

Stian Roterud

Luftveisinflammasjon blant toppidrettsutøvere

En tverrsnittstudie om forskjeller mellom langrennsløpere, svømmere og kontroller

Masteroppgave i idrettvitenskap

Seksjon for idrettsmedisinske fag
Norges idrettshøgskole, 2015

Sammendrag

Bakgrunn: Astma er et stort helseproblem, og det er rapportert høy forekomst av astma hos idrettsutøvere. Spesielt langrennsløpere og svømmere er utsatt hovedsakelig på grunn av mye hard trening i ugunstige miljøer, henholdsvis kulde og klorkonsentrasjon i innendørs svømmehaller, som over tid kan føre til inflammasjon og bronkial hyperreaktivitet (BHR). Det er sprikende resultater i hva som kjennetegner astmaen til disse to idrettsgruppene. Hensikten med denne oppgaven var å undersøke om det var forskjell i andelen ulike inflammatoriske celler i induisert sputum mellom langrennsløpere og svømmere.

Metode: Trettitre langrennsløpere, 29 svømmere og 29 friske kontroller ble inkludert i denne tverrsnittstudien. Lungefunksjon, fraksjonert ekspirert nitrogenoksid (FE_{NO}), metakolinprovokasjon og induisert sputum var testene som ble gjennomført. Spørreskjemaet som ble benyttet var et modifisert AQUA₂₀₀₈.

Resultat: Det var ingen signifikant forskjell i andelen ulike inflammatoriske celler mellom langrennsløpere, svømmere og kontroller, og ingen sammenheng mellom treningstimer per uke og andelen ulike inflammatoriske celler. Det var en sterk korrelasjon mellom andelen eosinofile celler og FE_{NO} ($r = 0,69$)($p < 0,001$), og svak med PD_{20met} ($r = 0,31$)($p < 0,01$). Svømmerne hadde signifikant lavere PD_{20met} ($p < 0,001$) enn langrennsløperne og kontrollene.

Konklusjon: Funnene i den foreliggende studien viser at det ikke er signifikant forskjell i andelen ulike inflammatoriske celler i lungene mellom langrennsløpere, svømmere og kontroller. Mellom FE_{NO} og andelen eosinofile celler fra lungene er det en sterk korrelasjon. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom antall treningstimer per uke og andelen inflammatoriske celler i lungene.

Nøkkelord: Astma, bronkial hyperreaktivitet, induisert sputum, inflammasjon, inflammatoriske celler, langrennsløpere, svømmere, idrettsutøvere

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	3
Innholdsfortegnelse	4
Forord	6
Forkortelser	7
1. Introduksjon	8
1.1 Bakgrunn	8
1.2 Hensikt	10
1.3 Problemstillinger.....	10
1.3.1 Hypoteser.....	11
2. Teori.....	12
2.1 Respirasjonssystemet	12
2.2 Hva er astma?	13
2.2.1 Bronkial hyperreaktivitet	13
2.2.2 Anstrengelsesutløst astma.....	14
2.2.3 Varmetap	15
2.2.4 Væsketap	15
2.3 Idrettsutøvere og astma.....	16
2.3.1 Forekomst	16
2.3.2 Luftveisinflammasjon som følge av trening	17
2.3.3 Miljøfaktorer	17
2.3.4 Kliniske fenotyper	18
2.4 Diagnostikk og målemetoder	19
2.4.1 Måling av lungefunksjon - Spirometri	19
2.4.2 Provokasjonstester (direkte og indirekte)	20
2.4.3 Fraksjonert ekspirert nitrogenoksid (FE _{NO})	22
2.4.4 Reversibilitet	22
2.4.5 Indusert sputum.....	23
2.5 Hvorfor utvikler toppidrettsutøvere BHR?.....	24
2.5.1 Ventilasjon av kald luft.....	25

