., 2001). ACh vil kunne binde seg til M<sub>3</sub> muskarinreseptorer som finnes i epitelceller og inflammasjonsceller og kan lede til konstriksjon av glatt muskulatur, inflammasjon og vevsremodellering (Jacoby et al., 2001; Kippelen & Anderson, 2013).

Økt parasymptomatisk aktivitet og redusert sympatomisk aktivitet målt ved pupillometri er observert blant godt trente utholdenhetsutøvere (Filipe et al., 2003). Raczak et al (2006) studerte langdistanseløpere der økende parasymptomatisk aktivitet målt ved HRV ble observert i sesong sammenlignet med utenfor sesong. En signifikant korrelasjon mellom parasymptomatisk hjerteaktivitet og  $VO_{2maks}$  er vist blant utholdenhetsutøvere (Goldsmith et al., 1997). Couto et al (2018) foreslår utholdenhetstrening og økt aerob kapasitet fører til økt parasymptomatisk aktivitet. Pichon et al (2005) fant at deltakere med BHR til metakolin ( $PD_{20met}$ ) hadde økt HRV sammenlignet med deltakere uten BHR. Stang et al (2016) undersøkte assosiasjonen mellom BHR til metakolin ( $PD_{20met}$ ) og parasymptomatisk aktivitet, målt ved HRV og pupillometri hos friske og astmatiske svømmere og langrennsløpere og friske kontroller. Vagal aktivitet var assosiert med BHR til metakolin ( $PD_{20met}$ ), men ikke til pupillometri parametere. Assosiasjonen mellom parasymptomatisk aktivitet og BHR var sterkere blant svømmerne i samme studien. Det er behov for ytterligere forskning for å kartlegge hvordan parasymptomatisk aktivitet påvirker BHR og astmautviklingen (Knöpfli et al, 2005).

#### *2.4.3 Epitelskade*

Forfattere av vitenskapelige artikler diskuterer om epitelskader i luftveiens slimhinner er den primære skaden ved EIB og en sentral brikke i utviklingen av idrettsastma (Kippelen & Anderson, 2012; Carlsen, 2012c; Del Giacco et al, 2015). Gjentakende høy  $V_E$  fører til gjentatt strekk og kompresjon av epitelceller og et mekanisk stress på bronkialveggen (Kippelen et al., 2012). Et skadet luftveiseepitel vil på kort sikt kunne føre til lettere passasje for skadelige stoffer gjennom bronkialveggen (Kippelen & Anderson, 2013). En interaksjon mellom stoffene og inflammatoriske celler kan trigge en inflammatorisk respons (Kippelen & Anderson, 2013). Over tid vil gjentakende mekanisk stress i tillegg til termisk og osmotisk stress muligens medføre skade på epitellaget, som igjen kan resultere i vevsremodellering (Bougault et al., 2012). For idrettsutøvere med allergi diskuterer Kippelen og Anderson (2013) om gjentatt reparasjon kan skape en modell av passiv sensibilisering hvor glatt muskulatur blir hyppig utsatt for sirkulerende IgE og kan fremme utviklingen av EIB.

Akutt luftveisinflammasjon og økt antall epitelceller i sputum er blitt observert blant friske deltakere etter et halvmaraton og maraton (Bonsignore et al., 2001; Chimenti et al., 2010). Økt konsentrasjon av epitelceller i induisert sputum kan være tegn på epitelskader (Hallstrand et al., 2005). Chimenti et al (2010) fant omtrent en dobling av

interleukin (IL-8) og signifikante økte serumnivåer av Clara cell protein 16 (CC-16) blant friske deltakere etter et halvmaraton. IL-8 er en kjemotaktisk og inflammatorisk mediator som er vist å korrelere med neutrofile granulocytter i sputum blant friske barn (Kulkarni et al, 2007). CC-16 er et protein som i urin er en markør for bronkiale skader blant idrettsutøvere (Bolger et al, 2011). Boulet et al (2005) fant økte nivåer av neutrofile granulocytter i sputum 24 timer etter intensiv fysisk trening hos svømmere og løpere med BHR. Stang et al (2018) undersøkte astmatiske og friske svømmere og langrensløpere og friske kontroller. Ingen signifikante forskjeller i epitelceller i sputum ble funnet mellom de tre gruppene. Epitelskader var ikke assosiert med BHR målt ved en provokasjonstest med metakolin (PD<sub>20met</sub>). Derimot ble det observert høyere nivåer av IL-8 i sputum blant svømmere og langrensløpere sammenlignet med friske kontroller i samme studien. Bougault et al (2012) observerte en økende luftveisinflammasjon og vevsmodellering ved bruk av bronkoskopi blant elitesvømmere med og uten BHR. I tillegg ble det funnet økende mucinceller blant svømmere sammenlignet med astmatiske personer (Bougault et al., 2012). Ved skade på epitellaget må cilierte epitelceller erstattes og primært er det dette med mucinceller (MUC5AC). Hallstrand et al (2007) fant økte nivåer av MUC5AC i sputum etter fysisk trening blant idrettsutøvere med astma og EIB. Epitelceller frigjør avslappende stoffer (PGE<sub>2</sub>) som motvirker konstriksjon av glatt muskulatur (Vanhoutte, 1989). Det multiple stresset (termisk, osmotisk, mekanisk) på bronkialveggene kan forårsake skade på epitellaget og gjentagende høy V<sub>E</sub> kan trigge en reparasjonskaskade og føre til remodellering (Kippelen & Anderson, 2013).

#### *2.4.4 Miljøfaktorenes påvirkning*

Utholdenhetsutøvere er eksponert for potensielle luftveisirritanter på grunn av gjentagende trening med høy V<sub>E</sub> (Carlsen, 2012b; Couto et al., 2018). Forskjellige idretter vil ha ulike miljøfaktorer som kan trigge en bronkial konstriksjon og bidra til utvikling av BHR (*tabell 2*).

Den høye forekomsten av BHR og EIB blant syklister og langdistanseløpere kan med stor sannsynlighet tillegges mange treningstimer med høy V<sub>E</sub> i et storbymiljø som er preget av høy ozonkonsentrasjon, luftforurensing fra biler og industri (støv og eksos) og allergener (mugg, pollen etc) (Medelli et al., 2006; McCreanor et al, 2007; Parsons et al, 2013; Del Giacco et al., 2015). Vitenskapelige studier har vist en økende forekomst av



BHR og EIB ved gjentagende trening i innendørs svømmebasseng (Langdeau et al., 2000; Bernard et al., 2006; Stadelman et al., 2011). Studier indikerer at organiske klorforbindelser er skadelig for øvre og nedre luftveier (Nemery et al, 2002; Bernard et al, 2006; Bougault & Boulet, 2012; Carlsen, 2012c). Organiske klorforbindelser er høyst sannsynlig en sentral faktor til den høye forekomsten av BHR og EIB blant svømmere (Bougault et al., 2009). Triatlon er en ekstremidrett som er sammensatt av tre ulike disipliner og treningsformen vil dermed skille seg fra andre idrettsutøvere. Triatleter på både amatør-, nasjonalt- og internasjonalt nivå legger ned utallige treningstimer i de ulike disiplinene (Baker et al., 2005). Egermann et al (2003) undersøkte 656 deltakere i en Ironmankonkurranse i 2000. Gjennomsnittlig antall treningstimer i uken var 15,7 timer. Det ekstreme treningsvolumet vil sannsynligvis medføre høy eksponering for flere luftveisirritanter og potensielt påvirke utviklingen av BHR og EIB blant triatleter (Knöpfli et al., 2007; Mountjoy et al., 2015). En triatlonskonkurranse kan medføre svømming i relativt kaldt vann. I enkelte studier har det blitt antydnet at nedkjøling av ansiktet kan indusere og øke en bronkial konstriksjon (Koskela & Tukiainen, 1995; Zeitoun et al., 2004; Koskela, 2007).

**Tabell 2.** Potensielle triggere til utvikling av bronkial hyperreaktivitet (BHR).

---

**Risikofaktorer og triggere for ulike idretter**

---

Luftveisirritanter

- Syklister (f. eks veistøv, dieseleksos)
- Svømmere (f.eks trikloramin)
- Skøyteidretter (f.eks N<sub>2</sub>O og ozonkonsentrasjonen)

Kald, tørr luft

- Langrennsløpere og skiskyttere
- Skøyteidretter

Allergener

- Maraton og langdistanseløpere
- Syklister

Virusinfeksjoner

- All anstrengende idrettsaktiviteter
- 

(Bjermer & Anderson, 2005)

## 3.0 Metode

### 3.1 Studiedesign

Den foreliggende oppgaven er en del av et større forskningsprosjekt. Hovedprosjektet var å undersøke endringer i kroppstemperatur, inflammasjonsmarkører i blod og lungefunksjon hos godt trente elitetriatleter og friske mosjonister fra før til etter en fulldistansert Norseman. Prosjektet er et samarbeidsprosjekt mellom Oslo Universitetssykehus HF (OUS) og Norges idrettshøgskole (NIH), Oslo. Undersøkelsene ble utført i forbindelse med Isklar Norseman Xtreme Triathlon 6. August 2016 og 5. August 2017. Konkurransen starter med 3,8 km svømming i Eidfjord, etterfulgt av 180 km sykling over Hardangervidda til Tinn i Telemark og 42 km løping med målgang på Gaustatoppen eller Gaustablikk i Telemark. Begge årene ble datainnsamlingen gjennomført innenfor en tidsperiode på to døgn. Studien er en observasjonell tverrsnittstudie med én pre- og to posttester. Kun testresultater og testmetoder som er benyttet for å besvare problemstillingen i den foreliggende oppgaven vil bli beskrevet.

Prosjektorganisasjonen besto av prosjektleder Jonny Hisdal (PhD) ved Oslo universitetssykehus, Maria Mathiassen (lege) ved sykehuset Telemark, Jørgen Melau (PhD-stipendiat), UIO og sykehuset Vestfold og Trine Stensrud (PhD) ved NIH. Julie Stang (PhD-stipendiat), NIH og Hege Nymo Østgaard (laboratorieingeniør), NIH bistod den praktiske gjennomføringen av undersøkelsene i 2016. Camilla R. Illidi (M.Sc), NIH bistod i 2017.

### 3.2 Utvalg

Tretti-seks triatleter (25♂/11♀) med en gjennomsnittsalder på 40,8±9,8 år og 27 triatleter (25♂/2♀) med en gjennomsnittsalder på 39,7±7,9 år ble inkludert i prosjektet i henholdsvis 2016 og 2017 (*tabell 3*). Resultater fra totalt 57 deltakere (45♂/12♀) er inkludert i oppgavens statistiske analyser med valide pre- og postmålinger (*figur 3*). Alle kontinenter bortsett fra Afrika er representert i studien. I 2016 deltok 18 nordmenn, 14 deltakere fra ni andre europeiske land og ti deltakere fra syv ulike land utenfor Europa i studien. På grunn av målgang to forskjellige steder, kun de første 160 deltakerne med beste tid når det gjenstår ca 10 km går i mål på Gaustatoppen. Begrenset testutstyr gjorde det ikke mulig å gjennomføre postmålinger parallelt. I 2017 var det tolv nordmenn, åtte deltakere fra fire ulike europeiske land og fire deltakere fra to forskjellige land utenfor Europa. To deltakere brøt konkurransen i 2016 (2♂), tre i 2017

(2♂/1♀) og en (♂) i 2017 fikk ikke valide premålinger. Disse er inkludert i den deskriptive tabellen (*tabell 3*) av hele utvalget ( $n=63$ ), men ekskludert fra de statistiske analysene i resultatkapittelet på grunn av manglende pre- eller postmålinger. To måtte bryte på grunn av skade, to ble innlagt grunnet respirasjonsproblemer og en ga seg uten å oppgi grunn.

**Tabell 3.** Karakteristikk av deltakerne ( $n=63$ ), presentert som gjennomsnitt med standardavvik ( $\pm$ ).

Forskjell mellom menn og kvinner er presentert med 95% konfidensintervall (95% KI) og P-verdi (p).

|                           | <b>Totalt<br/><math>n=63</math></b> | <b>Menn<br/><math>n=50</math></b> | <b>Kvinner<br/><math>n=13</math></b> | <b>95% KI</b>  | <b>p</b> |
|---------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------|----------|
| Alder (år)                | 40,34 $\pm$ 9,02                    | 41,24 $\pm$ 9,23                  | 36,92 $\pm$ 7,51                     | -9,87, 1,23    | 0,125    |
| Høyde (cm)                | 176,53 $\pm$ 7,71                   | 179,10 $\pm$ 6,17                 | 166,65 $\pm$ 4,27 *                  | -16,09, -8,80  | <0,001   |
| Vekt (kg)                 | 73,58 $\pm$ 9,74                    | 76,74 $\pm$ 7,83                  | 61,42 $\pm$ 6,22 *                   | -20,01, -10,62 | <0,001   |
| KMI (kg/cm <sup>2</sup> ) | 23,56 $\pm$ 2,07                    | 23,94 $\pm$ 1,95                  | 22,11 $\pm$ 1,92 *                   | -3,08, -0,56   | <0,005   |

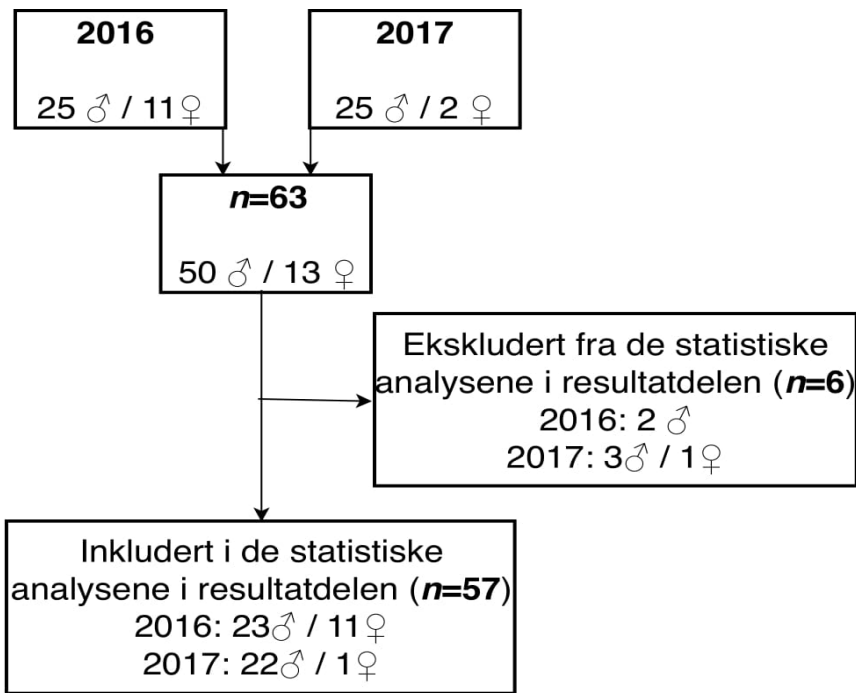
$\pm$ = standardavvik,  $n$ = antall, KI= konfidensintervall, KMI= kroppsmasseindeks

\* statistisk signifikant ( $p \leq 0,05$ )

### 3.2.1 Rekrutteringsprosessen

Prosjektansvarlig sendte skriftlig invitasjon til å delta i studien via e-post til alle deltakerne i Isklar Norseman Xtreme Triathlon 3 uker før konkurransen i både 2016 og 2017. Invitasjonen inneholdt informasjon om prosjektets formål og de ulike testmetodene. Det var frivillig deltakelse og utøverne som ønsket å delta ga selv tilbakemelding om dette gjennom e-post og ble deretter inkludert etter å ha signert informert samtykke. Flere menn enn kvinner deltok i Norseman, både i 2016 (203♂/47♀) og 2017 (209♂/37♀) noe som gjenspeiler inklusjonen i den foreliggende studien (*figur 3*).

Fjorten dager før konkurransen fikk deltakerne tilsendt et mer detaljert informasjonsskriv på engelsk om prosjektets formål, samt en grundig redegjørelse for forskningsprotokollen. I tillegg ble det gitt muntlig informasjon om prosjektet til hver enkelt deltaker fra testpersonellet i forbindelse med signering av samtykke (norsk og engelsk) på første testdag (*vedlegg 3*).

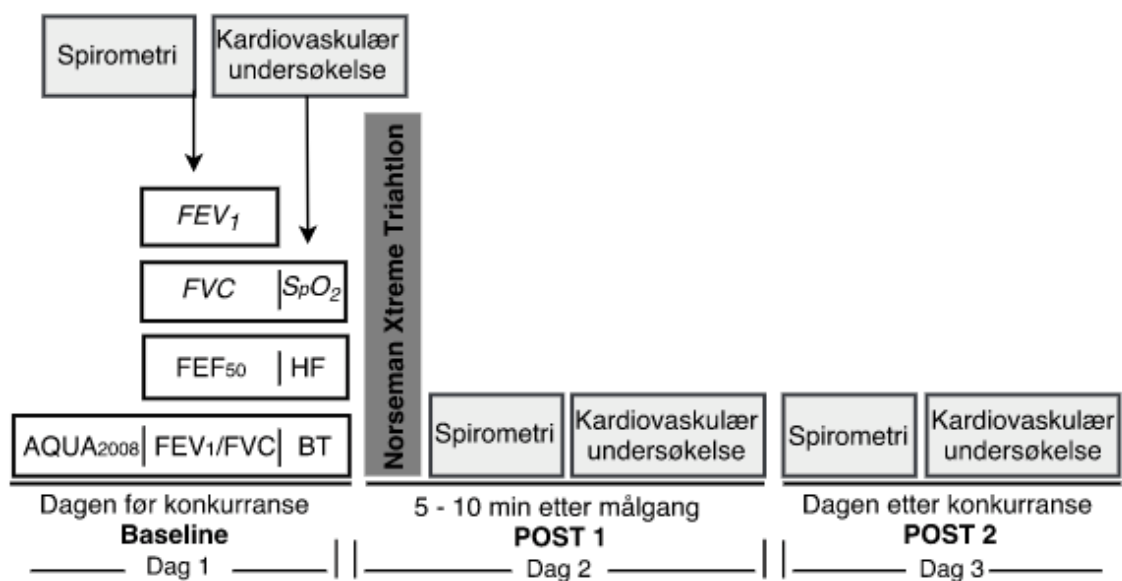


**Figur 3.** Flytskjema over utvalget.  $n$ = antall

### 3.3 Innsamling av rådata

#### 3.3.1 Protokoll for oppgavens datainnsamlingen

Hver undersøkelse ble gjennomført i henhold til en fastsatt protokoll og innebar måling av lungefunksjon, arteriell oksygenmetning ( $\text{SaO}_2$ ), blodtrykk (BT) og hjerterefrekvens (HF) (figur. 4). Første testdag (baseline) ble gjennomført på et legekontor i Eidfjord tidlig ettermiddag/kveld dagen før konkurransen. Deltakerne ble registrert, tildelt ID-nummer og signerte informert samtykke. Et modifisert spørreskjema (Allergy Questionnaire for Athletes - AQUA<sub>2008</sub>) om astma, allergi og treningsvaner ble besvart før de fysiologiske målingene ble gjennomført. Andre testdag (posttest 1) ble gjennomført 5 – 10 minutter etter å ha krysset målstreken på Gaustatoppen (2016:  $n=30$ , 2017:  $n=19$ ) eller ved Gaustablikk høyfjellshotell (2016:  $n=4$ , 2017:  $n=5$ ). På Gaustatoppen ble lokalene til Gaustatoppen turisthytte (DNT) benyttet til undersøkelsene, mens Gaustablikk høyfjellshotell ble brukt for deltakerne som kom i mål der. Tredje testdag (posttest 2) ble utført på formiddagen etter kl.11.00 dagen etter konkurransen på Gaustablikk høyfjellshotell. Vanntemperaturen ble målt i vannkanten kl.06.00 på konkurransedagen og var  $14,2^\circ\text{C}$  og  $14,4^\circ\text{C}$  i henholdsvis 2016 og 2017. Lufttemperaturen og luftfuktigheten gjennom konkurransen er hentet fra meteorologisk institutt sine historiske data og var henholdsvis  $\sim 3,2 - 11,3^\circ\text{C}$  og  $\sim 69 - 88\%$  i 2016, og  $\sim 4,4 - 14,2^\circ\text{C}$  og  $\sim 72 - 93\%$  i 2017 (Meteorologisk institutt, 2018).



**Figur 4.** Tidslinje for innsamling av rådata i 2016 og 2017. AQUA<sub>2008</sub>=Allergy Questionnaire for Athletes. Et spirometer ble benyttet for å måle lungefunksjonen, forsert ekspiratorisk volum det første sekundet av utpusten (FEV<sub>1</sub>), forsert vitalkapasitet (FVC), forsert ekspiratorisk luftstrøm ved 50% av vitalkapasiteten (FEF<sub>50</sub>), FEV<sub>1</sub> og FVC-ratio (FEV<sub>1</sub>/FVC) ved baseline, post 1 og post 2. I tillegg ble blodtrykk (BT), hjerterefreknens (HF) og arteriell oksygenmetning (SpO<sub>2</sub>) undersøkt ved de samme måletidspunktene.

Deltakere som brukte astmamedisiner ( $n=10$ , 9♂/1♀) seponerte disse i henhold til gjeldende retningslinjer fra European Respiratory Society (ERS) (Miller et al., 2005). Inhalasjon av korttidsvirkende  $\beta_2$ -agonister og ipratropium bromide ble seponert åtte timer før undersøkelsen. Langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonister, teofyllin og leukotrienantagonister ble seponert 48 timer før undersøkelsen, antihistamin syv dager før og orale glukokortikoider den siste måneden. På konkurransedagen ble medikamentene benyttet som vanlig.

### 3.3.2 Lungefunksjon

Lungefunksjonen ble målt ved maksimal ekspiratorisk flow-volum-kurve i et Masterscreen Pneumo spirometer (Jeager, GmbH, Würzburg, Tyskland). Testprotokollen var i henhold til standardiserte retningslinjer fra ERS (Miller et al., 2005). For å opprettholde god validitet og reliabilitet ble instrumentet volumkalibrert etter korrigerings for barometertrykk, lufttemperatur og luftfuktighet etter retningslinjer fra leverandøren. Prosedyren ble fulgt hver testdag og etter måling av hver femte deltaker. Kalibreringen ble utført ved hjelp av en 3 liters kalibreringspumpe (3L Serie 5530 Kalibreringspumpe, Hans Rudolph, Kansas City, US).

Deltakeren satt på en stol med  $\sim 90^\circ$  i kneleddet og hoftelddet og pustet rolig ut og inn gjennom et munnstykke med neseklype før en maksimal inspirasjon etterfulgt av en hard, rask og lang ekspirasjon til residual volum (RV) ble gjennomført. Målingen ble gjennomført dagen før konkurranse, 5 – 10 minutter etter målgang og dagen etter konkurransen. Følgende variabler ble registrert og inkludert i oppgavens analyser: FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>50</sub> og FEV<sub>1</sub>/FVC-ratio. Testen ble ansett som gyldig når det ble observert  $\leq 5\%$  variasjon mellom to målinger. Beste verdi ble registrert.



**Figur 5.** Spirometri 5-10 minutter etter målgang på Gaustatoppen i 2016, testleder Stang, J.

Resultatene blir presentert som prosent av forventede referanseverdier (korrigert for alder, høyde, kjønn og etnisitet) i henhold til Quanjer et al (2012). En reduksjon i FEV<sub>1</sub> på  $\geq 10\%$  fra baseline til en av postmålingene ble definert som EIB i henhold til American Thoracic Society (ATS) (Parsons et al., 2013).

### 3.3.3 Arteriell oksygenmetning, blodtrykk og hjertefrekvens

Vi målte arteriell oksygenmetning (SaO<sub>2</sub>) med et pulsoksymeter (SpO<sub>2</sub>) (Allyn Welch, Spot Vital Signs, LXi, New York, USA). En fingermontert SpO<sub>2</sub>-sensor sender ut lysdioder (LEDs). Røde og infrarøde stråler sendes gjennom vevet der sensorene er festet. En fotodetektor fanger opp bølgelengdene og måler lysabsorpsjonen (DeMeulenaere, 2007). Siden blod absorberer lys avhengig av oksygenmetning (Chan et al., 2013) kan fotodetektoren vurdere forholdet mellom amplituden av den røde og infrarøde bølgelengden og beregne SpO<sub>2</sub>. Apparatet ble samtidig benyttet til måling av hjertefrekvens (HF) og systolisk- (SBT) og diastolisk blodtrykk (DBT). Riktig størrelse

på mansjetten og korrekt plassering av den i henhold til brachial arterien er helt essensielt for valide målinger (Bilo et al., 2017). Om mansjetten er for liten eller for stor kan BT bli henholdsvis overestimert og underestimert (Sprafka et al., 1991; WelchAllyn, 2013; Bilo, 2017).