2.5.2	Epitelskade som følge av ventilasjon	25
2.5.3	Sesongmessige variasjoner	26
3.	Metode	27
3.1	Overordnet prosjekt.....	27
3.2	Design	27
3.3	Utvalg	28
3.4	Målemetoder	28
3.4.1	Lungefunksjon (Spirometri)	28
3.4.2	Ekspirert nitrogenoksid (FE _{NO})	29
3.4.3	Indusert sputum.....	29
3.4.4	Metakolinprovokasjon (PD _{20met}).....	30
3.4.5	Spørreskjema	31
3.5	Etikk.....	31
3.6	Statistikk.....	32
4.	Resultater.....	33
4.1	Karakteristika av forsøkspersoner	33
4.2	Hovedfunn – Forskjell i andel celler mellom gruppene?.....	35
4.3	PD _{20met} -resultater på gruppenivå	36
4.4	Korrelasjoner	37
5.	Diskusjon.....	40
5.1	Hovedfunn	40
5.2	Utvalg	40
5.3	Metoder.....	42
5.4	Inflammatoriske celler	42
5.5	Metakolinprovokasjon	44
5.6	FE _{NO}	45
5.7	Sesongmessige variasjoner.....	46
5.8	Styrker og bregrensninger	47
6.	Konklusjon.....	48
	Referanser.....	49
	Vedlegg	58

Forord

Denne masteroppgaven markerer avslutningen av en interessant 5 år lang reise på Norges Idrettshøgskole, med minner jeg ikke ville vært foruten. Det siste året med skriving har vært en spennende prosess med både lesing og grubling, sletting og omformuleringer, opp og nedturer, men mest av alt har det vært lærerikt. Jeg føler meg svært heldig som har fått lov til å jobbe med noe jeg er interessert i, og vil rette en stor takk til mine veiledere, Trine og Julie som lot meg ta del i dette prosjektet. Dere har vært positive og hjelpsomme fra første dag, tusen takk for alle raske og gode tilbakemeldinger jeg har fått.

Takk til Sveinung og Jonas som bidro til mye moro og latter gjennom all testingen på laben, og takk til alle forsøkspersoner som deltok i studien og holdt ut med oss.

Jeg vil rette en ekstra takk til min kjære Henriette for korrekturlesing, støttende og gode samtaler og at du hatt troen på meg gjennom hele oppgaven.

Takk til Mamma, Pappa og Lene for at dere alltid er der for meg og for at dere støtter meg i alt jeg gjør. Jeg vil også takke alle masterkollegaer og venner, avkobling har også vært viktig av og til.

Stian Roterud

Oslo, Mai 2015

Forkortelser

Enhet

BAL	Bronkoalveolær lavage	-
BDR	Bronkodilator respons	-
BHR	Bronkial hyperreaktivitet	-
EIA	Anstrengelsesutløst astma	-
EIB	Anstrengelsesutløst bronkialkonstriksjon	-
EVH	Eukapnisk hyperventilasjonstest	-
FEF ₅₀	Forsert ekspiratorisk flow på 50 % av FVC	l•min ⁻¹
FE _{NO}	Fraksjonert ekspirert nitrogenoksid	ppb
FEV ₁	Forsert ekspiratorisk volum første sekund	l•min ⁻¹
FP	Forsøkspersonene	-
FVC	Forsert vitalkapasitet	l•min ⁻¹
NaCl	Natriumklorid	-
NO	Nitrogenoksid	-
PBS	Fosfatbufret saltløsning	ml
PEF	Peak expiratory flow	l/min

1. Introduksjon

1.1 Bakgrunn

Globalt sett er astma et stort helseproblem, med en økende prevalens på verdensbasis (Bateman et al., 2008). Astma har også blitt vist å være vanlig hos idrettsutøvere (I. J. Helenius, Tikkanen, Sarna, & Haahtela, 1998). Allerede på 60-tallet ble de første vitenskapelige artiklene om anstrengelsesutløst astma (EIA) publisert (Jones, Buston, & Wharton, 1962; Jones, Wharton, & Buston, 1963). Blant annet ble effekten av kortvarig trening (1 min) og langvarig trening (5-10 min) hos astmapasienter undersøkt (Jones et al., 1963).

I 1989 ble de første funnene gjort som tydet på at hard trening kunne forverre bronkial hyperreaktivitet (BHR) (Carlsen, Oseid, Odden, & Melbye, 1989). Senere har det blitt rapportert høy forekomst av astma hos idrettsutøvere (Langdeau & Boulet, 2001), hvor prevalensen er økt blant utøvere innenfor utholdenhetsidretter (Carlsen et al., 2008), sammenlignet med andre idretter (Fitch, 2012; I. J. Helenius et al., 1998; Wilber et al., 2000). Spesielt langrennsløpere og svømmere har økt forekomst av astma sammenlignet med normalbefolkningen (Larsson et al., 1993; Potts, 1996). Mye trening over tid med høy intensitet i ugunstige miljøer kan føre til epitelkader pga. mekanisk, termisk og osmotisk slitasje ved høy minuttventilasjon, og over tid føre til remodelering av luftveiene (Bougault, Turmel, St-Laurent, Bertrand, & Boulet, 2009). Treningsindusert inflammasjon i luftveiene har blitt vist direkte ved analyser av indusert sputum, bronkiale biopsier, fra bronkoskopi og bronkoalveolær lavage (BAL), i både menneske- og dyrestudier (Bougault et al., 2009; Chimenti et al., 2007; Davis, McKiernan, et al., 2002; Sue-Chu et al., 1998). Inflammatoriske markører i indusert sputum hos vinteridrettsutøvere og svømmere har blitt vist å korrelere bra med ukentlige treningstimer (Bougault, Turmel, & Boulet, 2010). Blant svømmere er det funnet en forhøyet andel eosinofile celler (Bougault et al., 2012; Bougault et al., 2009), samt både økt andel eosinofile og nøytrofile celler sammenlignet med kontroller (Moreira, Palmares, Lopes, & Delgado, 2011). Det har også blitt funnet større andel av eosinofile og nøytrofile celler hos langrennsløpere enn hos kontroller (Karjalainen et al., 2000). Motstridende funn er gjort av Bougault og medarbeidere

(2010) som antydnet at utøvere på høyt nivå kan utvikle BHR uten en endring av inflammatoriske celler.

Gjennom trening og konkurranse blir langrennsløpere utsatt for kald luft gjentatte ganger over tid. Davis og medarbeidere (2002) brukte sledehunder for å undersøke hva som skjer med de nedre luftveiene ved intensiv fysisk aktivitet i kald luft. I BAL fant man at hundene hadde signifikant høyere antall lymfocytter, makrofager og eosinofile celler etter et sledeløp, sammenlignet med kontroll-hunder. Samtidig viser studier på mennesker lignende funn, der makrofag-, lymfocytt- og eosinofilkonsentrasjoner fra endobronkiale biopsier har blitt rapportert å være høyere hos langrennsløpere enn hos friske kontroller (Karjalainen et al., 2000). Det er vist at langrennsløpere i ungdomsalder kan utvikle tegn på inflammasjoner gjennom konkurransesongen, uavhengig av om de er astmatiske eller ikke (Sue-Chu, Henriksen, & Bjermer, 1999).

Svømmere som utfører hovedmengden av trening i innendørs svømmehaller blir utsatt for organiske klorforbindelser (Carlsen, 2012). Den økte ventilasjonen under trening fører irritantene raskere ned i luftveiene (Langdeau et al., 2000) og denne miljøfaktoren antas å være medvirkende i fremkallingen av luftveissyptomer og BHR hos svømmere på høyt nivå (Bougault et al., 2012).