Deltakeren satt på en stol med  $\sim 90^\circ$  i kneleddet, hoftelddet og med rett rygg. Beina skulle ikke krysses og hendene skulle ligge avslappet på låret i en supinert stilling før instrumentet ble festet på venstre pekefinger. Testen tok 5 minutter der deltakerne ble oppfordret til å slappe helt av for å få valide målinger. Deltakeren beholdt samme posisjon for måling av BT og HF. For hver enkelt deltaker ble valg av mansjett vurdert subjektivt av testleder og ble så montert rett på huden. Arterieindeksmarkørene på mansjetten ga indikasjon om en riktig passform og plassering. Deltakerne brukte samme mansjett ved alle måletidspunktene. Undersøkelsene ble gjennomført dagen før konkurranse, 5 – 10 minutter etter målgang og dagen etter konkurransen (før lungefunksjonsmålingene). To gjentakende målinger ble utført og for BT ble gjennomsnittet av to målinger brukt i analysen. For HF ble laveste verdi registrert og for SaO<sub>2</sub> ble høyeste måling registrert. Anstrengelsesutløst arteriell hypoksemi (EIAH) ble i den foreliggende oppgaven definert som reduksjon i SpO<sub>2</sub>  $\geq 4\%$  fra baseline (Prefaut et al., 2000).

### 3.3.4 Spørreskjema

I forkant av konkurransen besvarte deltakerne et standardisert validert modifisert spørreskjema for idrettsutøvere, versjon av AQUA<sub>2008</sub> (Allergy Questionnaire for Athletes) (Bonini et al., 2009) (*vedlegg 2*). Spørreskjemaet omhandler tidligere diagnose av astma og allergi, luftveissymptomer under og etter trening og bruken av eventuelle astma- og allergimedikamenter det foregående året. Den modifiserte versjonen av AQUA<sub>2008</sub> har sine røtter fra den opprinnelige utgaven som ble utviklet og fremlagt av European Community Respiratory Health Survey Questionnaire (ECRHS). I tillegg ble deltakerne muntlig spurt om antall treningstimer i uken og hvis de rapporterte bruk av kosttilskudd ble de spurt spesifikt om hva de brukte. Spørreskjemaet ble besvart på engelsk og testpersonell var til stede for å bistå om det var eventuelle uklarheter med tanke på spørsmålsformuleringen eller hvis det oppstod språkutfordringer

### 3.4 Forskningsetikk

Prosjektet ble fremlagt for og godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst D) den 01.07.2016 (REK-nummer 2016/932) (vedlegg 1). En komité i REK sør-øst D vurderte prosjektet til å omfatte helseforskningslovens virkeområde. Helseforskningsloven gjelder for medisinsk og helsefaglig forskning, ”*virksomhet som utføres med vitenskapelig metodikk for å skaffe til veie ny kunnskap om helse og sykdom*”, jf. helseforskningsloven § 2, jf. § 4 a. Informert samtykke måtte signeres av hver deltaker før første testdag. I samtykke ble det oppgitt potensiell risiko utøverne kunne utsettes for knyttet til gjennomføringen, frivillig deltakelse og individets ubetinget rett til å trekke seg til enhver tid uten å oppgi grunnen for dette. Studien ble utført i henhold til vitenskapelige retningslinjer og er i samsvar med prinsippene i Helsinkideklarasjonen. Sensitiv informasjon knyttet til hver enkelt deltaker ble behandlet konfidensielt og var kun tilgjengelig for personellet i prosjektorganisasjonen. Deltakerne ble aidentifisert med ID-nummer og kodeboken som kobler ID-nummer til navn slettes når studien er avsluttet. Alle resultatene vil da bli anonymisert slik at enkeltindivider ikke kan identifiseres i rådatamateriale.

### 3.5 Statistikk

Resultatene ble plottet og analysert i Statistical Package of Social Science (SPSS) versjon 20,0 (Inc, Chicago, Illinois, USA). Ved utarbeidelse av figurer og tabeller ble henholdsvis Mac Microsoft Excel 2011 versjon 14.0 og Mac Microsoft Word 2011 benyttet. Styrkeberegninger for å kalkulere utvalgsstørrelse er basert på endringer i FEV<sub>1</sub> fra før til etter fysisk anstrengelse i henhold til tidligere studier. Hofstra et al (1997) og Dahlen et al (2001) viste at minimum 19 deltakere var tilstrekkelig til å demonstrere en signifikant endring i FEV<sub>1</sub> med et signifikansnivå på  $\leq 0,05$  og 90% styrke.

Normalfordelingen av variablene ble vurdert i et histogram og ved Kolmogorov-Smirnov eller Shapiro-Wilk test og Skewness. Signifikansnivået ( $\alpha$ ) ble satt til  $\leq 0,05$ . Deskriptive data er presentert som gjennomsnitt med standardavvik ( $\pm$ ). Forskjell mellom kjønn før konkurranse ble undersøkt ved uavhengige T-tester for kontinuerlige data, kji-kvadrat tester ble benyttet for kategoriske data. Repeated measures (ANOVA) ble brukt for å undersøke endringer i lungefunksjon, arteriell oksygenmetning og blodtrykk mellom måletidspunktene. Bonferroni ble benyttet som post HOC test. I



samråd med statistiker Morten W. Fagerland ved NIH ble Spearman's korrelasjonskoeffisient ( $r$ ) brukt for å analysere mulige korrelasjoner mellom to kontinuerlige variabler. Uavhengig om dataene var parametriske eller ikke. Korrelasjonsanalysene er presentert i et Scatter plott med  $r$ . Forskjeller i en gitt kontinuerlig variabel på gruppenivå ble analysert med uavhengig T-test. Ved kategorisk data ble forskjell mellom to grupper undersøkt med kji-kvadrat test. Endringer mellom måletidspunkter og forskjeller mellom grupper i kontinuerlige variabler er presentert med gjennomsnittlig verdi eller reduksjon fra baseline, 95% KI og p-verdi.

## 4.0 Resultat

### 4.1 Deskriptiv statistikk av deltakerne før konkurransen

Ikke alle deltakerne ( $n=57$ ) som er inkludert i den foreliggende resultatdelen har komplette datasett ved baseline (*tabell 4*). Alle 57 deltakerne ( $45♂/12♀$ ) har forsert ekspiratorisk volum det første sekundet av utpusten ( $FEV_1$ ), forsert vitalkapasitet (FVC) og forsert ekspiratorisk luftstrøm ved 50% av vitalkapasiteten ( $FEF_{50}$ ). Femti-fire deltakere ( $44♂/10♀$ ) har arteriell oksygenmetning ( $SpO_2$ ), systolisk blodtrykk (SBT) og diastolisk blodtrykk (DBT) og hjertefrekvens (HF) verdier ved baseline.

**Tabell 4.** Karakteristikk av deltakerne ( $n=54-57$ ) før konkurransen, oppgitt som gjennomsnitt med standardavvik ( $\pm$ ). Forskjell mellom menn og kvinner er presentert med 95% konfidensintervall (95% KI) og P-verdi (p).

|                        | <b>Totalt</b><br><i>n=54<sup>a</sup>-57<sup>b</sup></i> | <b>Menn</b><br><i>n=44<sup>a</sup>-45<sup>b</sup></i> | <b>Kvinner</b><br><i>n=10<sup>a</sup>-12<sup>b</sup></i> | <b>95% KI</b> | <b>p</b> |
|------------------------|---|---|--|---------------|----------|
| $FEV_1$ (% av pred)    | 111,84 $\pm$ 11,48 <sup>b</sup>                         | 112,43 $\pm$ 11,31 <sup>b</sup>                       | 109,61 $\pm$ 12,37 <sup>b</sup>                          | -10,32, 4,68  | 0,45     |
| FVC (% av pred)        | 119,99 $\pm$ 10,66 <sup>b</sup>                         | 119,36 $\pm$ 10,46 <sup>b</sup>                       | 122,33 $\pm$ 11,54 <sup>b</sup>                          | -3,99, 9,92   | 0,39     |
| $FEF_{50}$ (% av pred) | 92,01 $\pm$ 24,52 <sup>b</sup>                          | 93,05 $\pm$ 23,48 <sup>b</sup>                        | 88,07 $\pm$ 28,91 <sup>b</sup>                           | -21,03, 11,08 | 0,53     |
| $FEV_1/FVC$            | 77,25 $\pm$ 5,48 <sup>b</sup>                           | 77,15 $\pm$ 5,51 <sup>b</sup>                         | 77,62 $\pm$ 5,57 <sup>b</sup>                            | -3,13, 4,06   | 0,79     |
| SaO <sub>2</sub> (%)   | 98,89 $\pm$ 0,87 <sup>a</sup>                           | 98,80 $\pm$ 0,91 <sup>a</sup>                         | 99,30 $\pm$ 0,48 <sup>a</sup>                            | -0,10, 1,10   | 0,1      |
| HF (slag/min)          | 58,31 $\pm$ 7,79 <sup>a</sup>                           | 57,88 $\pm$ 8,02 <sup>a</sup>                         | 60,20 $\pm$ 6,71 <sup>a</sup>                            | -3,18, 7,80   | 0,4      |
| SBT (mmHg)             | 129,43 $\pm$ 14,32 <sup>a</sup>                         | 131,73 $\pm$ 14,27 <sup>a</sup>                       | 119,10 $\pm$ 9,48 <sup>a*</sup>                          | -22,15, -3,11 | <0,05    |
| DBT (mmHg)             | 77,87 $\pm$ 8,47 <sup>a</sup>                           | 78,40 $\pm$ 9,04 <sup>a</sup>                         | 75,50 $\pm$ 4,83 <sup>a</sup>                            | -8,84, 3,04   | 0,33     |

$FEV_1$ = forsert ekspiratorisk volum det første sekundet av utpusten, FVC= forsert vitalkapasitet,  $FEF_{50}$ = forsert ekspiratorisk luftstrøm ved 50% av vitalkapasiteten, % av pred= prosent av forventet verdi, SaO<sub>2</sub>= arteriell oksygenmetning, SBT= systolisk blodtrykk, DBT = diastolisk blodtrykk, mmHg= millimeter kvikksølv, HF= hjertefrekvens.

\* statistisk signifikant ( $p \leq 0,05$ ),  $n$ = antall,  $\pm$ = standardavvik

Før konkurransen var det signifikant forskjell ( $p \leq 0,05$ ) i SBT mellom menn og kvinner (-12,63 mmHg). De resterende variablene presentert i *tabell 4*. viste ingen signifikante forskjeller mellom kjønnene.

### 4.2 Hovedfunn

#### 4.2.1 Lungefunksjon

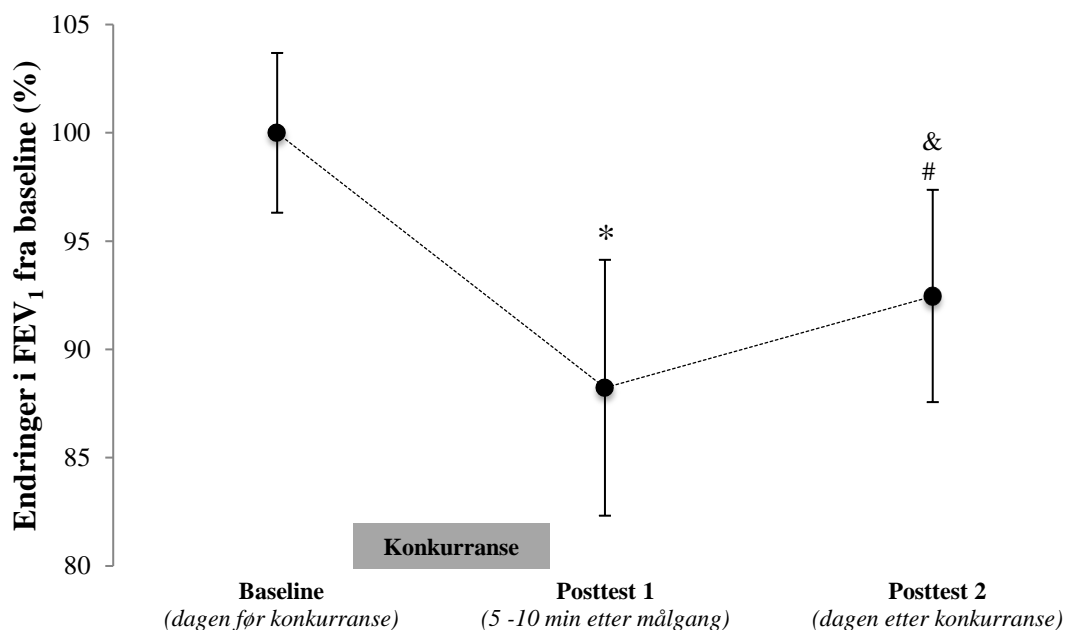
Tretten av 34 triatleter ( $8♂/5♀$ ) (38,2%) i 2016 og 13 av 23 triatleter ( $12♂/1♀$ ) (56,5%) i 2017, totalt 26 triatleter (45,6%) hadde  $\geq 10\%$  reduksjon i  $FEV_1$  fra før til etter

konkurransen. Det var ingen signifikant forskjell ( $p=0,19$ ) i forekomsten av EIB mellom deltakerne testet i 2016 og 2017. Tjue-en triatleter (2016: 7♂/5♀, 2017: 8♂/1♀) hadde lavest FEV<sub>1</sub> etter målgang ved posttest 1, mens fem triatleter (2016: 1♂, 2017: 4♂) hadde lavest FEV<sub>1</sub> dagen etter konkurransen ved posttest 2.

#### 4.2.2 Utløst arteriell hypoksemi

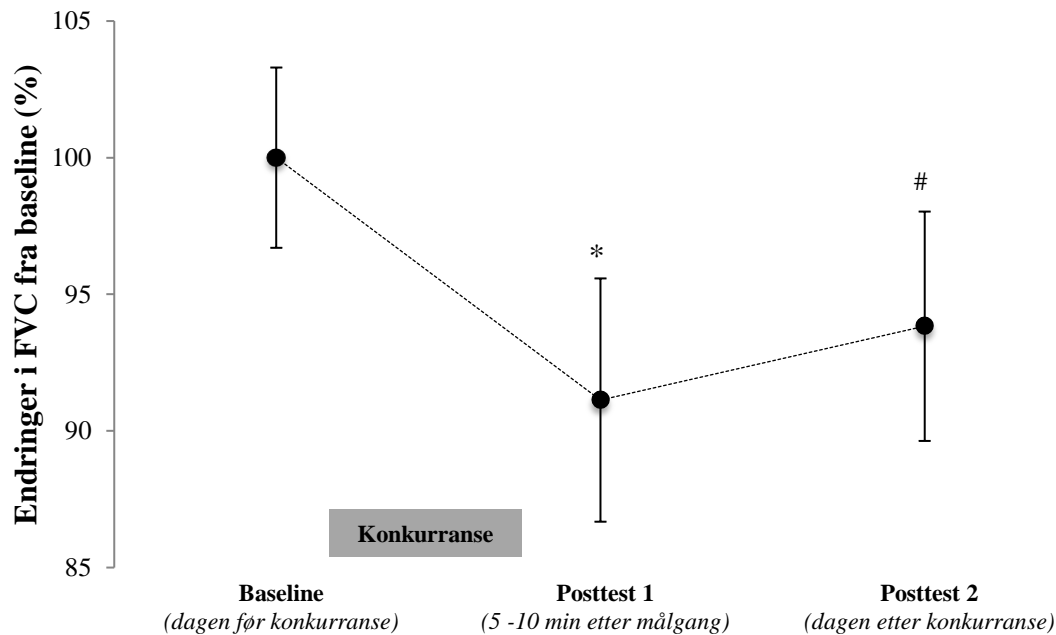
Sytten av 31 triatleter (12♂/5♀) (54,8%) i 2016 og 18 av 23 triatleter (17♂/1♀) (78,2%) i 2017, totalt 35 triatleter (64,8%) hadde  $\geq 4\%$  reduksjon i SpO<sub>2</sub> fra før til etter konkurransen. Tretti-to triatleter (2016: 10♂/5♀, 2017: 16♂/1♀) hadde lavest SpO<sub>2</sub> etter målgang ved posttest 1, mens tre triatleter (2016: 2♂, 2017: 1♂) hadde lavest SpO<sub>2</sub> dagen etter konkurransen ved posttest 2. Det var ingen signifikant forskjell ( $p=0,07$ ) mellom deltakerne testet i 2016 og 2017.

#### 4.3 Endringer i lungefunksjon mellom måletidspunktene



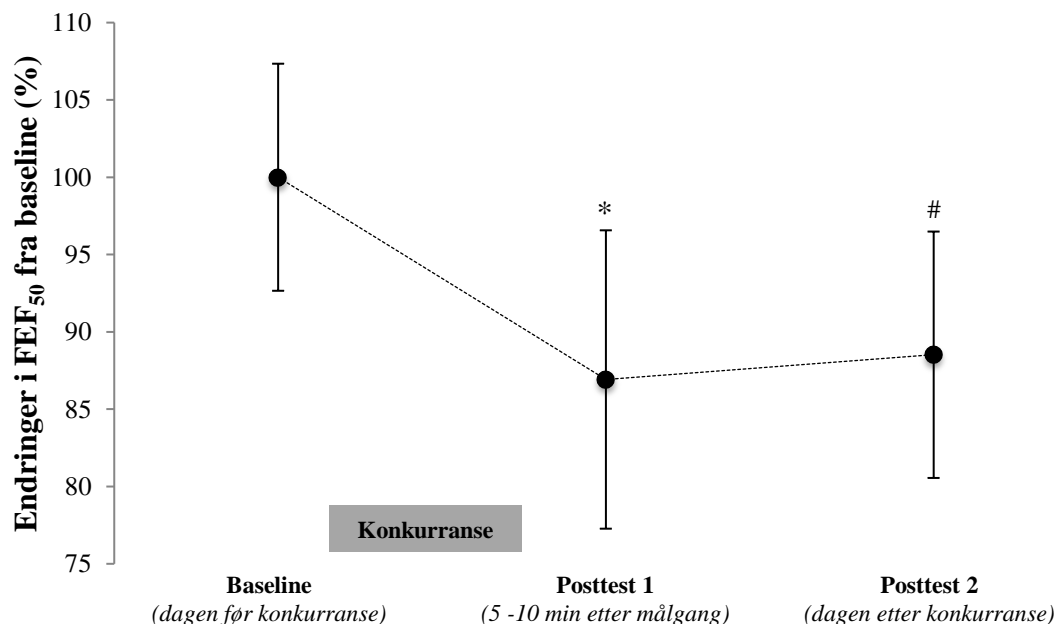
**Figur 6.** Gjennomsnittlig prosentvis endring i forsert ekspiratorisk volum det første sekundet av utpusten (FEV<sub>1</sub>) fra baseline til posttest 1 og posttest 2 med 95% konfidensintervall ( $n=41$ , 32♂/9♀). Baselineverdien er satt til 100%. Signifikansnivået er satt til  $p \leq 0,05$ . \*= signifikant endring fra baseline til posttest 1, #= signifikant endring fra baseline til posttest 2, &= signifikant endring fra posttest 1 til 2.

Det var en signifikant reduksjon ( $p \leq 0,05$ ) i FEV<sub>1</sub> fra baseline til henholdsvis posttest 1 (-11,77%) og posttest 2 (-7,54%) for deltakerne samlet ( $n=41$ ) (figur 6). Vi fant i tillegg en signifikant økning mellom posttest 1 og 2.



**Figur 7.** Gjennomsnittlig prosentvis endring i forsert vitalkapasitet (FVC) fra baseline til posttest 1 og posttest 2 med 95% konfidensintervall ( $n=39$ , 31♂8♀). Baselineverdien er satt til 100%. Signifikansnivået er satt til  $p \leq 0,05$ . \*= signifikant endring fra baseline til posttest 1, #= signifikant endring fra baseline til posttest 2.

Deltakerne ( $n=39$ ) hadde en signifikant reduksjon ( $p \leq 0,05$ ) i FVC fra baseline til henholdsvis posttest 1 (-8,87%) og posttest 2 (-6,17%) (figur 7). Det var ingen signifikante endringer mellom posttest 1 og 2.

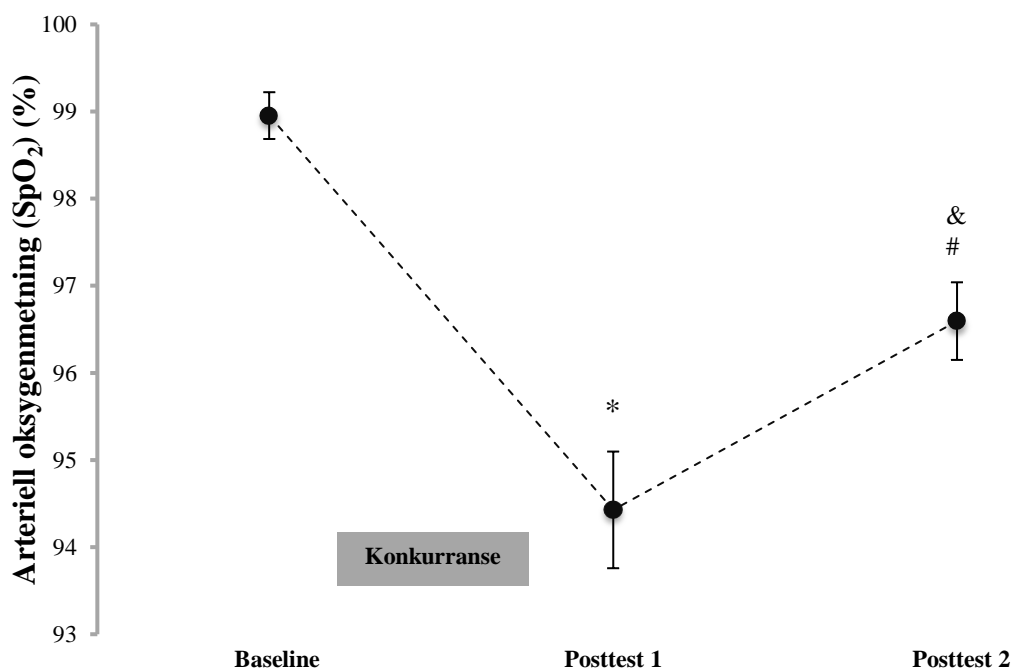


**Figur 8.** Gjennomsnittlig prosentvis endring i forsert ekspiratorisk luftstrøm ved 50% av vitalkapasiteten ( $FEF_{50}$ ) fra baseline til posttest 1 og posttest 2 med 95% konfidensintervall ( $n=34$ , 27♂7♀). Baselineverdien er satt til 100%. Signifikansnivået er satt til  $p \leq 0,05$ . \*= signifikant endring fra baseline til posttest 1, #= signifikant endring fra baseline til posttest 2.

Deltakerne ( $n=34$ ) hadde en signifikant reduksjon ( $p \leq 0,05$ ) i  $FEF_{50}$  fra baseline til henholdsvis posttest 1 (-13,08%) og posttest 2 (-11,48%) (figur 8). Vi fant ingen signifikante endringer mellom posttest 1 og 2.

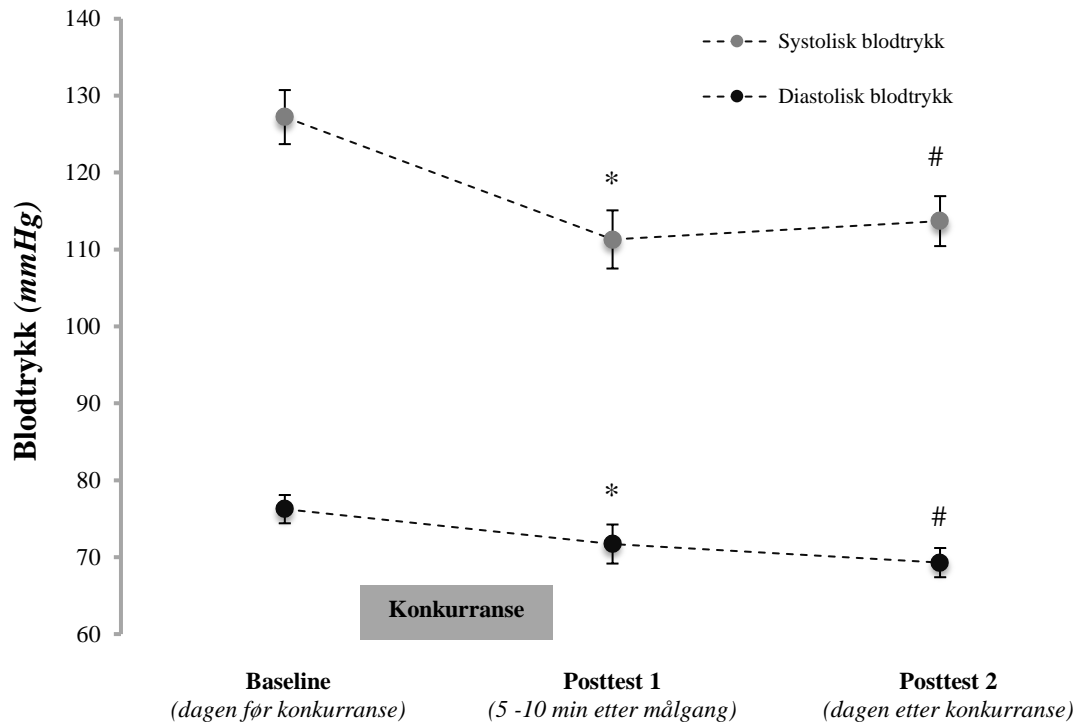
Vi fant en signifikant reduksjon ( $p \leq 0,05$ ) i  $FEV_1/FVC$  fra baseline (77) til posttest 2 (75,3) (-2,18%) for hele utvalget ( $n=39$ , 31 ♂/8 ♀). Ingen signifikante endringer i  $FEV_1/FVC$  ble funnet fra baseline til posttest 1 (75,1) eller fra posttest 1 til 2.

#### 4.4 Endringer i arteriell oksygenmetning og blodtrykk mellom måletidspunktene



**Figur 9.** Gjennomsnitt med 95% konfidensintervall for arteriell oksygenmetning ( $SpO_2$ ) for hele utvalget ( $n=42$ , 34 ♂/8 ♀) ved baseline, posttest 1 og posttest 2. Signifikansnivået er satt til  $p \leq 0,05$ . \*= signifikant endring fra baseline til posttest 1, # = signifikant endring fra baseline til posttest 2, & = signifikant endring fra posttest 1 til 2.

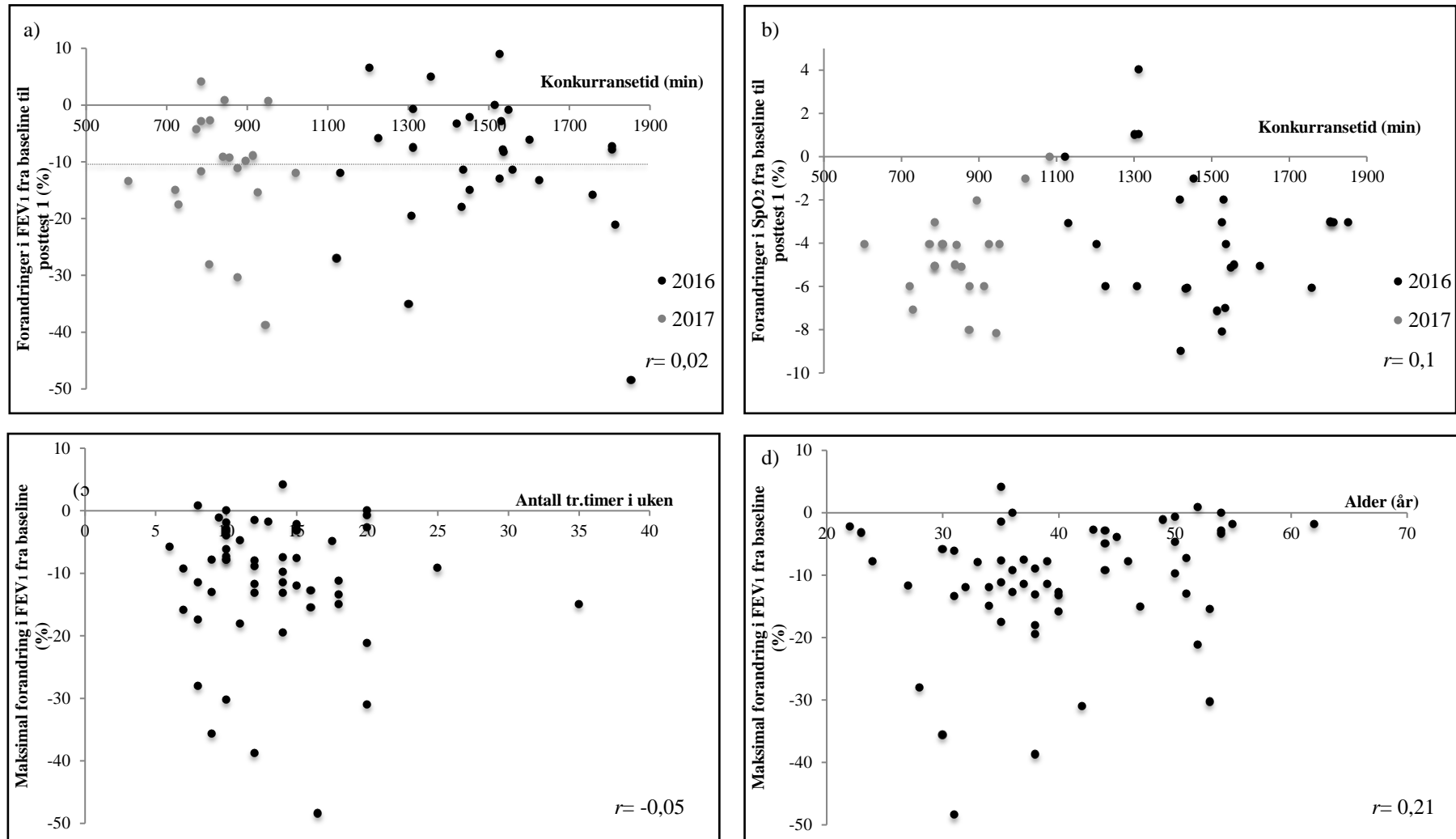
Deltakerne ( $n=42$ ) hadde signifikante endringer ( $p \leq 0,05$ ) i  $SpO_2$  mellom alle de tre måletidspunktene (figur 9). Fra baseline til henholdsvis posttest 1 var det en reduksjon i  $SpO_2$  på -4,57% og til posttest 2 var det en reduksjon i  $SpO_2$  på -2,38%.



**Figur 10.** Gjennomsnitt med 95% konfidensintervall for systolisk- ( $n=42$ , 34♂/8♀) og diastolisk blodtrykk ( $n=41$ , 34♂/7♀) ved baseline, posttest 1 og posttest 2. *mmHg*= millimeter kvikksølv. Signifikansnivået er satt til  $p \leq 0,05$ . \*= signifikant endring fra baseline til posttest 1, #= signifikant endring fra baseline til posttest 2.

Vi fant en signifikant reduksjon ( $p \leq 0,05$ ) i både SBT ( $n=42$ ) og DBT ( $n=41$ ) fra baseline til henholdsvis posttest 1 (-15,9 og -4,5 *mmHg*) og posttest 2 (-13,5 og -6,9 *mmHg*) (figur 10). Ingen signifikante endringer ble funnet i SBT eller DBT mellom posttest 1 og 2.

## 4.5 Korrelasjonsanalyser



**Figur 11.** Scatter plott for fire korrelasjonsanalyser, presentert med korrelasjonskoeffisienter ( $r$ ). Signifikansnivået ble satt til  $\leq 0,05$ . Reduksjon i forsert ekspiratorisk volum det første sekundet av utpusten (FEV<sub>1</sub>) fra baseline til posttest 1 og maksimal reduksjon i FEV<sub>1</sub> fra baseline er basert på absolutte verdier (L). SpO<sub>2</sub>= arteriell oksygenmetning.

Ingen signifikante korrelasjoner ble funnet med et signifikansnivå på  $\leq 0,05$  (figur 11). Vi fant en svak positiv korrelasjonskoeffisient ( $r$ ) på 0,02 mellom reduksjon i FEV<sub>1</sub> fra baseline til posttest 1 og konkurransetid for deltakerne samlet i 2016 ( $n=29$ , 20♂/9♀) og i 2017 ( $n=20$ , 19♂/1♀) (a). Mellom reduksjon i SpO<sub>2</sub> fra baseline til posttest 1 og konkurransetid for deltakerne i 2016 ( $n=26$ , 18♂/8♀) og i 2017 ( $n=20$ , 19♂/1♀) ble  $r$  vist til å være 0,1 (b). En svak negativ  $r$  på -0,05 ( $n=55$ , 43♂/12♀) ble funnet mellom maksimal reduksjon i FEV<sub>1</sub> og antall treningstimer i uken (c). En svak positiv  $r$  på 0,21 ble vist mellom maksimal reduksjon i FEV<sub>1</sub> og alder ( $n=57$ , 45♂/12♀) (d).

#### 4.6 Forskjeller på gruppenivå

Vi fant en signifikant forskjell ( $p \leq 0,05$ ) i maksimal reduksjon i FEV<sub>1</sub> mellom deltakere som rapporterte om respiratoriske symptomer ( $n=20$ ) og deltakere som ikke rapporterte om respiratoriske symptomer ( $n=34$ ). Deltakere med og uten respiratoriske symptomer hadde en maksimal reduksjon i FEV<sub>1</sub> på henholdsvis -15,65% og -8,38% fra baseline. Tretten av 20 (65%) og 11 av 34 (32,4%) som henholdsvis rapporterte og ikke rapporterte om respiratoriske symptomer hadde EIB etter konkurransen.

Ingen signifikante forskjeller ( $p=0,29$ ) ble funnet i antall treningstimer i uken mellom deltakere med EIB ( $n=24$ ) (14,2 t) og uten EIB ( $n=31$ ) (12,7 t). Deltakerne med EIB rapporterte om gjennomsnittlig 1,5t (-1,29, 4,25 95%KI) mer trening i uken. Heller ingen signifikante forskjeller ( $p=48$ ) ble vist i antall treningstimer i uken mellom deltakere med EIAH ( $n=34$ ) (13,3t) og uten EIAH ( $n=18$ ) (12,5t). Deltakere med EIAH rapporterte om gjennomsnittlig 0,8t (-3,01, 1,44 95%KI) mer trening i uken. Ei ingen signifikante forskjeller ( $p=0,13$ ) ble vist i alder (år) mellom deltakere med ( $n=26$ ) og uten EIB ( $n=31$ ). Deltakere med og uten EIB var henholdsvis 38,4 og 41,9 år (gjennomsnittlig forskjell på -3,5 år, -8,26, 1,17 95%KI).

Vi observerte ingen signifikante forskjeller i konkurransetid (min) mellom deltakere med og uten EIB ( $n=13$ ) i 2016 eller i 2017 ( $n=13$ ), ( $p=0,80$ ) og ( $p=0,35$ ). I 2016 brukte deltakerne med og uten EIB henholdsvis 1486,2 minutter og 1503,5 minutter med en gjennomsnittlig forskjell på -17,13 minutter (-156,78, 122,23 95%KI). I 2017 brukte deltakerne henholdsvis 831 minutter og 867,7 minutter på konkurransen med en gjennomsnittlig differanse på 36,7 minutter (-117,67, 44,33 95%KI).



#### 4.7 Spørreskjema astma, trening, kosttilskudd og respiratoriske symptomer

Totalt 55 deltakere (43♂/12♀) besvarte spørreskjemaet (tabell 5). Doktordiagnostisert astma, bruk av astmamedisiner, bruk av kosttilskudd og opplevde respiratoriske symptomer i forbindelse med trening ble besvart av 54 deltakere (42♂/12♀).

**Tabell 5.** Selvrapportert doktordiagnostisert astma, treningstimer/uke, bruk av kosttilskudd og respiratoriske symptomer i forbindelse med trening ( $n=54-55$ ). Oppgitt som antall med prosent (%) for kategorisk data og gjennomsnitt med standardavvik ( $\pm$ ) for kontinuerlig data.

|   | <b>Menn</b><br><i>n=42<sup>a</sup>-43<sup>b</sup></i> | <b>Kvinner</b><br><i>n=12</i> | <b>Totalt</b><br><i>n=54<sup>a</sup>-55<sup>b</sup></i> |
|---|---|-------------------------------|---|
| Doktordiagnostisert astma                 | 3 (7,1%) <sup>a</sup>                                 | 1 (8,3%)                      | 4 (7,4%) <sup>a</sup>                                   |
| Astmamedisiner                            | 9 (21,4%) <sup>a</sup>                                | 1 (8,3%)                      | 10 (18,5%) <sup>a</sup>                                 |
| Resp. symptomer i forbindelse med trening |   |                               |   |
| -Hoste                                    | 13 (31%) <sup>a</sup>                                 | 3 (25%)                       | 16 (29,6%) <sup>a</sup>                                 |
| -Slimproduksjon                           | 7 (16,7%) <sup>a</sup>                                | 0 (0%)                        | 7 (13%) <sup>a</sup>                                    |
| -Dyspné                                   | 4 (9,5%)  | 2 (16,7%)                     | 6 (11,1%)   |
| -Pipende pust                             | 6 (14,3%)   | 1 (8,3%)                      | 7 (13%)   |
| Bruk av kosttilskudd                      |   |                               |   |
| -Magnesium                                | 11 (26,9%) <sup>a</sup>                               | 3 (25%)                       | 14 (25,9%) <sup>a</sup>                                 |
| -Jern                                     | 4 (9,5%) <sup>a</sup>                                 | 0 (0%)                        | 4 (7,4%) <sup>a</sup>                                   |
| -Omega 3                                  | 12 (28,5%) <sup>a</sup>                               | 2 (16,7%)                     | 14 (25,9%) <sup>a</sup>                                 |
| -Omega 6                                  | 0 (0%)  | 1 (8,3%)                      | 1 (1,9%)  |
| -Multivitamin                             | 11 (26,2%)  | 6 (50%)                       | 17 (31,5%)  |
| -Protein                                  | 7 (16,7%)   | 1 (8,3%)                      | 8 (14,8%)   |
| -Andre kosttilskudd                       | 5 (11,9%)   | 1 (8,3%)                      | 6 (11,1%)   |
| Antall treningstimer i uken               | 13,2 $\pm$ 4,2 <sup>b</sup>                           | 13,6 $\pm$ 7,6                | 13,3 $\pm$ 5 <sup>b</sup>                               |

**a** menn=42 deltakere, **b** menn= 43 deltakere, **a** totalt= 54 deltakere, **b** totalt= 55 deltakere, **n**= antall

Blant deltakerne med doktordiagnostisert astma (3♂/1♀) hadde en (1♂) EIB etter konkurransen. Alle med doktordiagnostisert astma benyttet astmamedisiner og rapporterte om respiratoriske symptomer i forbindelse med trening. Seks av ti deltakere (6♂) som benyttet astmamedisiner hadde ikke doktordiagnostisert astma. To av disse hadde EIB etter konkurransen. Vi fant ingen signifikante forskjeller ( $p=0,09$ ) i redusert FEV<sub>1</sub> fra baseline til posttest 1 mellom deltakere som rapporterte bruk av Omega 3 ( $n=14$ ) (-6,9%) og deltakere som ikke rapporterte bruk av Omega 3 ( $n=32$ ) (-13,1%). Gjennomsnittlig differanse på -6,2 (-13,4, 1,2 95% KI).

## 5.0 Diskusjon

I den foreliggende oppgaven hadde totalt 26 triatleter (20♂/6♀) (45,6%) EIB etter gjennomført Norseman. En signifikant reduksjon ( $p \leq 0,05$ ) ble funnet i FEV<sub>1</sub>, FVC og FEF<sub>50</sub> fra baseline til henholdsvis posttest 1 og 2 for hele utvalget (figur 6, 7, 8). Totalt 35 av 54 triatleter (29♂/6♀) (64,8%) hadde EIAH definert som  $\geq 4\%$  reduksjon i SaO<sub>2</sub> fra før til etter konkurransen. En signifikant reduksjon ( $p \leq 0,05$ ) ble vist i SpO<sub>2</sub>, SBT og DBT fra baseline til henholdsvis posttest 1 og 2 for hele utvalget (figur 9, 10).

### 5.1 Anstrengelsesutløst bronkial konstriksjon

Hovedproblemstilling:

*”Kan en Norsemankonkurransen utløse bronkial konstriksjon (EIB) hos friske deltakere?”*

Vi fant en høy forekomst av EIB. Totalt 26 av 57 deltakere (20♂/6♀) (45,6%) hadde EIB etter konkurransen, en av disse hadde doktordiagnostisert astma og to benyttet astmamedisiner. Det er begrenset med litteratur på EIB og triatleter og ulike diagnostiske målemetoder gjør det utfordrende å sammenligne forekomsten. Knöplfi et al (2007) studerte det sveitsiske triatlonslandslaget hvor tilsvarende forekomst ble rapportert. Tre av syv (43%) triatleter hadde EIB etter en idrettsspesifikk test på en 400m friidrettsbane på åtte minutter. Utøverne ble bedt om å holde en intensitet som skulle være representativ for et triatlon (Knöplfi et al., 2007). Utvalgsstørrelsen til Knöplfi et al (2007) var lav ( $n=7$ ) og gjør det vanskelig å sammenligne. I den samme studien ble kun eliteutøvere undersøkt og er rapportert å ha en høyere forekomst (Del Giacco et al., 2015). Langdeau et al (2000) fant en lavere forekomst av BHR blant godt trente triatleter. Totalt 32% hadde en positiv provokasjonstest med metakolin (PC<sub>20met</sub>)  $< 16$  mg/mL. Oversiktsartikler viser at profesjonelle triatleter er høyt på listene over idrettsutøvere som har godkjenning til å benytte IBA i henhold til IOC-MC sine kriterier (Carlsen et al., 2008; Fitch, 2012). En betydelig økning i antall utøvere som brukte IBA fra OL i 1996 – 2000 gjorde at IOC i 2001 opprettet nye kriterier for å benytte IBA (Fitch et al., 2008). Fitch (2012) rapporterte at 24,9% av triatletene hadde godkjenning til å benytte IBA under OL i 2004 og 2008. Et uavhengig ekspertpanel hadde ansvaret for å avgjøre om utøverne oppfylte etablerte kriterier (IOC) for å bruke IBA (Fitch, 2012). Utøverne måtte ha diagnostisert astma og/eller BHR etter en godkjent positiv provokasjonstest. Hvis provokasjonstesten var negativ kunne utøverne allikevel sende inn sin medisinske historie og ekspertpanelet kunne således tillate bruk

av IBA. Forekomsten av EIB i den foreliggende oppgaven er oppsiktsvekkende høy om triatleter under OL i 2004 og 2008 kun måtte ha en positiv provokasjonstest for å få tillatelse til å benytte IBA. Hvilken provokasjonstest som ble anvendt er ikke spesifisert, men ulik sensitivitet for BHR er vist mellom direkte og indirekte tester blant idrettsutøvere og kan ha påvirket resultatet (Stensrud et al., 2007a; Stadelmann et al., 2011). Diagnostiseringen av astma bør omfatte grundige kliniske undersøkelser og objektive tester i tillegg til subjektive symptomer (Kim & Mazza, 2011). I den foreliggende oppgaven fant vi en høy forekomst av EIB og kraftig redusert lungefunksjon (*figur 6, 7, 8*) etter konkurransen, samtidig ble det rapportert en høy forekomst av hoste (29,6%), slimproduksjon (13%) og pipende pust (13%) i forbindelse med trening (*tabell 5*). Forekomsten av EIB i den foreliggende oppgaven er i samsvar med Knöpfli et al (2007). Derimot er den overraskende høy sammenlignet med funnene til Langdeau et al (2000) og antall triatleter som hadde godkjenning til å benytte IBA under OL i 2004 og 2008 (Fitch, 2012).

I mangel på eksisterende studier av triatleter vil resultatene i den foreliggende oppgaven bli sammenlignet med resultater fra studier av andre idrettsutøvere. Langdeau et al (2000) og Bougault et al (2009) gjennomførte en provokasjonstest med metakolin ( $PC_{20met}$ ) med en cut-off verdi på  $<16$  mg/mL blant elitesvømmere og langdistanseløpere. BHR ble observert hos 69 – 76% av svømmerne og hos 32% av langdistanseløperne. Høy forekomst av BHR er også rapportert når cut-off verdier anbefalt av WADA og IOC-MC er anvendt blant elitesvømmere som ikke benytter ICS. Totalt 60% hadde en positiv provokasjonstest med metakolin ( $PC_{20met}$ ) med en cut-off verdi på  $\leq 4$  mg/mL (Bougault et al., 2010). Medelli et al (2006) undersøkte et profesjonelt sykkelag der 52% hadde BHR etter en provokasjonstest med metakolin ( $PD_{20met}$ ). Ingen spesifisert cut-off verdi er beskrevet, men testen ble avsluttet med en maksimal kumulativdose på 2000  $\mu$ g om ikke  $\geq 20\%$  reduksjon i  $FEV_1$  ble observert. Üçök et al (2004) og Teixeira et al (2012) studerte nasjonale og internasjonale langdistanseløpere og begge studiene rapporterte en forekomst av EIB på 25% etter henholdsvis en EIB-test på tredemølle og en EVH-test.

Variasjonen i forekomst av EIB og BHR mellom studiene kan tillegges forskjellige diagnostiske målemetoder (Del Giacco et al., 2015). Forekomsten av EIB i den foreliggende oppgaven på 45,6% er ikke oppsiktsvekkende høy sammenlignet med

elitesvømmere (60 – 76%). Elitesvømmere trener som regel flere timer mer enn andre eliteutøvere og det er ikke unormalt at elitesvømmere trener over 30 timer i uken (Bougault & Boulet, 2012). Dette vil medføre daglig eksponering for klorforbindelser og er ansett som en sentral determinant til den høye forekomsten hos svømmere (Bougault et al., 2009). Blant syklister og langdistanseløpere er det observert en lavere forekomst av EIB og BHR (25 – 52%). Syklister og langdistanseløpere vil i likhet med triatleter trene deler av året i omgivelser hvor de i mindre grad blir eksponert for høy ozonkonsentrasjon, luftforurensning og allergener. Dette kan være grunnen til den lavere forekomsten av EIB og BHR sammenlignet med elitesvømmere (Parsons et al., 2013). Eliteutøvere er rapportert å ha høyere forekomst sammenlignet med den generelle befolkningen (GINA, 2017). Det er allikevel noe usikkert om deltakerne kan betraktes på samme måte som den generelle befolkningen der deltakerne rapporterte om gjennomsnittelig  $13,3 \pm 5$  treningstimer i uken (*tabell 5*). Gjentakende høy  $V_E$  og høy eksponering for flere luftveisirritanter vil høyst sannsynlig foreligge hos flere deltakere. Forskjellige testmetoder og cut-off verdier vil påvirke resultatene. Samtidig har tidligere studier benyttet direkte og indirekte tester for BHR og EIB med ulik sensitivitet og spesifisitet (Rundell et al., 2004; Stensrud et al., 2007a; Bougault et al., 2010; Stadelmann et al., 2011). Dette tatt i betraktning virker allikevel forekomst av EIB i den foreliggende oppgaven å være i noenlunde samsvar med lignende populasjoner.

## **5.2 Kraftig reduksjon i FEV<sub>1</sub> etter endt konkurranse**

Vi fant en signifikant reduksjon ( $p < 0,05$ ) i FEV<sub>1</sub> fra baseline til posttest 1 (-11,77%) for hele utvalget ( $n=41$ , 32 ♂/9♀) (*figur 6*). Kraftig reduksjon i lungefunksjon er blitt rapportert etter endt triatlon og andre langvarige utholdenhetskonkurranser som maraton, ultramaraton, ultraman og fjellmaraton (Mahler & Loke, 1981; Hill et al., 1991; Rogers et al., 2002; Blaber et al., 2004; Seedhouse et al., 2006; Vernillo et al., 2015). Vi fant også en signifikant forskjell i maksimal reduksjon i FEV<sub>1</sub> (-15,65%) mellom deltakere som rapporterte om respiratoriske symptomer ( $n=20$ ) og deltakere som ikke rapporterte om noen respiratoriske symptomer (-8,38%) ( $n=34$ ) i forbindelse med trening. Tretten av 20 (65%) som rapporterte om respiratoriske symptomer hadde EIB etter konkurransen. En luftveisobstruksjon kan medføre symptomer som hoste og dyspné (Couto et al., 2012), noe som ble rapportert i den foreliggende studien (*tabell 5*). Turcotte et al (2003) observerte at hoste ble hyppigere rapportert av astmatiske idrettsutøvere sammenlignet med ikke-astmatiske idrettsutøvere. Det skal bemerkes at

respiratoriske symptomer hos idrettsutøvere har vist seg å være en dårlig prediktor for astma og EIB (Bougault et al., 2010; Couto et al., 2012). Det kan allikevel ikke utelukkes at enkelte av deltakerne som rapporterte om respiratoriske symptomer og hadde EIB etter konkurransen ( $n=13$ ) har astma som ikke er diagnostisert. Allikevel behøves ytterligere undersøkelser for å bekrefte dette siden provokasjonstestene gir kun et mål på BHR som videre er et kjennetegn ved astma (Kim & Mazza, 2011).

Vi fant en reduksjon i FEV<sub>1</sub> på -11,77% fra baseline til posttest 1, tilsvarende reduksjon (-8,4%) er vist av Hill et al (1991) etter et triatlon. Lufttemperatur og luftfuktighet kan påvirke alvorlighetsgraden av EIB. Inspirasjon av kald og tørr luft er vist å øke EIB, mens varm og fuktig luft er vist å redusere EIB (Stensrud et al., 2006). I den foreliggende studien konkurrerte deltakerne under en lufttemperatur og luftfuktighet på henholdsvis ~3,2 – 11,3°C og ~69 – 88% i 2016, og ~4,4 – 14,2°C og ~72 – 93% i 2017 (Meteorologisk institutt, 2018). I kontrast rapporterte Hill et al (1991) en lufttemperatur og luftfuktighet på henholdsvis 20 – 26°C og 54%. En kaldere lufttemperatur kan øke varmetapet og nedkjølingen av luftveiene (Jaeger et al., 1980) og kan være en faktor til at vi fant en større reduksjon i FEV<sub>1</sub> sammenlignet med Hill et al (1991). Derimot rapporterte Hill et al (1991) en lavere luftfuktighet, men det er kun gjennomsnittet som er oppgitt og det reflekterer ikke variasjonen gjennom konkurransen. Selv om tørr luft er antatt å øke EIB er det også rapportert ingen sammenheng mellom EIB og forskjellige luftfuktigheter (41 – 90%) (Zainudin et al., 2001). I enkelte studier har det blitt antydnet at nedkjøling av ansiktet kan indusere og øke en bronkial konstriksjon både hos personer med astma og blant friske (Koskela & Tukiainen, 1995; Zeitoun et al., 2004; Koskela, 2007). Hill et al (1991) rapporterte en vanntemperatur på 22°C. I den foreliggende studien svømte deltakerne i en vanntemperatur på 14,2°C i 2016 og 14,4°C i 2017. Begrenset antall studier har undersøkt assosiasjonen mellom nedkjøling av ansiktet og en bronkial konstriksjon hos idrettsutøvere, men en gradvis nedkjøling av ansiktet er ikke usannsynlig når deltakerne svømmer i ~14°C over 3,8 km. Etter svømming i åpent kaldt vann (~15°C) er det rapportert en redusert kroppstemperatur hos idrettsutøvere (~36°C) (Diversi et al., 2016). En bronkial konstriksjon opphører vanligvis når ansiktstemperaturen normalieres (Koskela, 2007). I hvor stor grad vanntemperaturen har påvirket reduksjonen vi fant i FEV<sub>1</sub> er usikkert. Dette grunnet at lungefunksjonen ikke ble målt før 222,2 km etter svømmedistansen var fullført.

Seedhouse et al (2006) fant en signifikant reduksjon FEV<sub>1</sub> (~ -8%) etter hver enkelt disiplin i World Ultraman Championship. Etter et fjellmaraton fant Vernillo et al (2015) og Wüthrich et al (2015) en reduksjon i FEV<sub>1</sub> på henholdsvis -9,7% (330 km) og -7,3% (110 km). Blaber et al (2004) observerte en tilsvarende reduksjon i FEV<sub>1</sub> (-7,2%), men etter et 100 km langt maraton. Distansen på konkurransene varierer mellom studiene og er en komponent som kan påvirke alvorlighetsgraden av EIB (Anderson & Daviskas, 2000). Derimot hadde sannsynligvis alle relativ høy V<sub>E</sub> som i følge Carlsen et al (2000) er avgjørende for utvikling av EIB. Selv ved ulike distanser kan studiene være til dels sammenlignbare der deltakerne konkurrerer i langvarige utholdenhetsløp av variert terreng og klima, samt har en høy V<sub>E</sub> over lengre distanser. Reduksjon vi fant i FEV<sub>1</sub> hos deltakerne ser ut til å være i samsvar med resultater fra lignende langvarige utholdenhetskonkurranser blant godt trente elitetriatleter og friske mosjonister.

Reduksjonen vi fant i FEV<sub>1</sub> er sannsynligvis forårsaket av flere fysiologiske mekanismer som omtalt i kapittel 2.4. En høy V<sub>E</sub> under en langvarig konkurranse kan medføre varmetap og væsketap fra luftveiene og representerer de akutte mekanismene ved EIB (Kippelen & Anderson, 2012). Væsketapet og frigjøringen av inflammatoriske mediatorer fra mastceller er blitt diskutert som den dominante årsaken til EIB (Langdeau & Boulet, 2001). Omega 3 er antydnet å redusere genereringen av pro-inflammatoriske mediatorer (Price et al., 2015) og daglig inntak over 3 uker er vist å kunne redusere EIB etter fysisk trening hos idrettsutøvere (Mickleborough et al., 2003). Vi fant derimot ingen signifikante forskjeller i redusert FEV<sub>1</sub> fra baseline til posttest 1 mellom deltakere som rapporterte bruk av Omega 3 (*n*=14) (-6,9%) og deltakere som ikke rapporterte bruk av Omega 3 (*n*=32) (-13,1%). Informasjon om dose og hvor lenge de hadde benyttet Omega 3 ble ikke notert i den foreliggende studien og kan ha påvirket funnene (Kumar et al., 2016). Brannan et al (2015) fant derimot ikke redusert BHR etter daglig inntak av Omega 3 over 3 uker hos personer med mild til moderat astma. Ytterligere forskning behøves for å vurdere Omega 3 sin lang- og korttidseffekt på behandlingen av astma og EIB.

Parasympatisk aktivitet målt ved HRV og pupillometri har vist seg å være høyere blant utholdenhetsutøvere (Filipe et al., 2003; Kaltsatou et al., 2011) og korrelere med VO<sub>2maks</sub> (Goldsmith et al., 1997). Parasympatisk kolinerge nerver kan stimulere en bronkial konstriksjon (Canning & Fisher, 2001). Parasympatisk aktivitet ble ikke målt i

den foreliggende studien og vi kan således ikke si noe om økt parasympaticus kan være årsaken til våre funn. Derimot er det funnet økt parasympatisk aktivitet hos personer med BHR til metakolin (PD<sub>20met</sub>) sammenlignet med personer uten BHR (Pichon et al., 2005). Stang et al (2016) fant en sterkere assosiasjon mellom parasympatisk aktivitet og BHR blant svømmere sammenlignet med langrennsløpere. Ingen identifiserte studier har undersøkt parasympatisk aktivitet blant triatleter, men økt parasympatisk aktivitet er observert blant svømmere og landdistanseløpere (Filipe et al., 2003; Stang et al., 2016). Svømming og løping er naturlig nok rapportert å være en stor del av treningshverdagen til triatleter (Baker et al., 2005). Sommer og høst er årstider hvor de fleste triatlonskonkurranser avholdes og det er vist økt parasympatisk aktivitet under sesong sammenlignet med utenfor sesong blant langdistanseløpere (Raczak et al., 2006). Økt parasympatisk aktivitet blant enkelte deltakere kan ikke utelukkes som en mekanisme til redusert FEV<sub>1</sub>. Det er allikevel behov for ytterligere forskning på assosiasjonen mellom parasympatisk aktivitet og BHR (Pichon et al., 2005; Stang et al., 2016).

Høy V<sub>E</sub> er som nevnt en kritisk faktor for å utløse EIB. Det blir diskutert om den reduserte lungefunksjonen etter en langvarig triatlonskonkurranse også kan skyldes redusert respiratorisk muskelstyrke (Hill et al., 1991; Seedhouse et al., 2006). Funn av respiratorisk muskelstyrke målt med MIP og MEP etter langvarige utholdenhetskonkurranser er allikevel motstridende. Warren et al (1989) fant ingen signifikant reduksjon i FEV<sub>1</sub> etter et 24 timers løp, mens Mahler & Loke (1981) fant en signifikant reduksjon i FEV<sub>1</sub> (-9,5%) etter et ultramaraton (80,6 km). Derimot observerte ingen signifikante endringer i MIP eller MEP. Signifikante reduksjoner i MIP (15 – 26%) er observert etter et triatlon, maraton og fjellmaraton (Loke et al., 1982; Hill et al., 1991; Chevrolet et al., 1992; Ross et al., 2008; Wüthrich et al, 2015) og i MEP (21 – 28%) etter et maraton og fjellmaraton (Loke et al., 1982; Wüthrich et al, 2015). Signifikante reduksjoner ble også rapportert i FEV<sub>1</sub> (-7,3 til -8,4%), men kun etter fjellmaraton og triatlonskonkurransen (Hill et al., 1991; Wüthrich et al, 2015). Eksisterende studier viser sprikende resultater mellom redusert respiratorisk muskelstyrke og redusert FEV<sub>1</sub>. Allikevel vil sannsynligvis redusert respiratorisk muskelstyrke foreligge hos flere deltakere og kan således ha påvirket kraftutviklingen under spirometritesten etter konkurransen. Wüthrich et al (2015) oppfordrer til ytterligere forskning for å vurdere sammenhengen mellom respiratorisk muskelstyrke og lungefunksjon under og etter langvarige utholdenhetskonkurranser.

### *5.2.1 Vedvarende reduksjon i FEV<sub>1</sub> dagen etter konkurranse*

Vi fant en vedvarende signifikant reduksjon i FEV<sub>1</sub> (-7,54%) på formiddagen dagen etter konkurransen (*figur 6*). Signifikant reduksjon i FEV<sub>1</sub> (-5,3%) ble også funnet av Hill et al (1991) på morgen etter konkurransen. Vanligvis returnerer FEV<sub>1</sub> til 95% av baselineverdi innen 30 – 90 minutter etter intensiv fysisk trening (Parsons et al., 2013), men det ble ikke vist i den foreliggende oppgaven. Det diskuteres om gjentakende mekanisk, termisk og osmotisk stress kan føre til luftveisinflammasjon og at skade på epitellaget kan medføre remodelering (Bougault et al., 2012; Carlsen, 2012c; Kippelen & Anderson, 2012). Høyere konsentrasjon av epitelceller i induert sputum kan være et tegn på epitelskader (Hallstrand et al., 2005) og er blitt rapportert blant langdistanseløpere etter konkurranse og hos elitesvømmere (Bonsignore et al., 2001; Bougault et al., 2009; Chimenti et al., 2010). Bougault et al (2009) og Stang et al (2018) fant på den annen side ingen sammenheng mellom andel epitelceller i sputum og BHR målt ved provokasjonstest med metakolin (PC<sub>20met</sub> og PD<sub>20met</sub>) hos svømmere. Hallstrand et al (2005) observerte derimot en assosiasjon mellom andel epitelceller i sputum og alvorlighetsgraden av EIB blant astmatikere. Den vedvarende reduksjonen vi fant i FEV<sub>1</sub> kan muligens være forårsaket av en reparasjonsprosess av epitelceller. En slik prosess kan påvirke de kontraktile egenskapene og fremme aktiv inflammasjon (Anderson & Kippelen, 2005). Økte nivåer av neutrofile inflammasjonceller i sputum er blitt observert 24 timer etter intensiv fysisk trening blant svømmere og løpere med BHR (Boulet et al., 2005). Redusert inspiratorisk muskelstyrke målt med MIP er også blitt vist å være redusert på morgen etter et triatlon (Hill et al., 1991). Dette kan indikere at flere fysiologiske faktorer kan påvirke deltakernes reduserte FEV<sub>1</sub> på formiddagen dagen etter Norseman.

### *5.2.2 Ingen sammenheng mellom endringer i FEV<sub>1</sub> og alder, antall treningstimer i uken og konkurransetid*

Gjentagende fysisk trening med høy V<sub>E</sub> over flere år vil øke eksponeringen for potensielle luftveisirritanter og kan påvirke utviklingen av luftveissymptomer og EIB (Carlsen, 2007; Couto et al., 2018). Blant langrennsløpere fant Stensrud et al (2007a) en høyere forekomst av BHR hos utøvere >25 år sammenlignet med utøvere <25 år. En økende forekomst av astma ved økende alder ble funnet av Heir & Oseid (1994a) hos langrennsløpere. Vi observerte derimot at maksimal reduksjon i FEV<sub>1</sub> økte ved synkende alder ( $r= 0,21$ ) ( $n=57$ , 45♂12♀), men korrelasjon var ikke signifikant (*figur*



11d). Det kan tenkes at de yngre deltakerne (22 – 30 år) i studien vår har trent jevnlig fra ung alder og fortsatt med dette, mens de eldste deltakerne (50 – 62 år) kan ha hatt et opphold eller startet senere. Dette kan ha påvirket våre resultater. Signifikante bedringer i BHR er vist hos svømmere etter endt karriere og etter minimum 14 dagers hvile fra fysisk trening (Helenius et al., 2002; Bougault et al., 2011). Maksimal reduksjon i FEV<sub>1</sub> ble videre kategorisert inn EIB og ikke EIB, men ingen signifikante forskjeller ble funnet i alder mellom deltakere med EIB (38,4 år) ( $n=26$ ) og uten EIB (41,9 år) ( $n=31$ ).

Vi observerte ingen sammenheng mellom maksimal reduksjon i FEV<sub>1</sub> og antall treningstimer i uken ( $r=-0,05$ ) ( $n=55$ , 43 ♂/12 ♀) (*figur 11c*). Vi fant heller ingen signifikant forskjell i antall treningstimer i uken mellom deltakere med EIB (14,2t) ( $n=24$ ) og uten EIB (12,7t) ( $n=31$ ). Antall treningstimer har blitt vist å korrelere med BHR målt ved en metakolintest (PD<sub>20met</sub>) blant eliteutøvere i sommeridretter (Toennesen et al., 2015). En korrelasjon mellom andel neutrofile granulocytter i sputum og antall treningstimer i uken er funnet blant elitesvømmere (Bougault et al., 2009). I studiene til Bougault et al (2009) og Toennesen et al (2015) var antall treningstimer i uken henholdsvis 21,3±4,4 og 21±6. I den foreliggende studien ble det rapportert om gjennomsnittlig 13,3±5 treningstimer i uken (*tabell 5*), men en stor variasjon ble vist, fra seks til 35 treningstimer i uken. Deltakerne i studien til Stensrud et al (2007a), Bougault et al (2009) og Toennesen et al (2015) var alle eliteutøvere i motsetning til deltakerne i den foreliggende oppgaven. Gjentakende trening med høy V<sub>E</sub> i et ugunstig miljø kan medføre et multiple stress på bronkialveggen og forårsake økt luftveisinflammasjon og epitelkader (Kippelen & Anderson, 2013). Dette kan være en mulig forklaring på korrelasjonen mellom alder, antall treningstimer i uken og BHR som er vist blant eliteutøvere i motsetning til våre funn (Stensrud et al., 2007a; Bougault et al., 2009; Toennesen et al., 2015). Deltakerne ble kun spurt om gjennomsnittlig antall treningstimer det foregående året der intensitet og type trening ikke ble spesifisert. Vi har ikke kartlagt antall timer deltakerne trente i de ulike disiplinene og miljøfaktorer som klorforbindelser, kald og tørr luft osv., kan påvirke bronkiene forskjellig (Cote et al., 2017). Korrelasjonen mellom maksimal reduksjon i FEV<sub>1</sub> og antall treningstimer i uken er ikke i samsvar med funnene til Toennesen et al (2015). I deres studie ble derimot eliteutøvere i ulike sommeridretter undersøkt der variasjon i treningsmetoder og treningsvolumer mellom idrettene kan ha påvirket resultatene.

Vi fant ingen sammenheng mellom endringer i FEV<sub>1</sub> fra baseline til posttest 1 og konkurransetid ( $r=0,02$ ) for hele utvalget ( $n=49$ , 39♂/10♀) (figur 11a). Dette er i samsvar med Blaber et al (2004) og Vernillo et al (2015) etter henholdsvis et maraton og fjellmaraton. Seedhouse et al (2006) observerte derimot en signifikant sammenheng ( $r=0,59$ ) hos åtte triatleter etter World Ultraman Championship. Det var stor variasjon i konkurransetid mellom deltakerne testet i 2016 og 2017 der variasjonen muligens kan tillegges ulike omgivelsesforhold. Deltakerne testet i 2016 ( $n=29$ ) brukte gjennomsnittelig 1483,3 minutter på konkurransen, mens deltakerne testet i 2017 ( $n=20$ ) brukte gjennomsnittelig 837,2 minutter. Dette kan være grunnen til den svake korrelasjonen vi fant. Vi fant heller ingen signifikant forskjell i konkurransetid mellom deltakere med EIB (2016: 1486,2 min, 2017: 831 min) og uten EIB (2016: 1503,5 min, 2017: 867,7 min) i 2016 eller i 2017. Under ekstreme utholdenhetskonkurranser diskuterer Price et al (2014) i en systematisk oversiktsartikkel om en bronkial konstriksjon kan svekke prestasjonen. En bronkial konstriksjon opptrer vanligvis kort tid etter anstrengelse når  $V_E$  normaliseres (Del Giacco et al., 2015) og det har derfor vært argumentert for at EIB ikke er relevant for prestasjonen (Price et al., 2014). Faktorer som redusert respiratorisk muskelstyrke og ventilasjon/perfusjon mismatch har blitt diskutert og at det muligens kan svekke prestasjonen hos personer med EIB (Price et al., 2014). Vi observerte ikke noen forskjell i konkurransetid mellom deltakere med og uten EIB og dette støtter således eksisterende litteratur. Price et al (2014) oppfordrer forskere i fremtidige studier til å undersøke de underliggende mekanismene ved en bronkial konstriksjon og effektene de har på prestasjonen hos idrettsutøvere.

### **5.3 Reduksjon i FVC og FEF<sub>50</sub> etter endt konkurranse**

Vi fant en signifikant reduksjon i FVC og FEF<sub>50</sub> fra baseline til henholdsvis posttest 1 (-8,87%, -14,08%) og 2 (-6,17%, -11,48%) (figur 7, 8). En ekstrem fysisk anstrengelse som under Norseman vil påvirke ekspirasjonens lengde etter konkurransen og er sannsynligvis hovedgrunnen til redusert FVC. Enkelte studier har diskutert om også reduserte FEF-verdier kan indikere økt luftveismotstand (West, 2008; Halvorsen et al., 2009). Dickinson et al (2006) observerte derimot ingen økt sensitivitet eller spesifisitet ved EIA i henhold til IOC-MC sine kriterier ved bruk av FEF-verdier. FEF<sub>50</sub> er mindre reproducerbar enn FEV<sub>1</sub> og reliabiliteten til FEF<sub>50</sub> er påvirket av forandringer i FVC (Halvorsen et al., 2009). Redusert FVC kan også være påvirket av EIB hvor det føles et ubehag forbundet med ekspirasjon til residual volum (RV) som representerer luften som

er igjen i lungene etter en maksimal ekspirasjon (Dickinson et al., 2006; Katch et al., 2010). Reduksjonen vi fant i FVC og FEF<sub>50</sub> etter Norseman er i samsvar med resultater fra tilsvarende utholdenhetskonkurranser som triatlon, ultramaraton, fjellmaraton (Mahler & Loke, 1981; Hill et al., 1991; Vernillo et al., 2015; Wüthrich et al., 2015).

Kraften som respirasjonsmusklene kan generere er den viktigste determinanten i den maksimale ekspiratoriske flow-volum-kurven (Mahler & Loke, 1981). En vedvarende reduksjon i FEV<sub>1</sub>, FVC og FEF<sub>50</sub> ved posttest 2 kan indikere redusert respiratorisk muskelstyrke som kan redusere evnen til å puste ut til RV (O’Kroy et al., 1992; Seedhouse et al., 2006), SIPE og forandringer i lungenes elastiske egenskaper (Mahler & Loke, 1981; Vernillo et al., 2015). Redusert SaO<sub>2</sub> ble vist etter konkurransen i den foreliggende oppgaven og kan medføre redusert O<sub>2</sub>-leveranse til respiratoriske muskler som kan fremme respiratorisk muskelfatigue (Aliverti, 2016). Vi fant ingen signifikant endring i FEV<sub>1</sub>/FVC-ratio mellom baseline (77) og posttest 1 (75,1). Lignende resultater er observert etter et triatlon, ultramaraton og fjellmaraton (Mahler & Loke, 1981; Hill et al., 1991; Vernillo et al., 2015). Derimot fant vi en signifikant reduksjon fra baseline (77) til posttest 2 (75,3) (-2,2%). Allikevel bør FEV<sub>1</sub>/FVC-ratio tolkes sammen med FEV<sub>1</sub> og FVC individuelt. En ratio <65 – 70 med normale FVC-verdier kan tyde på en luftveisobstruksjon (Swanney et al., 2008). Beregnet FEV<sub>1</sub>/FVC-ratio ved posttest 1 og 2 er innen normale verdier, noe som gjenspeiler at FEV<sub>1</sub> og FVC ble redusert ved begge måletidspunktene.

#### 5.4 Anstrengelsesutløst arteriell hypoksemi

Underproblemstilling:

*”Kan en Norsemankonkurranse utløse arteriell hypoksemi (EIAH) hos friske deltakere?”*

Vi fant en signifikant reduksjon ( $p < 0,05$ ) i SpO<sub>2</sub> fra baseline til henholdsvis posttest 1 (-4,57%) og 2 (-2,38%) for hele utvalget ( $n=42$ , 34♂/8♀) (figur 9). Totalt 35 av 54 deltakere (29♂/6♀) (64,8%) hadde EIAH etter konkurransen i 2016 og 2017. Reduksjon i SpO<sub>2</sub> og EIAH har blitt rapportert blant triatleter etter konkurranse og intensiv fysisk trening av kortere varighet (Caillaud et al., 1993; Galy et al., 2005; Carter & Koehle, 2011; Beale et al., 2015). EIAH er rapportert hos lignende idrettsutøvere som svømmere (Spanoudaki et al., 2004), langdistanseløpere (Stewart & Pickering, 2007) og syklister

(Siegler et al., 2007). Forskjellige målemetoder og definisjoner blir benyttet for å identifisere EIAH blant idrettsutøvere (Prefaut et al., 2000; Nielsen, 2003). Dette gjør det utfordrende å sammenligne våre resultater med andre. Forfattere av vitenskapelige artikler diskuterer om redusert  $PaO_2$  på 8 – 10  $mmHg$  under intensiv fysisk trening kan defineres som EIAH (Powers et al., 1992; Prefaut et al., 2000). Nielsen (2003) definerer EIAH som  $SaO_2 \leq 95\%$ . Ved en slik definisjon vil ikke individuelle hvileverdier tas hensyn til. Flere forfattere anbefaler således å benytte prosentvis reduksjon fra baseline hvor EIAH kan anses å eksistere når  $SaO_2$  reduseres med  $\geq 4\%$  etter fysisk trening (Prefaut et al., 2000; Holmberg et al., 2007; Stewart & Pickering, 2007).

I den foreliggende oppgaven fant vi en høy forekomst av EIAH (64,8%). Dette er i samsvar med resultatene til Guenette et al (2004) blant godt trente syklister og triatleter. Totalt 61,9% hadde  $\geq 4\%$  reduksjon i  $SpO_2$  fra før til etter en utholdenhetstest på ergometersykkel der en fingermontert  $SpO_2$ -sensor ble benyttet (Guenette et al., 2004). Laursen et al (2005) fant en oppsiktsvekkende høy forekomst av EIAH blant triatleter (84,6%) etter en utholdenhetstest på tredemølle eller ergometersykkel. En øremontert  $SpO_2$ -sensor ble benyttet i deres studie, men EIAH ble definert som  $SaO_2 \leq 93\%$  og hvileverdier ble dermed ikke tatt høyde for. I en Meta-analyse av Jensen et al (1998) ble det vist at fingermonterte  $SpO_2$ -sensorer var mer nøyaktige enn øremonterte  $SpO_2$ -sensorer. Dette kan være en faktor til den ulike forekomsten mellom den foreliggende oppgaven og Laursen et al (2005). Det er begrenset med studier som har undersøkt EIAH etter langvarige utholdenhetskonkurranser. Rogers et al (2002) og Beale et al (2015) fant signifikante reduksjoner i  $SpO_2$  etter henholdsvis et langvarig utholdenhetsløp og et triatlon. Stewart & Pickering (2007) antyder at mesteparten av eksisterende studier omfatter EIAH etter maksimal kortvarig fysisk trening. Stewart & Pickering (2007) undersøkte forekomsten av EIAH ( $\geq 4\%$  reduksjon i  $SaO_2$  fra baseline) hos utøvere etter 60 minutter løping. Belastningen skulle tilsvare et  $O_2$ -forbruk  $\sim 95\%$  av AT. Alle utøverne hadde EIAH ved en utholdenhetstest til utmattelse, derimot hadde kun 20% EIAH etter den submaksimale testen (Stewart & Pickering., 2007). Tilsvarende forskjell ble funnet av Dempsey (1984). Den rapporterte estimeringen av EIAH under maksimale belastninger vil muligens være overestimert hos utøvere som konkurrerer i langvarige utholdenhetsløp (Stewart & Pickering, 2007). På bakgrunn av dette kan det indikere at vårt resultat (64,8%) er noe høyt sammenlignet med funnene til

Guenette et al (2004) (61,9%). Det er likevel naturlig å tro at samtlige deltakere i den foreliggende studien krysset målstreken nær maksimal aerob kapasitet.

Redusert SaO<sub>2</sub> er ikke unormalt å observere hos godt trente utholdenhetsutøvere (VO<sub>2maks</sub> >55 mL/kg/min) når det stilles et høyt krav til MV (Prefaut et al., 2000; Nielsen, 2003). Under intensiv fysisk trening og når store muskelgrupper er aktivert kan et høyt MV og redusert MTT begrense diffusjonen (Katch et al., 2010). Nielsen (2003) indikerer at graden av redusert SaO<sub>2</sub> er relatert til treningstilstand hvor størst fall ser ut til å ramme dem med høyest VO<sub>2maks</sub> (Eriksen, 2002). Deltakerne i den foreliggende studien rapporterte om antall treningstimer i uken (*tabell 5*) som kan gi en indikasjon på treningstilstanden. Det var allikevel en stor individuell variasjon, fra seks til 35 treningstimer i uken. Vi fant ingen signifikant forskjell i antall treningstimer i uken mellom deltakere med EIAH (13,3t) og uten EIAH (12,5t). En økende reduksjon i SaO<sub>2</sub> er rapportert ved fysisk trening i høyden sammenlignet med lavlandet (Prefaut et al., 2000; Nielsen, 2003). I den foreliggende oppgaven avsluttet 49 deltakere (2016: n=30, 2017: n=19) konkurransen med å løpe 42 km fra Tinnsjøen (190 m.o.h) opp til Gaustatoppen (1883 m.o.h) (NXTRI, 2018). Ved økende høyde over havnivå reduseres PiO<sub>2</sub> og PaO<sub>2</sub> således som en konsekvens av redusert barometertrykk (Gaston et al., 2016). I lavlandet kan PaO<sub>2</sub> reduseres fra 100 til 80 mmHg ved økende arbeidsbelastning (Åstrand et al., 2003). Ved ~2000 m.o.h som på Gaustatoppen er PaO<sub>2</sub> 80 – 85 mmHg i hvile og vil reduseres ytterligere ved økende belastning (Ward & Whipp, 1989). Det er grunn til å tro at høyden kan ha påvirket reduksjonen vi fant i SpO<sub>2</sub> etter Norseman.

Studier viser reduksjon i SpO<sub>2</sub> på 3,5 – 4,2% per 1000m økende høyde blant moderat og godt trente (VO<sub>2maks</sub> >59,7 mL/kg/min) ved utholdenhets tester til utmattelse (Kvinnen, 2001; Eriksen, 2002). Squires & Buskirk (1982) undersøkte SaO<sub>2</sub> etter en utholdenhets test på tredemølle hos løpere ved simulerte høyder. Ved 362 m.o.h var SaO<sub>2</sub> 91% og ved 2286 m.o.h. var SaO<sub>2</sub> 79%. Tilsvarende funn er observert av Siegler et al (2007) blant syklistene. Reduksjonen vi fant i SpO<sub>2</sub> blant deltakerne i den foreliggende studien virker ikke motstridende med litteraturen, men ulike testprotokoller gjør det utfordrende å sammenligne. I kontrast observerte Vernillo et al (2015) ingen signifikant reduksjon i SpO<sub>2</sub> etter et fjellmaraton med et toppunkt på 3329 m.o.h., men SpO<sub>2</sub> ble målt på 1224 m.o.h både ved baseline- og postmålingene som kan

ha påvirket funnene. Vi gjennomførte baselinemålingene i lavlandet (Eidfjord legekantor, ~7 m.o.h) og postmålingene i høyden (Gaustatoppen turisthytte og høyfjellshotell, ~1883 m.o.h). Denne høydeforskjell kan ha påvirket SaO<sub>2</sub>, men hvilken betydning den hadde på reduksjonen vi fant i SpO<sub>2</sub> etter konkurransen er usikkert.

Det er sannsynligvis flere fysiologiske mekanismer omtalt i kapittel 2.1.6.1 som står bak en økende  $P(A-a)O_2$  som er assosiert med redusert SaO<sub>2</sub>. Redusert respiratorisk muskelstyrke og utholdenhet er vist etter et triatlon og fjellmaraton (Hill et al., 1991; Wüthrich et al, 2015) og kan medføre hypoventilasjon (Dempsey, 1986; Widmaier et al., 2006). Hypoventilasjon kan videre redusere SaO<sub>2</sub> (Prefaut et al., 2000) der det vil være utilstrekkelig V<sub>E</sub> til å møte det metabolske kravet. I den foreliggende studien ble ikke DL<sub>CO</sub> gjennomført, men redusert DL<sub>CO</sub> er observert etter et triatlon (Caillaud et al., 1995). Redusert DL<sub>CO</sub> etter fysisk trening kan indikere treningsindusert diffusjonsbegrensning der den reflekterer den alveolær/kapillær-membranen og det kapillære blodvolumet (Nielsen, 2003). Turcotte et al (1997) fant derimot ingen sammenheng mellom redusert DL<sub>CO</sub> og SaO<sub>2</sub> hos utholdenhetsutøvere under submaksimal og nær maksimal belastning. Signifikant  $P(A-a)O_2$  over hvileverdier er vist ved en arbeidsbelastning på 70 – 100% av VO<sub>2maks</sub>, samtidig vil  $P(A-a)O_2$  kunne øke etter avsluttet anstrengelse (Prefaut et al., 2000). Dette kan ha påvirket reduksjonen vi fant i SpO<sub>2</sub> etter konkurransen. Blant triatleter er SIPE rapportert og det er forbundet med redusert SaO<sub>2</sub> (Beale et al., 2015; Yamanashi et al., 2015). Akkumulering av væske i lungene kan forstyrre gassutvekslingen og øke  $P(A-a)O_2$  som er observert under fysisk trening hos personer med EIAH (Lu et al., 2011). I den foreliggende oppgaven fant vi en høy forekomst av EIB. En bronkial konstriksjon kan potensielt medføre redusert P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> og videre redusere P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> og SaO<sub>2</sub> hos godt trente voksne (Dempsey et al., 2008).

#### 5.4.1 Ingen sammenheng mellom endringer i SpO<sub>2</sub> og konkurransetid

Vi fant ingen sammenheng mellom endringer i SpO<sub>2</sub> fra baseline til posttest 1 og konkurransetid ( $r=0,1$ ) for hele utvalget ( $n=46$ , 37♂/9♀) (figur 11b). Redusert SaO<sub>2</sub> kan medføre redusert O<sub>2</sub>-leveranse til muskelens mitokondrier (Stewart & Pickering, 2007) og redusere VO<sub>2maks</sub> (Prefaut et al., 2000) og dermed muligens prestasjonen i en utholdenhetskonkurranse (West, 2008). Dette forholdet kan bli ytterligere merkbart når konkurransen foregår i hypobare omgivelser (Katch et al., 2010). Deltakerne testet i 2016 ( $n=26$ ) brukte gjennomsnittelig 1469,9 minutter og deltakerne testet i 2017 ( $n=20$ )

brakte gjennomsnittelig 854,4 minutter på konkurransen. Variasjonen vil høyst sannsynlig være en sterk determinant til den svake sammenhengen vi fant mellom SpO<sub>2</sub> og konkurransetid. Wehrlin & Hallen (2006) observerte at VO<sub>2maks</sub> ble redusert med 6,3% per 1000m økende høyde. Chapman (2013) diskuterer om dette kan forklares med en negativ korrelasjon mellom VO<sub>2maks</sub> og SaO<sub>2</sub> som er observert hos idrettsutøvere (Powers et al., 1989; Mucci et al., 1998; Nielsen, 2003). Powers et al (1989) antydte at VO<sub>2maks</sub> reduseres med 1% for hver 1% reduksjon i SaO<sub>2</sub>. For å opprettholde en så høy hastighet som mulig over en gitt distanse er VO<sub>2maks</sub> den viktigste faktoren (Joyner & Coyle, 2008). Ved redusert SaO<sub>2</sub> vil det antas at prestasjonen hemmes, men denne assosiasjon er mindre studert (Lu et al., 2011). Chapman (2013) fant en signifikant dårligere prestasjon på en 3000m hos deltakerne med SaO<sub>2</sub> <91% sammenlignet med deltakere med SaO<sub>2</sub> >93% etter testen. Chapman (2013) viser svekket prestasjon når SaO<sub>2</sub> er under en bestemt prosentandel, mens i den foreliggende oppgaven ble det kun undersøkt prosentvis reduksjon fra baseline. Samtidig undersøkte Chapman (2013) SaO<sub>2</sub> etter en betydelige kortere distanse. Allikevel er ikke sammenhengen mellom endringer i SpO<sub>2</sub> og konkurransetid i den foreliggende oppgaven i samsvar med Chapman (2013), men andre fysiologiske endringer diskutert i kapittel 5.3.1 kan også påvirke deltakerenes konkurransetid.

## 5.5 Blodtrykk

Vi fant en signifikant reduksjon i SBT og DBT fra baseline til henholdsvis posttest 1 (-15,9 og -4,5 mmHg) og 2 (-13,5 og -6,9 mmHg) for hele utvalget (SBT:  $n=42$ , 34♂/8♀, DBT:  $n=41$ , 34♂/7♀) (figur 10). Vi fant et SBT på 129,4 mmHg og DBT på 77,9 mmHg før konkurransen for hele utvalget ( $n= 54$ , 44 ♂/ 10 ♀) (tabell 4). I henhold til Helsedirektoratet (2008b) sin kategorisering av blodtrykksverdier viser deltakerne i den foreliggende oppgaven å være innenfor et normalt BT. Før konkurransen ble det allikevel vist en signifikant forskjell i SBT mellom menn (131,7 mmHg) og kvinner (119,1 mmHg). Dette virker ikke motstridende med litteraturen der Reckelhoff (2001) viser i en oversiktsartikkel at menn har et høyere BT i hvile sammenlignet med jevnaldrende kvinner.

Det er velkjent at aerob fysisk trening øker det SBT, mens ved opphør av anstrengelse senkes BT akutt. Dette blir omtalt som post-exercise hypotensjon (PEH) (Senitko et al., 2002; Lakin et al., 2013). En økende reduksjon i SBT er observert hos

utholdenhetsutøvere (-12,9 *mmHg*) sammenlignet med utrente (-5,3 *mmHg*) etter intensiv fysisk trening (Cote et al., 2015). Reduksjonen vi fant i SBT og DBT etter konkurransen virker å være i samsvar med Sharwood et al (2004) og Nottin et al (2009) som også fant redusert SBT (-18,6 og -12 *mmHg*) og DBT (-4,3 og -4 *mmHg*) etter en Ironmankonkurranse. Mekanismene bak PEH antas å skyldes et vedvarende fall i perifer vaskulær motstand grunnet vasodilatasjon, som ikke er kompensert med økt MV (Senitko et al., 2002). I en oversiktsartikkel av Thompson et al (2001) blir det vist at den akutte reduksjonen i blodtrykket etter fysisk trening kan vedvare i 12 – 16 timer. En lenger varighet på den fysiske anstrengelsen kan gi økt reduksjon og lengre PEH-respons (Helsedirektoratet, 2008b). Den vedvarende reduksjonen antas å skyldes et forbigående redusert SV. Shave et al (2004) fant et vedvarende redusert SV 24 timer etter 160 km sykling blant triatleter.

Aktiviteter som løping og sykling er kjent å fremkalle en PEH-respons (Lakin et al., 2013). Svømming er derimot antydning å påvirke BT og således PEH annerledes (Brinks et al., 2009). Lakin et al (2013) undersøkte en PEH-respons etter en sykkeltest og en svømmetest (30 minutter) blant triatleter. Ingen PEH-respons ble vist etter svømmetesten, men en signifikant reduksjon i SBT ble funnet etter sykkeltesten. I den foreliggende studien ble ikke blodtrykket målt etter hver disiplin (*figur 4*) og en annen PEH-respons etter svømmedelen kan således ikke vurderes. I kontrast til Lakin et al (2013) fant Seedhouse et al (2006) en signifikant reduksjon i SBT etter en svømmetest blant triatleter, men etter en betydelig lengre distanse (10 km). Ytterligere forskning oppfordres for å undersøke om svømming påvirker BT og således PEH annerledes sammenlignet med sykling og løping blant triatleter (Lakin et al., 2013).

## **5.6 Vurdering av metode**

### *5.6.1 Deltakerne*

I den foreliggende studien var det ingen spesifiserte inklusjonskriterier. Alle deltakerne under Norseman i 2016 og 2017 fikk skriftlig invitasjon til å delta i studien. Dette gjorde at deltakere med doktordiagnostisert astma ( $n=4$ ), deltakere som benyttet astmamedisin ( $n=10$ ) og friske deltakere ble inkludert i den foreliggende studien. Andre sykdommer ble ikke kartlagt, men kan muligens ha påvirket resultatene. Populasjonen vi ønsket å studere var relativt stor og det ville vært nyttig å undersøke om deltakerne var representative for populasjonen vi ønsket å si noe om. Det var



frivillig deltakelse i studien. Det kan ikke utelukkes at deltakerne som takket ja hadde en personlig interesse av målingene som ble foretatt og at det var en homogen gruppe som skiller seg fra andre godt trente elitetriatleter og friske mosjonister. En styrke ved studien er den store utvalgsstørrelsen ( $n=57$ ) og det store aldersspennet (22 – 62 år). Et stort utvalg gir samtidig økt statistisk styrke (Cohen, 1992), både når statistiske analyser gjennomføres på hele utvalget og på gruppenivåer. Allikevel hadde ikke alle deltakerne ( $n=57$ ) komplette datasett som vist i resultatkapitlet 4.0. Begrenset testutstyr gjorde at posttest 1 ikke kunne gjennomføres parallelt på Gaustatoppen og Gaustablikk. Samtidig gjennomførte ikke alle deltakerne posttest 2 på Gaustablikk høyfjellshotell av ulike årsaker. Utvalgsskjevheten mellom kjønn ( $45♂/12♀$ ) kan derimot svekke generaliserbarheten, men utvalget gjenspeiler kjønnsfordelingen i Norseman (2016:  $203♂/47♀$ , 2017:  $209♂/37♀$ ). På grunn av få kvinnelige deltakere ble det ikke kjørt statistiske analyser mellom kjønn og eventuelle kjønnsforskjeller kunne dermed ikke avdekkes. Alle kontinenter bortsett fra Afrika var representert i studien. Antall deltakere fra ulike kontinenter ble vurdert til å være for lite til å kjøre separate analyser. Deltakerne i den foreliggende studien besto av menn og kvinner med en stor variasjon i alder. Sannsynligvis forelå det også variasjon i fysisk form og tidligere erfaring med tritatlonskonkurranser. Dette gjør at mangfoldet i vårt utvalg reflekterer heterogeniteten sett blant deltakere i langvarige utholdenhetskonkurranser.

### 5.6.2 Spirometri

Et spirometer er ansett som gullstanderen for å vurdere respiratorisk helse (Miller et al., 2005). Et spirometer er et reliabelt måleinstrument, men testpersonellet er ansvarlige for at målingene utføres med nøyaktighet (Miller et al., 2005). En styrke ved studien er at godt kvalifisert testpersonell gjennomførte testene ved alle måletidspunktene. Vi kan imidlertid ikke utelukke at samspillet mellom testleder og deltaker kan ha påvirket resultatene (Otter et al., 1997). Alle deltakerne hadde ikke samme testleder ved pre- og posttestene. Motivasjon fra testleder kan ha en innvirkning på deltakerens innsats og således påvirke reliabiliteten (White, 2004). Selv om testpersonellet var godt kvalifisert kan formidling av utførelse og teknikk, samt vite når testen ikke skal godkjennes variere. Hvis feil informasjon registreres for deltakerne kan dette utfordre validiteten (Laake et al., 2008). Predikerte referanseverdier for FEV<sub>1</sub>, FVC og FEF<sub>50</sub> ble korrigert for alder, høyde, kjønn og etnisitet i henhold til Quanjer et al (2012). Bias kan oppstå om høyde avrundes til hele tall eller om deltakerene rapporterer selv (Quanjer et al.,

2012). Testpersonellet målte høyden for hver enkelt deltaker der en desimal ble benyttet og alder ble sikret ved å se deltakerens fødselsdato.

Spirometri ble gjennomført 5 – 10 minutter etter målgang. En bronkial konstriksjon er antatt å forekomme 2 – 15 minutter etter anstrengelse (Parsons & Mastronarde, 2005). Da deltakerne krysset målstreken var de naturlig nok helt utslitte, noe som gjorde det utfordrende å gjennomføre en spirometritest umiddelbart etter målgang. Testene ble ikke godkjent før måleinstrumentet ga tilbakemelding om  $\leq 5\%$  variasjon mellom to målinger. Høyeste FEV<sub>1</sub>, FVC og FEF<sub>50</sub>-verdi ble notert ved baseline av testleder da teknikken var godkjent. Måleinstrumentet ble volumkalibrert etter korrigerings for lufttemperatur, luftfuktighet og barometertrykk etter retningslinjer fra leverandøren for å opprettholde god validitet og reliabilitet. Denne prosessen ble gjennomført hver testdag, samt etter måling av hver femte deltaker.

### *5.6.3 Pulsoksymetri*

Vi målte SaO<sub>2</sub> med en fingermontert SpO<sub>2</sub>-sensor to ganger ved hvert måletidspunkt og høyeste måling ble registrert. Vi tok høyde for individuelle hvileverdier og EIAH ble definert som  $\geq 4\%$  reduksjon i SpO<sub>2</sub> fra baseline. Metoden er implementert i flere vitenskapelige studier på idrettsutøvere (Guenette et al., 2004; Stewart & Pickering, 2007), men den har likevel begrensninger. Direkte måling av arterielle blodgasser er en mer nøyaktig og sensitiv metode for å undersøke SaO<sub>2</sub> (Nielsen, 2003). Dette kan ha påvirket validiteten av våre funn hvor SaO<sub>2</sub>-verdier målt ved SpO<sub>2</sub> er vist å være 2,5% lavere (Stanghelle et al., 1993). Samtidig er det funnet en sterk korrelasjon ( $r=0,98$ ) mellom SaO<sub>2</sub> målt ved en fingermontert SpO<sub>2</sub>-sensor og O<sub>2</sub>-metning målt ved arterielle blodgasser blant elitesyklister (Martin et al., 1992). Nitzan et al (2014) rapporterer en feilmargen på 3 – 4% blant ulike SpO<sub>2</sub>-sensorer. Om resultatene i den foreliggende oppgaven er underestimert vil være vanskelig å uttale seg om siden vi ikke målte arterielle blodgasser. Imidlertid undersøkte vi endringer i SaO<sub>2</sub> mellom tre ulike tidspunkter med det samme pulsoksymeteret. Ved alle måletidspunktene ble instrumentet festet på venstre pekefinger som er et perifert punkt. Instrumentet er sensitiv for redusert perifer blodsirkulasjon som kan foreligge under fysisk trening og når huden er nedkjølt (Nielsen, 2003). Om det var forskjell i hudtemperatur mellom måletidspunktene ble ikke undersøkt, men det kan være en feilkilde.

#### 5.6.4 Blodtrykk

Nøyaktigheten til måleinstrumentet (Allyn Welch, Spot Vital Sign) oppfyller kriteriene for ikke-invasive blodtrykksmetoder ( $\pm 5 \text{ mmHg}$ ) (WelchAllyn, 2013). Flere faktorer må tas hensyn til for å oppnå reliable og valide verdier. Før hvilemålinger bør deltakeren sitte og slappe av i ~5 minutter før målingene gjennomføres (Berge et al., 2015), noe vi gjorde ved alle måletidspunkt. Ved alle måletidspunktene ble SpO<sub>2</sub> målt i et rom der det var mange folk tilstede og støypåvirkning kan ha påvirket resultatene. Nikotin og koffeininntak kan påvirke BT (Berge et al., 2015). Deltakerne ble bedt om å ikke spise eller drikke to timer før baseline testen og posttest 2. Restriksjoner for inntak av mat og drikke under konkurransen ble ikke satt. Riktig størrelsen på mansjett og korrekt plassering av den i henhold til brachial arterien er essensielt for valide målinger (Bilo et al., 2017). Arterieindeksmarkørene på mansjettene ga indikasjon om riktig plassering. En svakhet kan være valg av størrelse på mansjettene. Om mansjett er mindre eller større enn hensiktsmessig kan BT henholdsvis bli overestimert og underestimert (Sprafka et al., 1991; Bilo, 2017). Valg av mansjett for hver deltaker ble vurdert subjektivt av testleder. Hver deltaker benyttet samme mansjett ved alle måletidspunktene. Om så en mindre eller større mansjett enn hva som er hensiktsmessig ble valgt for alle deltakerne vil det foreligge en systematisk overestimering eller underestimering av SBT og DBT.

#### 5.6.5 Idrettsspesifikk EIB-test

En fulldistansert Norsemankonkurranse vil være realistisk for å undersøke EIB med tanke på intensitet og eksponering for potensielle luftveisirritanter og har dermed høy spesifisitet. Allikevel har en idrettsspesifikk EIB-test store utfordringer. Sensitiviteten til å identifisere EIB vil være avhengig av standardiseringen. Faktorer som intensitet, lufttemperatur, luftfuktighet og omgivelsesforhold kan være utfordrende å standardisere (Holzer & Brukner, 2004; Ali, 2011). Manglende standardisering av en testprotokoll kan utfordre reliabiliteten. Lufttemperatur og luftfuktighet ble registrert, men ikke før etter studien og tallene ble innhentet fra meteorologisk institutt sine historiske data som ikke er helt nøyaktige (Meteorologisk institutt, 2018). Samtidig foregikk konkurransen over 226 km der ~1883 høydemeter skulle bestiges. Dette medfører et varierende klima som vil være vanskelig å standardisere. En styrke ved studien er at testpersonellet målte vanntemperaturen i vannkanten kl.06.00 samme dag som konkurransen. En desimal ble benyttet for å spesifisere temperaturen ytterligere.

## **6.0 Konklusjon**

Totalt 45,6% og 64,8% av deltakerne hadde henholdsvis EIB og EIAH etter endt konkurranse i henhold til definerte kriterier. Resultatene indikerer at en fulldistansert Norsemankonkurranse kan utløse en bronkial konstriksjon og arteriell hypoksemi og redusert blodtrykk hos godt trente elitetriatleter og friske mosjonister.

## 7.0 Referanseliste

- Ali, Z. (2011). How to Diagnose Exercise Induced Asthma? *Asian J Sports Medicine*. 2 (2), 63 – 67. Hentet 16. Mai 2017 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3289196/>
- Aliverti, A. (2016). The respiratory muscles during exercise. *Breathe*. 12 (2), 165–168. Doi:10.1183/20734735.008116
- American Thoracic Society Documents – ATSD. (2012). An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Exercise-induced Bronchoconstriction. *American Journal of Respiratory Crit Care Med*. 187 (9), 1016 – 1027. Doi: 10.1164/rccm.201303-0437ST
- Anandan, C., Nurmatov, U., Van Schayck, O, C, P & Sheikh, A. (2010). Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 65 (2), 152 – 167. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02244.x
- Anderson, S, D., Schoeffel, R, E., Black, J, I & Daviskas, E. (1985). Airway cooling as the stimulus to exercise-induced asthma--a re-evaluation. *Eur J Respir Dis*. 67 (1), 20 – 30. Hentet 27. Oktober 2017 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4054253>
- Anderson, S, D., Daviskas, E & Smith, C, M. (1989). Exercise-induced asthma: a difference in opinion regarding the stimulus. *Allergy Proc*. 10 (3), 215 – 226. Hente 17. April fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2767426>
- Anderson, S, D & Holzer, K. (2000). Exercise-induced asthma: Is it the right diagnosis in elite athletes?. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 106 (3), 419 – 428. Doi: <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.108914>
- Anderson, S, D & Daviskas, E. (2000). The mechanism of exercise-induced asthma is...*Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 106 (3), 453 – 459. Doi: 10.1067/mai.2000.109822
- Anderson, S, D., Argyros, G, J., Magnussen, H & Holzer, K. (2001). Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *British Journal of Sports Medicine*. 35 (5), 344 – 347. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bjism.35.5.344>

- Anderson, S, D & Kippelen, P. (2005). Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 5 (2), 116 – 122. Hentet 20. Oktober 2017 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15683611>
- Anderson, S, D & Kippelen, P. (2008). Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 123 (1), 274 – 275. Doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.001
- Baker, J., Cote, J & Deakin, J. (2005). Expertise in Ultra-Endurance Triathletes Early Sport Involvement, Training Structure, and the Theory of Deliberate Practice. *Journal of Applied Sport Psychology.* 17 (1), 64 – 78. Doi: 10.1080/10413200590907577
- Beale, A., Gong, F, F & Gerche, A, L. (2015). Exercise-induced pulmonary oedema in endurance triathletes. *International Journal of Cardiology.* 203, 980 – 981. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.11.116>
- Belda, J., Ricart, S., Casan, P., Giner, J., Bellido-Casado, J., Torrejon, M...Drobnic, F. (2008). Airway inflammation in the elite athlete and type of sport. *British Journal of Sports Medicine.* 42 (4). Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bjism.2007.036335>
- Berge, H, M., Isern, C, B & Berge, E. (2015). Blood pressure and hypertension in athletes: a systematic review. *Br J Sports Med.* 49, 716 – 723. Doi:10.1136/bjsports-2014-093976
- Bernard, A., Carbonnelle, S., de Burbure, C., Michel, O & Nickmilder, M. (2006). Chlorinated Pool Attendance, Atopy, and the Risk of Asthma during Childhood. *Environ Health Perspect.* 114 (10), 1567 – 1573. Doi: 10.1289/ehp.8461
- Bilo, G., Sala, O., Perego, C., Faini, A., Gao, L., Glusezewska, A...Parati, G. (2017). Impact of cuff positioning on blood pressure measurement accuracy: may a specially designed cuff make a difference?. *Hypertension Research.* 40, 573 – 580. Doi:10.1038/hr.2016.184
- Bjerner, L & Anderson, S, D. (2005). Bronchial hyperresponsiveness in athletes: mechanisms for development. *European Respiratory Monograph.* Doi: 10.1183/1025448x.00033004
- Blaber, A, P., Walsh, M, L., Carter, J, B., Seedhouse, E, L, O & Walker, V. (2004). Cardiopulmonary Physiology and Responses of Ultramarathon Athletes to Prolonged Exercise. *Can. J. Appl. Physiol.* 29 (5), 544-563. Hentet 19. April 2018 fra <http://www.nrcresearchpress.com/doi/pdf/10.1139/h04-035>

- Bolger, C., Tufvesson, E., Anderson, S, D., Devereux, G., Ayres, J, G., Bjermer, L.... Kippelen, P. (2011). Effect of inspired air conditions on exercise- induced bronchoconstriction and urinary CC16 levels in athletes. *J Appl Physiol.* 111 (4), 1059 – 1065. Doi: 10.1152/jappphysiol.00113.2011.
- Bonini, M., Braido, F., Baiardini, I., Del Giacco, S., Gramiccioni, C., Manara, M...Bonini, S. (2009). AQUA: Allergy Questionnaire for Athletes. Development and validation. *Med Sci Sports Exerc.* 41 (5), 1034 – 1041. Doi: 10.1249/MSS.0b013e318193c663.
- Bonsignore, M, R., Morici, G., Riccobono, L., Insalaco, G., Bonanno, A., Profita, M...Vignola, M. (2001). Airway inflammation in nonasthmatic amateur runners. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 281, 668 – 676. Doi: 10.1152/ajplung.2001.281.3.L668
- 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. *The European Respiratory Journal.* 33 (4), 740 – 6. Doi: 10.1183/09031936.00117708
- Bougault, V., Turmel, J & Boulet, L, P. (2010). Bronchial Challenges and Respiratory Symptoms in Elite Swimmers and Winter Sport Athletes: Airway Hyperresponsiveness in Asthma: Its Measurement and Clinical Significance. *Chest.* 138 (2), 31 – 37. Doi: 10.1378/chest.09-1689
- Bougault, V., Turmel, J & Boulet, L, P. (2011). Airway hyperresponsiveness in elite swimmers: Is it a transient phenomenon?. *J Allergy Clin Immunol.* 127 (4), 892 – 8. Doi:10.1016/j.jaci.2010.11.003
- 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.* 6 (5), 469-471. Doi: 10.1586/ers.12.51
- Bougault, V., Loubaki, L., Joubert, P., Turmel, J., Couture, C., Laviolette, M...Boulet, L, P. (2012). Airway remodeling and inflammation in competitive swimmers training in indoor chlorinated swimming pools. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology.* 129 (2), 351 – 8. Doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.010
- Boulet, L, P., Turcotte, H., Langdeau, J, B & Bernier, M, C. (2005). Lower airway inflammatory responses to high-intensity training in athletes. *Clin Invest Med.* 28 (1), 15 – 22. Hentet 2. Desember 2017 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770878>

- Brannan, J. D., Bood, J., Alkhabaz, A., Balgoma, D., Otis, J., Delin, I...O'Byrne, P, M. (2015). The effect of omega-3 fatty acids on bronchial hyperresponsiveness, sputum eosinophilia, and mast cell mediators in asthma. *Chest*. 147 (2), 397 – 405. Doi: 10.1378/chest.14-1214
- Brodal, P. (2007). *Sentralnervesystemet*. (4. Utg). Oslo, Universitetsforlaget.
- Brogger, J., Bakke, P., Eide, G, E., Johansen, B., Andersen, A & Gulsvik, A. (2003). Long- term changes in adult asthma prevalence. *European Respiratory Journal*. 23, 468 – 472. Doi: 10.1183/09031936.03.00056103
- Brozek, G., Lawson, J & Szumilas, D & Zejda, J. (2015). Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms, and allergic diseases: Four repeated surveys from 1993-2014. *Respiratory Medicine*. 109 (8), 982 – 990. Doi: org/10.1016/j.rmed.2015.05.010
- Brinks, J., Franklin, B, A & Spring, T. (2009). Review Article - Water Exercise in Patients With and Without Cardiovascular Disease: Benefits, Rationale, Safety, and Prescriptive Guidelines. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 3 (4), 290 -299. Doi: <https://doi.org/10.1177/1559827609334756>
- Burns, J., Mason, C., Mueller, N., Ohlander, J., Zock, J, P., Drobnic, F...Radon, K. (2015). Asthma prevalence in Olympic summer athletes and the general population: An analysis of three European countries. *Respiratory Medicine*, 109 (7), 813 – 820. Doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.002
- Busse, W, W. (2011). Asthma diagnosis and treatment: Filling in the information gaps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 128 (4), 740 – 750. Doi: org/10.1016/j.jaci.2011.08.014
- Caillaud, C., Anselme, F., Mercier, J & Préfaut, C. (1993). Pulmonary gas exchange and breathing pattern during and after exercise in highly trained athletes. *Applied Physiology*. 67, 431 – 437. Hentet 20. Januar 2018 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8299615>
- Caillaud, C., Serre-Cousiné, O., Anselme, F., Capdevilla, X & Prefaut, C. (1995). Computerized tomography and pulmonary diffusing capacity in highly trained athletes after performing a triathlon. *J Appl Physiol*. 79, 1226 – 1232. Doi: 10.1152/jappl.1995.79.4.1226
- Canning, B, J & Fischer, A. (2001). Neural regulation of airway smooth muscle tone. *Respir Physiol*. 125 (1–2), 113 – 27. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0034-5687\(00\)00208-5](https://doi.org/10.1016/S0034-5687(00)00208-5)



- Carlsen, K, H., Engh, G & Mørk, M. (2000). Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respiratory Medicine*. 94 (8), 750 – 755.  
Doi: <https://doi.org/10.1053/rmed.2000.0809>
- Carlsen, K, H., Delgado, L & Del Giacco, S. (Eds.) (2005). *Diagnosis, Prevention and Treatment of Exercise-Related Asthma, Respiratory and Allergic Disorders in Sports*. UK, European Respiratory Society.
- Carlsen, K, H. (2007.). *Forekomst av astma hos idrettsutøvere*. Hentet 11. Mai 2017 fra [http://www.naaf.no/Documents/Allergi%20i%20Praksis/AiP207\\_Forekomst%20av%20astma\\_hos\\_idrettsut%C3%B8vere.pdf](http://www.naaf.no/Documents/Allergi%20i%20Praksis/AiP207_Forekomst%20av%20astma_hos_idrettsut%C3%B8vere.pdf)
- Carlsen, K, H., Anderson, S, D., Bjermer, L., Bonini, S., Brusasco, V., Canonica, W...van Cauwenberge, P. (2008). Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part 1 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, 387 – 403. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01662.x.
- Carlsen, K, H. (2011). The breathless adolescent asthmatic athlete. *European Respiratory Journal*. 38, 713 – 720. Doi: 10.1183/09031936.00068510
- Carlsen, K, H. (2012a). Sports in extreme conditions: The impact of exercise in cold temperatures on asthma and bronchial hyper-responsiveness in athletes. *British Journal of Sports Medicine*, 46, 796 – 799. Doi: 10.1136/bjsports-2012-091292
- Carlsen, K, H. (2012b). Mechanisms of asthma development in elite athletes. *Breathe*. 8 (4). Doi: 10.1183/20734735.009512
- Carlsen, K, H. (2012c). *Hvorfor utvikler idrettsutøvere så ofte astma?*. Hentet 31. Oktober 2017 fra [https://www.naaf.no/globalassets/x-gamle-bilder/documents/1.-allergi-i-praksis/2-2012/aip\\_2\\_2012\\_hvorfor-far-idrettsutovere\\_sa\\_ofte\\_astma\\_carlsenk.pdf](https://www.naaf.no/globalassets/x-gamle-bilder/documents/1.-allergi-i-praksis/2-2012/aip_2_2012_hvorfor-far-idrettsutovere_sa_ofte_astma_carlsenk.pdf)
- Carlsen, K, H & Carlsen, K, C, L. (2016). Asthma and the Olympics. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 138 (2), 409 – 410.  
Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.025>
- Carter, E & Koehle, M, S. (2011). Immersion Pulmonary Edema in Female Triathletes. *Pulmonary Medicine*. Doi:10.1155/2011/261404

- Chan, E. D., Chan, M. M & Chan, M. M. (2013). Pulse oximetry: Understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. *Respiratory Medicine*. 107 (6), 789 – 799. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.02.004>
- Chapman, R. F. (2013). Review - The individual response to training and competition at altitude. *British Journal of Sports Medicine*. 47 (1). Hentet 04. Mai 2018 fra [http://bjsm.bmj.com/content/47/Suppl\\_1/i40](http://bjsm.bmj.com/content/47/Suppl_1/i40)
- Chapman, D. G & Irvin, C. G. (2015). Mechanisms of Airway Hyperresponsiveness in Asthma: The Past, Present and Yet to Come. *Clin Exp Allergy*. 45 (4), 706 – 719. Doi: 10.1111/cea.12506
- Chevrolet, J. C., Tschopp, J. M., Blanc, Y., Rochat, T & Junod, A. F. (1993). Alterations in inspiratory and leg muscle force and recovery pattern after a marathon. *Med Sci Sports Exerc*. 25 (4), 501 – 507. Hentet 7. Februar 2018 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479305>
- Chimenti, L., Morici, G., Paternó, A., Santagata, R., Bonanno, A., Profita, M... & Bonsignore, M. R. (2010). Bronchial epithelial damage after a half-marathon in nonasthmatic amateur runners. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology Published*. 298 (6), 857 – 862. Doi: 10.1152/ajplung.00053.2010
- Cohen, J. (1992). Statistical power analysis. *Current Directions in Psychological Science*. 1 (3). Doi: <https://doi.org/10.1111/1467-8721.ep10768783>
- Coates, A. L., Dell, S. D., Cockcroft, D. W & Gauvreau, G. M. (2017). The PD20 but not the PC20 in a methacholine challenge test is device independent. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 118 (4), 508–509. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.01.010>
- Cockcroft, D. W & Davis, B. E. (2006). Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 118 (3), 551 – 559. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.012>
- Cockcroft, D. W. (2015). Methacholine Challenge PD20 versus PC20. *Ann Am Thorac Soc*. 12 (3), 291–292. Doi: 10.1513/AnnalsATS.201501-049ED
- Couto, M., Moreira, A & Delgado, L. (2012). Diagnosis and treatment of asthma in athletes. *Breathe*. 8, 286 – 296. Doi: 10.1183/20734735.009612
- Couto, M., Stang, J., Horta, L., Stensrud, T., Severo, M., Mowinckel, P... Carlsen, K, H. (2015). Two distinct phenotypes of asthma in elite athletes identified by latent class analysis. *Journal of Asthma*. 52 (9), 897 – 904.

Doi: 10.3109/02770903.2015.1067321

- Couto, M., Kurowski, M., Moreira, A., Bullens, D, M, A., Carlsen, K, H., Delgado, L...Seys, S, F. (2018). Mechanisms of exercise-induced bronchoconstriction in athletes: Current perspectives and future challenges. *Allergy*. 73 (1), 8 – 16. Doi: 10.1111/all.13224.
- Cote, A, T., Bredin, S, S, D., Philips, A, A., Koehle, M, S & Warburton, D, E, R. (2015). Greater autonomic modulation during post- exercise hypotension following high- intensity interval exercise in endurance- trained men and women. *Eur J Appl Physiol*. Doi: 10.1007/s00421-014-2996-5
- Cote, A., Turmel, J & Boulet, L-P. (2017). Phenotyping Asthma in Athlete. *ATS Journals*. Hentet 18. Oktober 2017 fra [http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1\\_MeetingAbstracts.A6757](http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A6757)
- Cotes, J, E., Chinn, D, J & Miller, M, R. (2006). *Lung function: physiology, measurement and application in medicine*. John Wiley & Sons.
- Currie, G, P., Jackson, C, M & Lipworth, B, J. (2004). Does bronchial hyperresponsiveness in asthma matter? *J Asthma*. 41 (3), 247 – 258. Hentet 10. November 2017 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15260457>
- Dahlen, B., O'Byrne, P, M., Watson, R, M., Roquet, A., Larsen, F & Inman, M, D. (2001). The reproducibility and sample size requirements of exercise-induced bronchoconstriction measurements. *European Respiratory Journal*. 17, 581 – 588. Hentet 26. Januar 2018 fra <http://erj.ersjournals.com/content/erj/17/4/581.full.pdf>
- Deal, E, C., McFadden, E, R., Ingram, R, H., Strauss, R, H & Jaeger, J, J. (1979a). Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma. *The American Physiological Society*. Hentet 25. Oktober 2017 fra <http://jap.physiology.org/content/jap/46/3/467.full.pdf>
- Deal, E, C., McFadden Jr, E, R., Ingram, R, H & Jaeger, J, J. (1979b). Hyperpnea and heat flux: initial reaction sequence in exercise-induced asthma. *Journal of Applied Physiology*. 46 (3), 476 – 483. Hentet 26. Oktober 2017 fra <http://jap.physiology.org/content/46/3/476>
- Degens, H., Rittweger, J., Parviainen, T., Timonen, K, L., Suominen, H., Heinonen, A & Korhonen, M, T. (2013). Diffusion capacity of the lung in young and old

- endurance athletes. *Int J Sports Med.* 34 (12), 1051 – 1057. Doi: 10.1055/s-0033-1345137.
- DeMeulenaere, S. (2007). Oximetry: Uses and Limitations. *The Journal for Nurse Practitioners.* Doi: :10.1016/j.nurpra.2007.02.021
- Dempsey, J, A & Forster, H, V. (1982). Mediation of Ventilatory Adaptions. *Physiol Rev.* 62, 262 – 346. Doi: 10.1152/physrev.1982.62.1.262
- Dempsey, J, A., Hanson, P, G & Henderson, K, S. (1984). Exercise-induced arterial hypoxemia in healthy human subjects at sea level. *J Physiol.* 355, 161 – 75.  
Hentet 2. Mars 2018 fra  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1193484/>
- Dempsey, J, A. (1986). Woffle memorial lecture. Is the lung built for exercise?. *Med Sci Sports Exerc.* 18, 143 – 155. Hentet 28. Februar 2018 fra  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3517547>
- Dempsey, J, A & Wagner, P, D. (1999). Exercise-induced arterial hypoxemia. *Journal of Applied Physiology.* 87 (6), 1997 – 2006.  
Doi: <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.6.1997>
- Dempsey, J, A., McKenzie, D, C., Haverkamp, H, C & Eldridge, M, W. (2008). Update in the Understanding of Respiratory Limitations to Exercise Performance in Fit, Active Adults. *Chest.* 134 (3), 613 – 622.  
Doi: <https://doi.org/10.1378/chest.07-2730>
- Del Giacco, S, R., Firinu, D., Bjermer, L & Carlsen, K, H. (2015). Review article – Exercise and asthma: an overview. *European Clinical Respiratory Journal.*  
Doi: 10.3402/ecrj.v2.27984
- Dickinson, J, W., White, G, P., McConnell, 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. Doi: 10.1136/bjism.2005.022764
- Dickinson, J, W., McConnell, A & Whyte, G. (2011). Diagnosis of exercise-induced bronchoconstriction: eucapnic voluntary hyperpnoea challenges identify previously undiagnosed elite athletes with exercise-induced bronchoconstriction. *British Journal of Sports Medicine.* 45 (14), 1126 – 1131.  
Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bjism.2010.072520>
- Diversi, T., Kardum, V, F & Climstein, M. (2016). The effect of cold water endurance swimming on core temperature in aspiring English Channel swimmers. *Extrem Physiol Med.* 5 (3). Doi: 10.1186/s13728-016-0044-2

- Egermann, M., Brocai, D., Lill, C, A & Schmitt, H. (2003). Analysis of Injuries in Long- Distance Triathletes. *Int J Sports Med.* 24 (4), 271 – 276. Doi:10.1055/s-2003-39498
- Eriksen, M. (2002). *Akutte effekter av redusert barometertrykk på VO2maks og prestasjon.* Oslo, Masteroppgave, Norges idrettshøgskole.
- Eschenbacher. W, L., Moore, T, B., Lorenzen, T, J., Weg, J, G & Groos, K, B. (1992). Pulmonary responses of asthmatic and normal subjects to different temperature and humidity conditions in an environmental chamber. *Lung.* 170 (1), 51 – 62.
- Eveloff, J, L & Warnock, D, G. (1987). *Activation of ion transport systems during cell volume regulation.* *Am J Physiol.* 252(1 Pt 2):F1-10. Hentet 31. Oktober 2017 fra <http://ajprenal.physiology.org/content/ajprenal/252/1/F1.full.pdf>
- Filipe, J, A., Falcao-Reis, F., Castro-Correira, J & Barros, H. (2003). Assessment of autonomic function in high level athletes by pupillometry. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* 104 (1), 66 – 72. Doi: 10.1016/S1566-0702(02)00268-0
- Fitch, K, D., Sue-Chue, M., Anderson, S, D., Boulet, L, P., Hancox, R, J., McKenzie, D, C...Ljungqvist, A. (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. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.07.003>
- Fitch, K, D. (2012). An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes. *British Journal of Sports Medicine.* 46, 413 – 416. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2011-090814>
- Galy, O., Le Gallais, D., Hue, O., Boussana, A & Prefaut, C. (2005). Is Exercise-Induced Arterial Hypoxemia in Triathletes Dependent on Exercise Modality?. *Int J Sports Med.* 26 (9), 719 - 726. Doi: 10.1055/s-2005-837446
- Gaston, A, F., Durand, F., Roca, E., Doucende, G., Hapkova, I & Subirats, E. (2016). Exercise-Induced Hypoxaemia Developed at Sea-Level Influences Responses to Exercise at Moderate Altitude. *PLoS One.* 11 (9). Doi: 10.1371/journal.pone.0161819
- GINA. (2017). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (2017 update).
- Gilbert, I, A., & McFadden, E, R., Jr. (1992). Airway cooling and rewarming. The

second reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Clin Invest.* 90 (3), 699-704. Doi: 10.1172/JCI115940

Giæver, P. (2015). *Lungesykdommer.* (3.Utg). Universitetsforlaget AS. Oslo

Goodrich, J., Byrnes, W, C., Sherwood, D, E & Littlejohn, R. (2014). Exercise induced arterial desaturation in recreationally active males at moderate altitude helps explain variability in relationship between total hemoglobin mass and VO<sub>2</sub>max. *Undergraduate Honors Theses.* Hentet 03. Mai 2018 fra [https://scholar.colorado.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1943&context=honr\\_theses](https://scholar.colorado.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1943&context=honr_theses)

Goldsmith R, L., Bigger J, T., Bloomfield, D, M & Steinman, R, C. (1997). Physical fitness as a determinant of vagal modulation. *Med Sci Sports Exerc.* 29, 812-817. Hentet 19. April 2018 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9219210>

Gotshall, R, W. (2002). Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Drugs.* 62 (12), 1725 – 39. Doi: 10.2165/00003495-200262120-00003

Grootendorst, D, C & Rabe, K, F. (2003). Mechanisms of Bronchial Hyperreactivity in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *ATS Journals.* 1 (2). Hentet 10. November 2017 fra <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1513/pats.2306025>

Guenette, J, A., Diep, T, T., Kohele, M, S., Foster, G, E., Richards, J, C & Sheel, A, W. (2004). Acute hypoxic ventilatory response and exercise-induced arterial hypoxemia in men and women. *Respiratory Physiology & Neurobiology.* 143, 37–48. Doi: 10.1016/j.resp.2004.07.004

Guyton A,C & Hall, J, E. (1996). *Textbook of Medical Physiology.* (9. Utg). Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company.

Haahtela, T., Malmberg, P & Moreira, A. (2008). Mechanisms of asthma in Olympic athletes – practical implications. *Allergy.* 63, 685- 694. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01686.x

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. *Am J Respir Crit Care Med.* 172 (6), 679 – 686. Doi: 10.1164/rccm.200412-1667OC

Hallstrand, T, S., Debley, J, S., Farin, F, M & Henderson Jr, W, R. (2007). Role of MUC5AC in the pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Journal of Allergy and Clinica Immunology.* 119 (5), 1092 – 1098.

- Doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.005
- Hallstrand, T, S & Henderson, W, R. (2009). Role of Leukotrienes in Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Curr Allergy Asthma Rep.* 9, 18 – 25. Hentet 31. Oktober 2017 fra <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11882-009-0003-8.pdf>
- Hallstrand, T, S. (2012). New Insights into to Pathogenesis of Exercise-induced Bronchoconstriction. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 12 (1), 42 – 48. Doi: 10.1097/ACI.0b013e32834ecc67
- Halvorsen, T., Røksund, O. D., & Skadberg, B. (2009). *Lungefunksjonstesting*. Tidsskrift Norsk Legeforening. Hentet 21. November 2017 fra [http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-barnelegeforening/V\\_eiledere/generell-veileder-i-pediatri/kapittel-7-ovre-og-nedre-luftveier/72-lungefunksjonstesting-2009/](http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-barnelegeforening/V_eiledere/generell-veileder-i-pediatri/kapittel-7-ovre-og-nedre-luftveier/72-lungefunksjonstesting-2009/)
- Harms, C, A., McClaran, S, R., Nickele, G, A., Pegelow, D, F., Nelson, W, B & Dempsey, J, A. (1998). Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy young women. *J Physiol.* 1 (507), 619 – 628. Hentet 20. Oktober 2017 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9518719>
- Heir, T & Oseid, S. (1994a). Self-reported asthma and exercise-induced asthma symptoms in high-level competitive cross-country skiers. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports.* 4 (2), 128 – 133. Doi: 10.1111/j.1600-0838.1994.tb00415.x
- Heir, T. (1994b). Longitudinal variations in bronchial responsiveness in cross-country skiers and control subjects. *Scand J Med Sci Sports.* 4, 134 – 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. *Scand J Med Sci Sports.* 5 (3), 152 – 159. Doi: 10.1111/j.1600-0838.1995.tb00029.x
- Helenius, I, J., Tikkanen, H, O & Haahtela, T. (1997). Association between type of training and risk of asthma in elite athletes. *Thorax.* 52 (2), 157 – 160. Doi: 10.1136/thx.52.2.15
- Helenius, I., Ryttila, P., Sarna, S., Lumme, A., Helenius, M., Remes, V & Haahtela, T. (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. Doi: 10.1067/mai.2002.124769

- Helenius, I., Lumme, A & Haahtela, T. (2005). Asthma, Airway Inflammation and Treatment in Elite Athletes. *Sports Medicine*. 35 (7), 565 – 574. Doi: <https://doi.org/10.2165/00007256-200535070-00002>
- Helsedirektoratet. (2008a). *Astma*. Hentet 09. Mai 2017 fra <https://helsedirektoratet.no/Documents/Publikasjonsvedlegg/IS-1592-aktivitetshandboken-kapittel-18-astma.pdf>
- Helsedirektoratet. (2008b). *Hypertensjon*. Hentet 09. Mai 20 <https://helsedirektoratet.no/Documents/Publikasjonsvedlegg/IS-1592-aktivitetshandboken-kapittel-25-hypertensjon.pdf> 17 fra
- Hemingson, H, B., Davis, B, E & Cockcroft, D, W. (2004). Seasonal fluctuations in airway responsiveness in elite endurance athletes. *Canadian Respiratory Journal*. 11 (6), 399 – 401. Doi: 10.1155/2004/601014
- Hill, N, S., Jacoby, C & Farber, H, W. (1991). Effect of an endurance triathlon on pulmonary function. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 23 (11), 1260 – 1264. Hentet 12. Oktober 2017 fra <http://europepmc.org/abstract/med/1766341>
- Hofstra, W, B., Sont, J, K., Sterk, P, J., Neijens, H, J., Kuethé, M, C & Duiverman, E, J. (1997). Sample size estimation in studies monitoring exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Thorax*. 52, 739 - 741. Hentet 26. Januar 2018 fra <http://thorax.bmj.com/content/52/8/739>
- Hooley, J. (2015). Decoding the oxyhemoglobin dissociation curve - Understanding the curve helps you put pulse oximetry in context. *American Nurse Today*. 10 (1). Hentet 12. Desember 2017 fra <https://www.americannursetoday.com/wp-content/uploads/2014/12/ant1-CE-Oxyhemoglobin-1219.pdf>
- Holmberg, H, C., Rosdahl, H & Svedenhag, J. (2007). Lung function, arterial saturation and oxygen uptake in elite crosscountry skiers: influence of exercise mode. *Scandinavian Journal of medicine & science in sports*. 17, 437 – 444. Doi: 10.1111/j.1600-0838.2006.00592.x
- Holzer, K., Anderson, S, D & Douglass, J. (2002). Exercise in elite summer athletes: Challenges for diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*. 110 (3), 374 – 380. Doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.127784>
- Holzer, K & Brukner, P. (2004). Screening of Athletes for Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Clinical Journal of Sports Medicine*. 14 (3), 134 – 138. Hentet 16. Mai 2017 fra <https://pdfs.semanticscholar.org/cf4c/ca3d2b7cf88435caf028fb0430fa8022f11b.pdf>



- 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, J., Deal, E, C., Roberts, D, E., Ingram, R, H & McFadden Jr, E, R. (1980). Cold air inhalation and esophageal temperature in exercising humans. *Med Sci Sports Exerc*. 12 (5), 365 – 9. Hentet 26. Oktober 2017 fra [http://www.airguardmedical.com/html/content/Med%20Sci%20Sports%20Exerc\\_1980\\_Jaeger.pdf](http://www.airguardmedical.com/html/content/Med%20Sci%20Sports%20Exerc_1980_Jaeger.pdf)
- Jensen, L, A., Onyskiw, J, E & Prasad, N, G. (1998). Meta-analysis of arterial oxygen saturation monitoring by pulse oximetry in adults. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 27 (6), 387 – 408. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0147-9563\(98\)90086-3](https://doi.org/10.1016/S0147-9563(98)90086-3)
- 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. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0007-0971\(62\)80005-9](https://doi.org/10.1016/S0007-0971(62)80005-9)
- Jones, R, S., Wharton, M, J & Buston, M, H. (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.
- Joyner, M, J & Coyle, E, F. (2008). Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J Physiol*. 1, 35 – 44. Doi: 10.1113/jphysiol.2007.143834
- Kahn, A. (2006). Exercise induced asthma in elite athletes? Is there a gold standard test for diagnosing. *Thorax*. 61 (439). Doi: 10.1136/thx.2006.la0202
- 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. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00421-011-1836-0>
- Katch, V, L., McArdle, W, D & Katch, F, I. (2010). *Essentials of Exercise Physiology* (4. Utg). Baltimore, Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins.
- Kesavachandran, C & Shashidbar, N, S. (2001). Lung volumes in swimmers performing different styles of swimming. *Indian Journal of Medical Sciences*. 55 (12), 669 – 676. Hentet 4. Mars 2018 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12024993>
- Kim, H & Mazza, J. (2011). Asthma. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 7 (1). Doi: [org/10.1186/1710-1492-7-S1-S2](https://doi.org/10.1186/1710-1492-7-S1-S2)

- Kippelen, P., Fitch, K, D., Anderson, S, D., Bougault, V., Boulet, L, P., Rundell, K, W... & McKenzie, D, C. (2012). Respiratory health of elite athletes – preventing airway injury: a critical review. *British Journal of Sports Medicine*. 46 (7), 471 – 476. Doi:10.1136/bjsports-2012-091056
- Kippelen, P & Anderson, S, D. (2012). Airway injury during high-level exercise. *Br J Sports Med*. 46, 385 – 390. Doi:10.1136/bjsports-2011-090819
- Kippelen, P & Andersson, S, D. (2013). Pathogenesis of Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin N Am*. 33 (3), 299 – 312. Doi: 10.1016/j.iac.2013.02.002.
- Knechtle, B., Nikolaidis, P, T., Stifel, M., Rosemann, T & Rüst, C, A. (2016). Performance and Sex Differences in ‘Isklar Norseman Xtreme Triathlon’. *Chinese Journal of Physiology*. 59 (5). Doi: 10.4077/CJP.2016.BAE420
- Knöpfli, B, H., Bar-Or, O & Araújo, C, G, S. (2005). Effect of Ipratropium Bromide on EIB in Children Depends on Vagal Activity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 37 (3), 354 – 359. Hentet 15. Februar 2018 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15741830>
- Knöpfli, B, H., Zeitoun, M, L., von Duviliard, S, P., Burki, A., Bachlechner, C & Keller, H. (2007). High incidence of exercise-induced bronchoconstriction in triathletes of the Swiss national team. *British Journal of Sports Medicine*. 41, 486– 491. Doi: 10.1136/bjism.2006.030569
- Koskela, H & Tukiainen, H. (1995). Facial cooling, but not nasal breathing of cold air, induces bronchoconstriction: a study in asthmatic and healthy subjects. *Eur Respir J*. 8, 2088 – 2093. Doi: 10.1183/09031936.95.08122088
- Koskela, H, O. (2007). Cold air-provoked respiratory symptoms: the mechanisms and management. *International Journal of Circumpolar Health*. 66 (2), 91-100. Doi: 10.3402/ijch.v66i2.18237
- Kulkarni, N., Cooke, M, S & Grigg, J. (2007). Neutrophils in induced sputum from healthy children: Role of interleukin-8 and oxidative stress. *Respiratory Medicine*. 101 (10), 2108 – 2112. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.05.018>
- Kumar, A., Mastana, S, S & Lindley, M, R. (2016). EPA/DHA dietary supplementation attenuates exercise-induced bronchoconstriction in physically active asthmatic males. *Cogent Medicine*. 3. Doi: <http://dx.doi.org/10.1080/2331205X.2016.1172696>

- Kvinen, S. (2001). *Akutte effekter av redusert barometertrykk. Betydningen av det maksimale oksygenopptaket*. Oslo: Materoppgave, Norges idrettshøgskole.
- Laake, P., Olsen, B, R & Benestad, H, B (Red). (2008). *Forskning i medisin og biofag*, 2.utgave. Gyldendal akademiske.
- Lakin, R., Notarius, C., Thomas, S & Goodman, J. (2013). Effects of moderate-intensity aerobic cycling and swim exercise on post-exertional blood pressure in healthy young untrained and triathlon-trained men and women. *Clinical Science*. 125, 543–553. Doi: 10.1042/CS20120508
- Langdeau, J, B., Turcotte, H., Bowie, D, M., Jobin J., Desgagne, P & Boulet, L, P. (2000). Airway Hyperresponsiveness in Elite Athletes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 161, 1479 – 1484. Doi: 10.1164/ajrccm.161.5.9909008
- 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. Doi: 10.2165/00007256-200131080-00005
- Laitinen, L. A., & Laitinen, A. (1987). Innervation of airway smooth muscle. *The american review of respiratory diseases*. 136 (4, 2), 38 – 42. Doi: 10.1164/ajrccm/136.4\_Pt\_2.S38
- Larsson, K., Ohlsén, 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 – 9. Hentet 10. Mars 2016 fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1679468/>
- Larsson, K., Tornling, G., Gavhed, D., Müller-Suur, C & Palmberg, L. (1998). Inhalation of cold air increases the number of inflammatory cells in the lungs in healthy subjects. *European Respiratory Journal*. 12, 825 – 830. Doi: 10.1183/09031936.98.12040825
- Laursen, P, B., Rhodes, E, C., Langl, R, H., Taunton, J, E & McKenzie, D, C. (2005). Exercise-induced arterial hypoxemia is not different during cycling and running in triathletes. *Scandinavian Journal of medicine and science in sports*. 15 (2), 113 – 117. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2004.00391.x>
- Lepers, R., Knechtle, B & Stapley, P. (2013). Trends in Triathlon Performance: Effects of Sex and Age. *Sports Med*. 43, 851 – 863. Doi: 10.1007/s40279-013-0067-4

- Loke, J., Mahler, D, A & Virgulto, J, A. (1982). Respiratory muscle fatigue after marathon running. *J. Appl. Physiol.* 52 (4), 821- 824. Hentet 19. April 2018 fra <https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/jappl.1982.52.4.821>
- Lu, P., Coneys, G., LaBossiere, C & Sharma, S. (2011). Physiological Mechanisms of Exercise-Induced Hypoxemia in Athletes. *INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGY AND BIOMEDICAL ENGINEERING.* 3 (5). Hentet 04. Mari 2018 fra <https://pdfs.semanticscholar.org/bfaf/40ee58ca40dda72ee130374ec05843d62bf4.pdf>
- Lødrup, C, K, C., Håland, G., Devulapalli, C, S., Munthe-Kaas, M., Pettersen, M., Granum, B... & Carlsen, K, H. (2006). Asthma in every fifth child in Oslo, Norway: a 10-year follow up of a birth cohort study. *Allergy.* 61 (4), 454 – 460. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00938.x
- MacCallum, D, S & Comeau, D. (2016). Exercise-Induced Bronchoconstriction. *CAQ REVIEW.* 15 (3). Doi: 10.1249/JSR.0000000000000253
- Mahler, D, A & Loke, J. (1981). Pulmonary Dysfunction in Ultramarathon Runners. *THE YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE.* 54 (1981), 243-248. Hentet 19. April 2018 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2595981/pdf/yjbm00115-0006.pdf>
- Martin, D., Powers, S., Cicale, M., Collop, N., Huang, D & Criswell, D. (1992). Validity of pulse oximetry during exercise in elite endurance athletes. *Journal of Applied Physiology.* 72 (2). Doi: <https://doi.org/10.1152/jappl.1992.72.2.455>
- Masoli, M., Fabian, D., Holt, S & Beasley, R. (2004). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 59 (5), 469 – 478. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x
- Mazonne, S, B & Canning, B, J (2002). Central nervous system control of the airways: pharmacological implications. *Current Opinion in Pharmacology.* 2 (3), 220 – 228. Doi: 10.1016/S1471-4892(02)00151-0
- McCreanor, J., Cullinan, P., Nieuwenhuijsen, M, J., Stewart-Evans, J., Malliarou, E., Jarup, L... Zhang, J. (2007). Respiratory Effects of Exposure to Diesel Traffic in Persons with Asthma. *The New England Journal of Medicine.* 357, 2348 – 2358. Doi: 10.1056/NEJMoa071535
- 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. Hentet 4. Desember 2017 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC329525/>

- McKenzie, D, F., Hare, T, J, O & Mayo, J. (2005). The effect of sustained heavy exercise on the development of pulmonary edema in trained male cyclists. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 145 (2–3), 209 – 218. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2004.06.010>
- Medelli, J., Lounana, J., Messan, F., Menuet, J, J & Petitjean, M. (2006). Testing of pulmonary function in a professional cycling team. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 46 (2), 298 – 306. Hentet 8. November 2017 fra <http://search.proquest.com/docview/202675598?pq-origsite=gscholar>
- Meili, D., Knechtle, B., Rüst, C, A., Rosemann, T & Lepers, R. (2013). Participation and performance trends in ‘Ultraman Hawaii’ from 1983 to 2012. *Extreme Physiology & Medicine*. 2 (25). Doi: <https://doi.org/10.1186/2046-7648-2-25>
- Meteorologisk institutt. (2018). Meteorologisk institutt sine historiske data. Hentet 04. Mai 2018 fra [www.yr.no](http://www.yr.no)
- Mickleborough, T, D., Murray, R, L., Ionescu, A, A & Lindley, M, R. (2003). Fish Oil Supplementation Reduces Severity of Exercise-induced Bronchoconstriction in Elite Athletes. *AJRCCM*. 168 (10). Doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200303-373OC>
- Millet, G, Y & Lepers, R. (2004). Alterations of Neuromuscular Function After Prolonged Running, Cycling and Skiing Exercises. *Sports Medicine*. 34 (2), 105–116. Doi: <https://doi.org/10.2165/00007256-200434020-00004>
- Miller, C, C., Calder-Beckerc, K & Modave, F. (2010). Swimming-induced pulmonary edema in triathletes☆. *American Journal of Emergency Medicine*. 28, 941–946. Doi: [10.1016/j.ajem.2009.08.004](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2009.08.004)
- Miller, M, R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A...Wanger, J. (2005a). Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*. 26, 319 – 338. Doi: [10.1183/09031936.05.00034805](https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805)
- Moreira, A., Delgado, L & Carlsen, K, H. (2011) Exercise-induced asthma: why is it so frequent in Olympic athletes?. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 5 (1), 1 – 3. Doi: [10.1586/ers.10.88](https://doi.org/10.1586/ers.10.88)
- Moon, R, E., Martina, S, D., Peacher, D, F., Potter, J, F., Wester, T, E., Cherry, A, D...Freiberger, J, J. (2016). Swimming-Induced Pulmonary Edema:

Pathophysiology and Risk Reduction With Sildenafil. *Circulation*. 133 (10), 988 – 996. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019464

Mountjoy, M., Fitch, K., Boulet, L. P., Bougault, V., Mechelen, W. V & Verhagen, E. (2015). Prevalence and characteristics of asthma in the aquatic disciplines. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. 36 (3), 588 – 594. Doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.041

Mucci, P., Prioux, J., Hayot, M., Ramonatxo, M & Prefaut, C. (1998). Ventilation response to CO<sub>2</sub> and exercise-induced hypoxaemia in master athletes. *Eur J Appl Physiol*. 77, 343 – 351. Hentet 18. Februar 2018 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9562363>

Nemery, B., Hoet, P. H. M & Nowak, D. (2002). Indoor swimming pools, water chlorination and respiratory health. *European Respiratory Journal*. 19 (5), 790 – 793. Doi: 10.1183/09031936.02.00308602

Nicolaysen, G & Holck, P. (Red.). 2014. *Kroppens funksjon og oppbygging* (2. Utgave). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS

Nielsen, H. B. (2003). Arterial desaturation during exercise in man: implication for O<sub>2</sub> uptake and work capacity. *Scand J Med Sci Sports*. 13, 339 – 358. Hentet 28. November 2017 fra <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1600-0838.2003.00325.x/epdf>

Nitzan, M., Romern, A & Koppel, R. (2014). Pulse oximetry: fundamentals and technology update. *Med Devices*. 7, 231 – 239. Doi: 10.2147/MDER.S47319

Nottin, S., Doucende, G., Schuster, I., Tanguy, S., Dauzat, M & Obert, P. (2009). Alteration in Left Ventricular Strains and Torsional Mechanics After Ultralong Duration Exercise in Athletes. *Circ Cardiovasc Imaging*. 323 – 330. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.811273

NXTRI. (2018). *Course map*. Hentet 03. Mai 2018 fra <https://map.nxtri.com/comp/>

O’Kroy, J. A., Loy, R. A & Coast, J. R. (1992). Pulmonary function changes following exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 24 (12), 1359 – 1364. Hentet 18. April 2018 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1470019>

Olympic. (2017). *TRIATHLON EQUIPMENT AND HISTORY*. Hentet 29. November 2017 fra: <http://www.olympic.org/triathlon-equipment-and-history?tab=history>

- Otter, J, J, D., Knitel, M., Akkermans, R, P, M., Van Schayck, C, P., Folgering, H, T, M & Van Weel, C. (1997). Spirometry in general practice: the performance of practice assistants scored by lung function technicians. *British Journal of General Practice*. 47, 41 - 42. Hentet 19. April 2018 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1312874/>
- Ucok, K., Dane, S., Gökbel, H & Akar, S. (2004). Prevalence of Exercise-Induced Bronchospasm in Long Distance Runners Trained in Cold Weather. *Lung*. 182 (5), 265 – 270. Doi: 10.1007/s00408-004-2503-6
- Parsons, J, P & Mastronarde, J, G. (2005). Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes. *Chest*. 128, 3966 – 3974. Doi: 10.1378/chest.128.6.3966
- Parsons, J, P., Hallstrand, T, S., Mastronarde, J, G., Kaminsky, D, A., Rundell, K W., Storms, W, W...Anderson, S, D. (2013). An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 187 (9), 1016 – 1027. Doi: 10.1164/rccm.201303-0437ST.
- Pedersen, L., Winther, S., Backer, V., Anderson, S & Larsen, K, R. (2008). Airway Responses to Eucapnic Hyperpnea, Exercise, and Methacholine in Elite Swimmers. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 40 (9), 1567 – 1572. Doi: 10.1249/MSS.0b013e31875719a
- Pichon, A., Bisschop, C, D., Diaz, V & Denjean, A. (2005). Parasympathetic Airway Response and Heart Rate Variability Before and at the End of Methacholine Challenge\*. *Chest*. 127 (1). Doi: 10.1378/chest.127.1.23
- Powers, S., Lawler, J., Dempsey, J, A., Dodd, S & Landry, G. (1989). Effects of incomplete pulmonary gas exchange on  $VO_{2max}$ . *J Appl Physiol*. 66 (6), 2491 - 2495. Doi: 10.1152/jappl.1989.66.6.2491
- Powers, S, K., Martin, D., Cicale, M., Collop, N., Huang, D & Criswell, D. (1992). Exercise-induced hypoxemia in athletes: role of inadequate hyperventilation. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 65 (1), 37 – 42. Hentet 28. Mari 2018 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1505538>
- Prefaut, C., Durand, F., Mucci, P & Caillaud, C. (2000). Exercise-Induced Arterial Hypoxaemia in Athletes - A Review. *Sports Med*. 30 (1), 47 – 61. Doi: 0112-1642/00/0007-0047/\$20.00/0
- Price, J., Ansley, L., Menzies-Gow, A., Cullinan, P & Hull, J, H. (2013). Airway dysfunction in elite athletes – an occupational lung disease? *Allergy*. 68 (11), 1343 – 1352. Doi: 10.1111/all.12265

- Price, O, J., Hull, J, H., Backer, V., Hostrup, M & Ansley, L. (2014). The impact of exercise-induced bronchoconstriction on athletic performance: a systematic review. *Sports Med.* 44 (12), 1749 – 1761. Doi: 10.1007/s40279-014-0238-y.
- Price, O, J., Hull, J, H., Howatson, G., Robson-Ansley, P & Ansley, L. (2015). Vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in athletes with exercise-induced bronchoconstriction: a pilot study. *Expert Rev Respir Med.* 9 (3), 369 - 378. Doi: 10.1586/17476348.2015.1036032.
- Quanjer, P, H., Tammeling, G, J., Cotes, J, E., Pedersen, 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. *European Respiratory Journal*, supplement. 16, 5-40.
- Quanjer, P, H., Stanojevic, S., Cole, T, J., Baur, X., Hall, G, L., Culver, B, H...Stocks, J. (2012). Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *European Respiratory Journal.* 40, 1324 – 1343. Doi: 10.1183/09031936.00080312
- Raczak, G., Daniłowicz-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 Pol.* 64 (2), 135-140. Hentet 19. April 2018 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16502362>
- Reuschlein, P, S., Reddan, W, G., Burpee, J., Gee, J, B & Rankin, J. (1968). Effect of physical training on the pulmonary diffusing capacity during submaximal work. *Journal of Applied Physiology.* Doi: <https://doi.org/10.1152/jappl.1968.24.2.152>
- Reckelhoff, J, F. (2001). Review Article - Gender Differences in the Regulation of Blood Pressure. *American Heart Association.* Doi: 10.1161/01.HYP.37.5.1199
- Rice, A, J., Scroop, G, C., Gore, C, J., Thornton, A, T., Chapman, M, A., Greville, H, W...Scicchitano, R. (1999). Exercise-induced hypoxaemia in highly trained cyclists at 40% peak oxygen uptake. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 79 (4), 353 – 359. Doi: 10.1007/s004210050520
- Rogers, I, R., Speedy, D., Hillman, D., Noffsinger, B & Inglis, S. (2002). Respiratory Function Changes in a Wilderness Multisport Endurance Competition: A Prospective Case Study. *Wilderness and Environmental Medicine.* 13, 135 – 139. Hentet 19. April 2018 fra [http://www.wemjournal.org/article/S1080-6032\(02\)70611-X/pdf](http://www.wemjournal.org/article/S1080-6032(02)70611-X/pdf)



- Ross, E., Middleton, N., Shave, R., George, K & McConnell, A. (2008). Changes in respiratory muscle and lung function following marathon running in man. *J Sports Sci.* 26 (12), 1295 - 301. Doi: 10.1080/02640410802104904.
- Rundell, K, W., Wilber, , R, L., Judelson, D & Williams, S. (2001). MID EXPIRATORY FLOW RATES OF COLD WEATHER ATHLETES WITH EXERCISE-INDUCED ASTHMA. *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 33 (5).
- Rundell, K, W & Jenkinson, D, M. (2002). Exercise-Induced Bronchospasm in the Elite Athlete. *Sports Medicine.* 32 (9), 583 – 600.  
Doi: <https://doi.org/10.2165/00007256-200232090-00004>
- Rundell, K, W., Wilber, R, L & Lemanske Jr, R, F. (2002). *Exercise-induced asthma, pathophysiology and treatment.* (1.Utg). United States, Human Kinetics.
- Rundell, K, E., 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.* Doi: <https://doi.org/10.1378/chest.125.3.909>
- Rundell, K, W & Slee, J, B. (2008). Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 122 (2), 238 – 246.  
Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.06.014>
- Rundell, K, W. (2012). Effect of air pollution on athlete health and performance. *British Journal of Sports Medicine.* 46 (6).  
Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2011-090823>
- Rüst, C, A., Bragazzi, N, L., Signori, A., Stifell, M., Rosemann, T & Knechte, B. (2015). Nation related participation and performance trends in ‘Norseman Xtreme Triathlon’ from 2006 to 2014. *SpringerPlus.* 4 (469). Doi: 10.1186/s40064-015-1255-5
- Sand, O., Sjaastad, Ø, V & Haug, E. (2014). *Mennesket fysiologi* (2. Utg). Oslo, Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Schibye, b & Klausen, K. (2005). *Menneskets fysiologi – hvile og arbejde* (2. Utg). København, FADL’s Forlag A/S,
- Schwartz, L, B., Delgado, L., Craig, T., Bonini, S., Carlsen, K, H., Casale, T, B... Weiler, J, M. (2008). Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the

general practitioner should know about sports and allergy). *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 63 (8), 953 – 961. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01802.x

Seedhouse, E, L, O., Walsh, M, L & Blaber, A, P. (2006). Heart rate, mean arterial blood pressure, and pulmonary function changes associated with and ultraendurance triathlon. *Wilderness and Environmental Medicine*. 17, 240 – 245. Doi: <https://doi.org/10.1580/PR27-05-R1.1>

Senitko, A, N., Charkoudian, N & Halliwill, J, R. (2002). Influence of endurance exercise training status and gender on postexercise hypotension. *J Appl Physiol*. 92, 2368 – 2374. Doi: 10.1152/jappphysiol.00020

Seys, S, F., Hox, V., Van Gerven, L., Dilissen, E., Marijsse, G., Peeters, E...Bullens, D, M. (2015). Damage-associated molecular pattern and innate cytokine release in the airways of competitive swimmers. *Allergy*. 70 (2), 187 – 94. Doi: 10.1111/all.12540

Sharwood, K, A., Collins, M., Coedecke, J, H., Wilson, G & Noakes, T, D. (2004). Weight changes, medical complications, and performance during an Ironman triathlon. *Br J Sports Med*. 38, 718 – 724. Doi: 10.1136/bjism.2003.007187

Shave, R, E., Dawson, E., Whyte, G., George, K., Gaze, D & Collinson, P. (2004). Effect of prolonged exercise in a hypoxic environment on cardiac function and cardiac troponin T. *Br J Sports Med*. 38, 86 – 88. Doi: 10.1136/bjism.2002.002832

Sheel, A, W., Coutts, K, D., Potts, J, E & McKenzie, D, C. (1998). The time course of pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide following short duration high intensity exercise. *Respir Physiol*. 111 (3), 271 – 281. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0034-5687\(98\)00004-8](https://doi.org/10.1016/S0034-5687(98)00004-8)

Siegler, J, C., Robergs, R, A., Faria, E, W., Wyatt, F, B & McCarthy, J. (2007). Noninvasive Profiling of Exercise-Induced Hypoxemia in Competitive Cyclists. *Research in Sports Medicine*. 15 (1), 61-66. Doi: <https://doi.org/10.1080/15438620601184364>

Smolgia, J, M., Weiss, P & Rundell, K, W. (2016). Exercise induced bronchoconstriction in adults: evidence based diagnosis and management. *BMJ*. 352. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h6951>

Spanoudaki, S, S., Maridaki, M, D., Myrianthefs, P, M & Baltopoulos, P, J. (2004). *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 44 (4), 342 – 348. Hentet 6. April 2018 fra

<https://search.proquest.com/docview/202681779?pq-origsite=gscholar>

Sprafka, J, M., Strickland, D., Gómez-Marin, O & Prineas, R, J. (1991). The effect of cuff size on blood pressure measurement in adults. *Epidemiology*. 2 (3). 214-217. Hentet 4. Mai 2018 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2054405>

Squires, R, W & Buskirk, E, R. (1982). Aerobic capacity during acute exposure to simulated altitude, 914 to 2286 meters. *Med Sci Sports Exerc*. 14 (1), 36-40. Hentet 8. Mai 2018 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7070255>

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. Doi: 10.1249/MSS.0b013e3181f1c0b1.

Stang, J., Stensrud, T., Mowinckel, P & Carlsen, K, H. (2016). Parasympathetic Activity and Bronchial Hyperresponsiveness in Athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 48 (11), 2100 – 2107. Doi: 10.1249/MSS.0000000000001008

Stang, J., Sikkeland, L, I, B., Tufvesson, E., Holm, A, M., Stensrud, T & Carlsen, K, H. (2018). The Role of Airway Inflammation and Bronchial Hyperresponsiveness in Athlete's Asthma. *Med Sci Sports Exerc*. 50 (4), 659 – 666. Doi: 10.1249/MSS.0000000000001478.

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. Doi: 10.1016/j.rmed.2005.12.001

Stensrud, T., Mykland, K, V., Gabrielsen, K & Carlsen, H, K. (2007a). Bronchial hyperresponsiveness in skiers: field test versus methacholine provocation? *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 39 (10), 1681 – 1986. Doi: 10.1249/mss.0b013e31813738ac

Stensrud, T., Berntsen, S & Carlsen, K, H. (2007b). Exercise capacity and exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in a cold environment ☆ *Respiratory Medicine*. 101 (7), 1529 – 1536. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.12.011>

Stensrud, T. (2012). *Diagnostisering av astma hos idrettsutøvere*. Hentet 09. Mai 2017 fra [http://www.naaf.no/Documents/1.%20Allergi%20i%20Praksis/2-2012/Aip\\_2\\_2012\\_Diagnostisering\\_av\\_astma\\_hos\\_idrettsutovere\\_Stensrud\\_T.pdf](http://www.naaf.no/Documents/1.%20Allergi%20i%20Praksis/2-2012/Aip_2_2012_Diagnostisering_av_astma_hos_idrettsutovere_Stensrud_T.pdf)

- Sterk, P. J., Fabbri, L. M., Quanjer, P. H., Cockcroft, D. W., O'Byrne, P. M., Anderson, S. D... Malo, J. L. (1993). Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 16, 53 – 83.
- Stewart, I, B & Pickering, R, L. (2007). Effect of prolonged exercise on arterial oxygen saturation in athletes susceptible to exercise-induced hypoxemia. *Scand J Med Sci Sports.* 17, 445 – 451. Doi: 10.1111/j.1600-0838.2006.00563.x
- Sue-Chu, M. (2012). Review - Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure. *British Journal of Sports Medicine.* Doi: 10.1136/bjsports-2011-090822
- Swanny, M, P., Ruppel, G., Enright, P, L., Pedersen, O, F., Crapo, R, O., Miller, M, R...Quanjer, P, H. (2008). Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax.* 63 (12), 1046-51. Doi: 10.1136/thx.2008.098483. Epub 2008 Sep 11.
- Teixeira, R, N., Teixeira, L, R., Costa, L, A, R., Martins, M, A., Mickleborough, T, D & Carvalho, R, F. (2012). Exercise-induced bronchoconstriction in elite long-distance runners in Brazil. *J Bras Pneumol.* 38 (3), 292 – 298. Hentet 9. November 2017 fra [http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v38n3/en\\_v38n3a03.pdf](http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v38n3/en_v38n3a03.pdf)
- TGAP. (2014). *The Global Asthma Report - Global Asthma Network.* Hentet 11. Mai 2017 fra: [http://www.globalasthmareport.org/resources/Global\\_Asthma\\_Report\\_2014.pdf](http://www.globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf)
- Thompson, P, D., Crouse, S, F., Goodpaster, B., Kelley, D., Moyna, N & Pescatello, L. (2001). The acute versus the chronic response to exercise. *Medicine & Science in sports & exercise.* 33(6), 438 – 445. Hentet 30. April 2018 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11427768>
- Toennesen, L, L., Porsbjerg, C., Pedersen, L & Backer, V. (2015). Predictors of Airway Hyperresponsiveness in Elite Athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 47 (5), 914 – 920. Doi: 10.1249/MSS.0000000000000496
- Tsukioka, K., Koya, T., Ueno, H., Hayashi, M., Sakagami, T., Hasegawa...Kikuchi, T. (2017). Phenotypic analysis of asthma in Japanese athletes. *Allergol Int.* 66 (4), 550 – 556. Doi: 10.1016/j.alit.2017.02.009

- Turcotto, R., Kiteala, L., Marcotte, J, E & Perrault. (1997). Exercise-induced oxyhemoglobin desaturation and pulmonary diffusing capacity during high-intensity exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 75 (5), 425 – 430. Doi: <https://doi.org/10.1007/s004210050183>
- Turcotto, H., Langdeau, J, B., Thibault, G & Boule, L, P. (2003). Prevalence of r respiratory symptoms in an athlete population. *Respiratory Medicine*. 97 (8), 955 – 963. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(03\)00123-9](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(03)00123-9)
- Vanhoutte, P, M. (1989). Epithelium-derived relaxing factor(s) and bronchial reactivity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 83 (5), 855 – 861. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749\(89\)90095-X](http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749(89)90095-X)
- Vernillo, G., Rinaldo, N., Giorgi, A., Esposito, F., Trabucchi, P., Millet, G, P & Schena, F. (2015). Changes in lung function during an extreme mountain ultramarathon. *Scand J Med Sci Sports*. 25 (4), 374 – 380. Doi: 10.1111/sms.12325.
- Ward, S, A & Whipp, B, J. (1989). Effects of peripheral and central chemoreflex activation on the isopnoeic rating of breathing in exercising humans. *J Physiol*. 411, 27 – 43. Hentet 2. Mai 2018 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2515273>
- Wehrin, J, P & Hallen, J. (2006). Linear decrease in .VO<sub>2</sub>max and performance with increasing altitude in endurance athletes. *Eur J Appl Physiol*. 96 (4), 404 – 412. Doi: 10.1007/s00421-005-0081-9
- Weiler, J, M., Bonini, S., Coifman, R., Craig, T., Delgado, L., Capao-Filipe, M... Storms, W. (2007). American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group Report: Exercise-induced asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 119 (6), 1349 – 1358. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.02.041>
- WelchAllyn. (2013). *Welch Allyn Spot Vital Signs LXi – Brukeranvisning*. Hentet 16. Februar 2018 fra <https://www.welchallyn.com/content/dam/welchallyn/documents/sap-documents/LIT/80018/80018939LITPDF.pdf>
- West, J, B. (2008). *Respiratory Physiology: the essentials*. (8. Utgave). Lippincott Williams & Wilkins PA Philadelphia USA
- White, P. (2004). Spirometry and peak expiratory flow in the primary care management of COPD. *Primary Care Respiratory Journal*. 13, 5 – 8. Doi: 10.1016/j.pcrj.2003.11.009

- Widmaier, E, P., Raff, H & Strang, K, T. (2006). *Vander's human physiology, the mechanisms of body function*. (10. Utg). McGraw, Hill.
- Wilber, R, L., Rundell, K, W., Szmedra, L., Jenkinson, D, M., Im, J & Drake, S, D. (2000). Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Medicine and Science in Sport and Exercise*. 32 (4), 732 – 737. Hentet 24. Oktober 2017 fra:  
[http://www.revdesportiva.pt/files/form\\_cont/Incidence\\_of\\_exercise\\_induced\\_bronchospasm\\_in.2000.pdf](http://www.revdesportiva.pt/files/form_cont/Incidence_of_exercise_induced_bronchospasm_in.2000.pdf)
- Wüthrich, T, U., Marty, J., Kerherve, H., Millet, G, Y., Verges, S & Spengler, C, M. (2015). Aspects of respiratory muscle fatigue in a mountain ultramarathon race. *Med Sci Sports Exerc*. 47 (3), 519 – 527. Doi: 10.1249/MSS.0000000000000449.
- Yamanashi, H., Koyamatsu, J., Nobuyoshi, M., Murase, K and Maeda, T. (2015). Exercise-Induced Pulmonary Edema in a Triathlon. *Hindawi Publishing Corporation*. Doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/968152>
- Yost, L, J., Zauner, C, W & Jaeger, M, J. (1981). Pulmonary diffusing capacity and physical working capacity in swimmers and non-swimmers during growth. *Respiration*. 42 (1), 8 – 14. Doi: 10.1159/000194397
- Zainudin, N, M., Aziz, B, A., Halfa, A, L., Deng, C, T & Omar, A, H. (2001). Exercise-induced bronchoconstriction among Malay schoolchildren. *Respirology*. 6 (2), 151 – 155. Doi: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2001.00326.x>
- Zeitoin, M., Wilk, B., Matsuzaka, A., Knöpfli, B, H., Wilson & Bar-Or, O. (2004). Facial cooling enhances exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 36 (5), 767 – 771. Doi: 10.1249/01.MSS.0000126466.67458.5B
- Zinner, C., Wahl, P., Achtzehn, S., Sperlich, B & Mester, J. (2011). Effects of bicarbonate ingestion and high intensity exercise on lactate and H<sup>+</sup>-ion distribution in different blood compartments. *European Journal of Applied Physiology*. 111 (8), 1641 – 1648. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1800-4>
- Åstrand, P, O., Rodahl, K., Dahl, H, A & Strømme, S, B. (2003). *Textbook of Work Physiology, Physiology basis of exercise*. (4. Utg). McGraw, Hill.

# Vedlegg

## Vedlegg 1. Godkjenning av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst D)



|                               |                                       |                             |                                  |  |
|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|--|
| <b>Region:</b><br>REK sør-øst | <b>Saksbehandler:</b><br>Jakob Elster | <b>Telefon:</b><br>22845530 | <b>Vår dato:</b><br>01.07.2016   | <b>Vår referanse:</b><br>2016/932<br>REK sør-øst D |
|                               |                                       |                             | <b>Deres dato:</b><br>03.05.2016 | <b>Deres referanse:</b>                            |

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Jonny Hisdal  
Oslo universitetssykehus HF

### 2016/932 Endringer i biomarkører og lungefunksjon hos idrettsutøvere etter fulldistanse triathlonkonkurranser

**Forskningsansvarlig:** Oslo universitetssykehus HF  
**Prosjektleder:** Jonny Hisdal

Vi viser til søknad om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst D) i møtet 08.06.2016. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven (hfl.) § 10, jf. forskningsetikkloven § 4.

#### Prosjektleders prosjektbeskrivelse

*Flere tidligere studier har konkludert med at langvarig ekstrem fysisk belastning kan føre til muskelskade, systemisk inflammasjon, immunologiske endringer og økt oksidativt stress. Ekstreme utholdenhetskonkurranser blir stadig mer populære. Varigheten av disse konkurransene er ofte svært lang og deltagerne presse kroppen til det ytterste. Fra tidligere studier er det kjent at langvarig fysisk belastning kan føre til økt nivå av klassiske inflammasjonsparametre og metabolitter i nivåer som hos vanlige pasienter vil oppfattes som svært patologiske men referanseverdier og verdier for deltakere som ikke trenger medisinsk behandling er fortsatt lite beskrevet. Studier har også vist at langvarig- og intensiv trening kan føre til bronkial hyperreaktivitet, økt inflammasjon i luftveiene og økt forekomst av astma, spesielt hos utholdhetstrengte idrettsutøvere. Vi ønsker å kartlegge endringer i biomarkører og lungefunksjon hos deltakere etter deltakelse i Norseman Xtreme Triathlon.*

#### Biobank

Det skal opprettes en ny spesifikk forskningsbiobank, ved navn "OUS, Aker". Ansvarshavende er Jonny Hisdal

#### Komiteens vurdering

Deltakere i prosjektet skal rekrutteres blant deltakerne i konkurransen Norseman Xtreme Triathlon 2016. Man ønsker å rekruttere 35-40 deltakere. Deltakerne skal fylle ut spørreskjemaer og deltakerne skal undersøkes tre ganger, før og etter konkurransen. Undersøkelsene innebærer blant annet lungefunksjonstester, blodprøvetaking og prøvetaking av induisert sputum.

#### Komiteens vurdering av om prosjektet omfattes av helseforskningslovens virkeområde

Komiteen har drøftet hvorvidt prosjektet omfattes av helseforskningslovens virkeområde eller ikke. Helseforskningsloven gjelder for medisinsk og helsefaglig forskning, det vil si «virksomhet som utføres med vitenskapelig metodikk for å skaffe til veie ny kunnskap om helse og sykdom», jf. helseforskningsloven § 2, jf. § 4 a). Komiteen anser at prosjektet kan bidra til å skaffe til veie ny kunnskap om sykdom som følge av ekstremt fysisk aktivitet og derfor kan sies å ha som formål å gi ny kunnskap om helse og sykdom.

**Besøksadresse:**  
Gullhaugveien 1-3, 0484 Oslo

**Telefon:** 22845511  
**E-post:** post@helseforskning.etikk.no  
**Web:** http://helseforskning.etikk.no/

All post og e-post som inngår i saksbehandlingen, bes adressert til REK sør-øst og ikke til enkelte personer

Kindly address all mail and e-mails to the Regional Ethics Committee, REK sør-øst, not to individual staff

Prosjektet omfattes derfor av helseforskningslovens virkeområde og krever godkjenning av REK.

#### *Forskningsetisk vurdering*

Komiteen har ingen forskningsetiske innvendinger til forskningsprosjektet som sådan. Deltagelse kan innebære et visst ubehag, blant annet i forbindelse med indusert sputum, men deltakelse er frivillig og alle deltakerne er presumptivt friske. Prosjektet kan også fremskaffe nyttig kunnskap, slik at fordelene med prosjektet antas å veie opp for ulempene.

#### *Informasjons- og samtykkeskriv*

Komiteen har imidlertid enkelte merknader til informasjons- og samtykkeskrivet:

- Det bør leses grundig korrektur på informasjonsskrivet. Blant annet gjentas noen avsnitt i sin helhet.
- Det bør tydeliggjøres hva deltagelse innebærer, og informasjonen om dette som nå er på side 1, bør stå tidligere i informasjonsskrivet, slik at leseren raskt vet hva deltagelse innebærer.
- Informasjonsskrivet er relativt langt. Komiteen anbefaler at det forkortes for å gjøre det mer leservennlig
- På første side står det at prøvene vil merkes anonymt. Det er ikke korrekt, ettersom man vil ha en koblingsnøkkel som gjør det mulig å identifisere deltakerne. Det bør stå mer presist hvordan prøvene vil bli merket.
- På andre side står det: "Grunnet avidentifisering vil det i ettertid ikke bli mulig for den enkelte deltaker å få tilbakemelding på sine egne prøvesvar." Komiteen gjør oppmerksom på at deltakere som ber om innsyn i sine prøvesvar som hovedregel har krav på å få slik tilbakemelding, jf. helseforskningsloven § 40. Det at prøvene er avidentifisert er ikke til hinder for at innsyn kan gis, ettersom det finnes en koblingsnøkkel. Denne setningen bør derfor fjernes eller endres.

Ut fra dette setter komiteen følgende vilkår for prosjektet:

- Informasjonsskrivet revideres i tråd med komiteens merknader og sendes komiteen til orientering.

#### **Vedtak**

Med hjemmel i helseforskningsloven § 9 jf. 33 godkjenner komiteen at prosjektet gjennomføres under forutsetning av at ovennevnte vilkår oppfylles.

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

Tillatelsen gjelder til 01.07.2019. Av dokumentasjonshensyn skal opplysningene likevel bevares inntil 01.07.2024. Forskningsfilen skal oppbevares atskilt i en nøkkel- og en opplysningsfil. Opplysningene skal deretter slettes eller anonymiseres, senest innen et halvt år fra denne dato.

Komiteen godkjenner også oppførelsen av en spesifikk forskningsbiobank som beskrevet i søknaden. Biobankregisteret blir underrettet ved kopi av dette brev.

Den prosjektspesifikke biobanken skal destrueres ved prosjektslutt. Hvis forskningsbiobanken skal beholdes etter prosjektslutt, skal det søkes REK om tillatelse, jf. helseforskningsloven § 25. Hvis forskningsbiobanken opphører eller nedlegges før prosjektslutt, eller overtas av andre, skal det søkes REK om tillatelse, jf. helseforskningsloven § 30.

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

Dersom det skal gjøres vesentlige endringer i prosjektet i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, må prosjektleder sende endringsmelding til REK.

Prosjektet skal sende sluttmelding på eget skjema, senest et halvt år etter prosjektslutt.

Komiteens avgjørelse var enstemmig.



Klageadgang

REKs vedtak kan påklages, jf. forvaltningslovens § 28 flg. Klagen sendes til REK sør-øst D. Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom vedtaket opprettholdes av REK sør-øst D, sendes klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag for endelig vurdering.

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn på 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](mailto:post@helseforskning.etikkom.no).

Vennligst oppgi vårt referansenummer i korrespondansen.

Med vennlig hilsen

Finn Wisløff  
Professor em. dr. med.  
Leder

Jakob Elster  
Seniorrådgiver

**Kopi til:** [j.j.jorgensen@medisin.uio.no](mailto:j.j.jorgensen@medisin.uio.no)  
Biobankregisteret: [biobankregisteret@fhi.no](mailto:biobankregisteret@fhi.no)  
Oslo universitetssykehus HF ved øverste administrative ledelse: [oushfdl@ous-hf.no](mailto:oushfdl@ous-hf.no)

## Vedlegg 2. Modifisert Allergy Questionnaire for Athletes (AQUA<sub>2008</sub>)



Patient ID  
[ ] [ ] - [ ] [ ] [ ] [ ]

Centre ID  
[ ] [ ]

### Modified AQUA<sub>2008</sub> Questionnaire for assessment of asthma, allergy and other respiratory disorders for athletes participating in the Summer Olympic Games in Beijing August 2008

Country

\_\_\_\_\_

Age (years): [ ] [ ]

Weight (kg): [ ] [ ] [ ]

Type of sport

Club \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Date of birth (Day Month Year)

[ ] [ ] . [ ] [ ] . [ ] [ ] [ ] [ ]

Gender:  Male  Female

Height (cm): [ ] [ ] [ ]

Sports Association

\_\_\_\_\_

1. Have you previously participated in other types of sports on a competitive level?  Yes  No

1b. Which other kind of sport did you practice?

\_\_\_\_\_

2. How many times a week do you exercise?  3  More than 3  Daily

3. Every training session usually lasts:  Less than 2 hours  
 2-3 hours  
 More than 3 hours

4. Are you training mainly:  Outdoor  Indoor  Both

5. Did any doctor diagnose you with any of these allergic diseases?

- Asthma
- Allergic rhinitis (Hayfever)
- Allergic conjunctivitis (with eye symptoms)
- Urticaria (hives)
- Atopic eczema
- Drug allergy
- Food allergy
- Insect venom allergy (bee, wasp)
- Anaphylaxis (Allergic shock)



Patient ID

|  |  |   |  |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|--|
|  |  | - |  |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|--|

6. Do you suspect that you suffer from allergy, independently of any medical diagnosis ?

Yes  No

7. Have you ever used anti-allergic or anti-asthma drugs ?

Yes  No

7b. If yes, which?

- Antihistamins
- Corticosteroids
- Bronchodilators
- Laukotrien antagonists (singulair)
- Allergy vaccines

8. Is there any allergic subject in your family?

Yes  No

8b. If yes, who?

- Mother
- Father
- Sibling(s) including half siblings
- Other relatives
- Children

9. Do you often have red eyes with tears and itching?

Yes  No

10. Do you often have runny, itchy nose (apart from colds):

Yes  No

11. Have you ever felt tightness in your chest and/or wheeze?

Yes  No

12. Have you ever had itchy skin eruptions?

Yes  No

13. Have you ever had severe allergic or anaphylactic reactions?

Yes  No

14. Have you ever had shortness of breath, cough and/or itching of the throat during or following exercise?

Yes  No

14b. If yes, you have more difficulties:

- At the beginning of the training session
- At the end of the training session
- During the whole training session

15. If you have suffered from any of the above, did these symptoms occur:

- Mainly outdoor
- Mainly indoor
- Indoor and outdoor equally
- Mainly in spring
- Mainly in cold or humid conditions
- All year around
- Independently of any environmental conditions



3657

Patient ID

|  |  |   |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|
|  |  | - |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|



16. Have you ever had allergic reactions to foods?  Yes  No

16b. If yes, do you remember to which food? \_\_\_\_\_

17. Have you ever had allergic reactions to drugs?  Yes  No

17b. If yes, do you remember to which drug? \_\_\_\_\_

18. Do you know that some drugs for allergic and respiratory diseases are prohibited or under restrictions by the World Anti-Doping Agency (WADA)?  Yes  No

18b. If yes, tick which substances, you think are included in this category:

- Antihistamines
- Bronchodilators
- Vasoconstrictors
- Topical corticosteroids (Nasal inhalers, eye droplets, dermatological preparations)
- Inhaled corticosteroids
- Injected or oral corticosteroids

19a. Do you think that anti-allergic and/or respiratory drugs may:

- Reduce performance
- Improve performance
- Don't affect performance

19b. Do you think that anti-allergic and/or respiratory drugs may be in conflict with anti-doping regulations?  Yes  No

20. Have you used more than three courses of any of these drugs during the last year?  Yes  No

20b.. If yes, tick which category of drugs you did use:

- Antibiotics
- Anti inflammatory drugs
- Pain reducing drugs
- Drugs for reducing fever
- Others, which....





Patient ID

|  |  |   |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|
|  |  | - |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|



21. Have you used any other (except anti-asthma/anti-allergic) drug during the last week?

Yes  No

21 b. If yes, which drug?

\_\_\_\_\_

22. Do you frequently suffer from upper respiratory infections (pharyngitis, colds, otitis media, tonsillitis, laryngitis) or fever?

Yes  No

22 b. If yes, are these infections more frequent during periods when you train more often than usual or during overtraining periods?

Yes  No

23. Have you suffered from recurrent labial herpes?

- Never
- 1-3 times
- More than 3 times

24. How many times during the last year were you unable to train because of infections?

- Never
- 1-3 times
- More than 3 times

25. If you have respiratory symptoms, which?

- Episodes of heavy breathing
- Wheeze
- Cough
- Phlegm, expectorate

26. Does this occur?

a. During exercise / training / competition:

Yes  No

b. During colds

Yes  No

c. After contact with animals, pollens, others:

Yes  No

27. With respiratory symptoms and dyspnoea related to exercise, when and how?

a. During maximum exercise

Yes  No

b. After the exercise:

Yes  No

c. In the afternoon, after training and/or competition:

Yes  No





Patient ID

|  |  |   |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|
|  |  | - |  |  |  |
|--|--|---|--|--|--|



28. When you have these respiratory symptoms?

a. Is it difficult to inhale

Yes  No

b. Is it difficult to exhale

Yes  No

c. Both:

Yes  No

29. Do the respiratory symptoms / dyspnoea occur?

Outdoors

Indoors

Both outdoors and indoors

30. How often do you have heavy breathing?

Daily

Several times a week

Weekly

Monthly

More rarely

31. Does your respiratory symptoms increase with simultaneously?

Low temperatures, cold air inhaled

Fog

32. Do the respiratory symptoms have impact on your sports performance?

Yes  No

33. Do you have symptoms from eyes or nose?

Yes  No

34 a. Do you smoke?

Yes  No

34 b. If yes, how many cigarettes a day?

Less than 5

5-20

More than 20

35. Do you use snus?

Yes  No

36. Do you use any foods supplements (vitamins, amino acids, creatine)?

Yes  No



## Vedlegg 3. Informasjonsskriv og informert samtykke til deltakerne i 2016 og 2017

### FORESPØRSEL OM DELTAKELSE I FORSKNINGSPROSJEKT

“Endringer i biomarkører og lungefunksjon hos idrettsutøvere etter fulldistanse triatlonkonkurranser“

#### **Bakgrunn:**

Når en pasient kommer til et akuttmottak blir det rutinemessig tatt blodprøver som analyseres med tanke på å avdekke sykdommer som for eksempel hjerteinfarkt eller alvorlig betennelse og infeksjoner. Det er i dag lite kunnskap om hvordan disse biomarkørene i blodet påvirkes av langvarig fysisk anstrengelse. Hovedhensikten med dette forskningsprosjektet er å bidra til å etablere referanseområder for de vanligste biomarkørene for personer som har utført langvarig fysisk aktivitet. I tillegg vil vi undersøke hvordan lungefunksjon, blodtrykk og oksygenmetning påvirkes av et langvarig fysisk arbeid. Dette er en forespørsel til deg om å delta i forskningsprosjektet.

Du spørres om å delta da vi ønsker å studere deltagere under konkurransen Norseman Xtreme Triathlon.

#### **Hva innebærer studien?**

Vi vil samle inn blodprøver fra deg på 3 ulike tidspunkt. Første blodprøve skal tas dagen før konkurransen. Neste like etter målgang på Gaustadtoppen eller Gasutablikk og siste blodprøve før du reiser fra Gaustablikk. Du vil også bli spurt om å svare på et spørreskjema hvor vi ønsker å kartlegge treningsmengden din siste året før konkurransen og det vil være noen spørsmål knyttet til om du opplever eventuelle lungeproblemer i forbindelse med fysisk aktivitet.

I tillegg til blodprøver vil du bli forespurt om å gjennomføre en standard lungefunksjonstest (spirometri) og måling av blodtrykk og oksygenmetning ved de samme måletidspunktene som blodprøvetakingen. Blodprøvetakingen vil bli utført av en erfaren lege og en bioingeniør, mens lungefunksjonstesten utføres av forskere fra Norsk Idrettshøgskole.

#### **Mulige fordeler og ulemper**

Blodprøvetakingen og lungefunksjonstestene vil ikke påvirke din prestasjon under konkurransen. Dagen før konkurransen vil vi ta blodprøver som samlet vil utgjøre en mengde på ca 10 ml. Dette vil gjentas i de to påfølgende prøver etter målgang.

#### **Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?**

Informasjonen som registreres om deg skal kun brukes som beskrevet i hensikten med studien. Som deltaker i prosjektet vil du bli avidentifisert ved at navnet ditt vil bli erstattet med et studienummer. Resultatene fra prosjektet vil bli lagret på Oslo Universitetssykehus sin forskningsserver og deretter slettes etter 10 år. Navnelisten som knytter studienummer og navn vil også bli slettet etter 10 år. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres.

Prøvene som tas av deg skal oppbevares i en forskningsbiobank før de analyseres. Etter analyse vil alt prøvemateriale bli destruert. Blodprøvene dine vil ikke bli brukt til andre analyser enn de som er angitt i forskningsprotokollen.

Du vil normalt ikke få svarene på dine blodprøver, men om du ønsker kan du kontakte prosjektleder som vil gi deg dine resultater etter at analysene har blitt utført.

**Frivillig deltakelse**

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

**Kontaktinformasjon:**

Dersom du er interessert, eller ønsker å vite mer om dette prosjektet kan du kontakte lege Maria Mathiassen. Mail: [maria.mathiassen@gmail.com](mailto:maria.mathiassen@gmail.com), eller telefon 0047 995 66 895.

## Samtykke til deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

-----  
(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

-----  
(Signert, rolle i studien, dato)