Inspirasjon av kald luft, eksos og trafikkforurensning, støvpartikler, nitrogenoksid og ozon, og klorpartikler fra luften i innendørs svømmebassenger synes å være ugunstig for utøveres respiratoriske helse (Carlsen, Hem, & Stensrud, 2011). Dette kan forklare hvorfor prevalensen av selvrapporterte symptomer og BHR er høy blant svømmere og langrennsløpere (Bougault et al., 2010; Sue-Chu, Henriksen, et al., 1999). I tillegg til eksponering for uheldige miljøfaktorer vil den daglige treningen som idrettsutøvere gjennomfører være med på å forsinke repareringsprosessen av skader på epitelet i luftveiene som følge av høy ventilasjon (Carlsen et al., 2008). Dette kan være en underliggende årsak til utvikling av astma og/eller BHR for utsatte individer (Kippelen & Anderson, 2012).

Mekanismer i etiologi og kliniske fenotyper av astma hos idrettsutøvere varierer, og det kan være en overforenkling å diskutere idrettsastma som en distinkt og entydig sykdom. Haahtela og medarbeidere (2008) oppgir på bakgrunn av erfaringer fra

olympiske utøvere i Finland at man har to hovedfenotyper av astma blant idrettsutøvere. Astma kan eksistere fra tidlig barndom, og kjennetegnes ved atopi og tegn på bronkial eosinofil inflammasjon med økte nivåer av nitrogenoksid (NO) i utåndingen. De med denne fenotypen plages ofte av perioder med forverring av tetthet og piping i brystet. Personer med den andre fenotypen har ikke de klassiske astmatiske symptomene forårsaket av akutte episoder med bronkokonstriksjon, men i stedet slim og hoste i lengre perioder av gangen, ofte utløst av trening og virusinfeksjoner (Haahtela et al., 2008).

1.2 Hensikt

Det var usikkerhet rundt hva som kjennetegnet svømmere og langrennsløpere som grupper med tanke på blant annet luftveisinflammasjon. Hensikten med denne studien var å undersøke om det var noen forskjell i andelen ulike inflammatoriske celler i induisert sputum hos friske og astmatiske langrennsløpere og svømmere sammenlignet med friske kontroller. I tillegg ble sammenhengen mellom treningstimer per uke og fraksjonert ekspirert nitrogenoksid (FE_{NO}) i forhold til inflammatoriske celler undersøkt.

1.3 Problemstillinger

1. Er det forskjell i andelen ulike inflammatoriske celler i lungene mellom langrennsløpere og svømmere med og uten astma og friske kontroller?
2. Er det sammenheng mellom antall treningstimer per uke, FE_{NO} og andelen ulike inflammatoriske celler i lungene?

1.3.1 Hypoteser

1.

H_{0_1} ”Det er ingen signifikant forskjell i andelen ulike inflammatoriske celler i lungene mellom langrennsløpere, svømmere og friske kontroller”

H_{1_1} ”Det er signifikant forskjell i andelen ulike inflammatoriske celler i lungene mellom langrennsløpere, svømmere og friske kontroller”

2.

H_{0_2} ” Det er ingen signifikant sammenheng mellom antall treningstimer per uke, FE_{NO} og andelen ulike inflammatoriske celler i lungene”

H_{1_2} ”Det er signifikant sammenheng mellom antall treningstimer per uke, FE_{NO} og andelen ulike inflammatoriske celler i lungene”

2. Teori

2.1 *Respirasjonssystemet*

Respirasjonssystemets hovedoppgave er å frakte frisk luft fra omgivelsene ned i lungene og føre luft fra lungene motsatt vei (MCARDLE, KATCH, & KATCH, 2007). Hos friske mennesker består respirasjonssystemet av luftveiene, to lunger og respirasjonsmuskulaturen (Guenette & Sheel, 2007). Luftveiene deles gjerne inn i øvre og nedre luftveier. De øvre luftveiene består av munnen, nesene, bihulene, svelget og strupehodet og er viktig for fukting, varming og filtrasjon. De nedre luftveiene består av luftrøret fra strupehodet og nedover, bronkier og bronkioler og har som oppgave å transportere, fukte og fordele gassen ut til alveolene hvor gassutvekslingen finner sted (Giæver, 2003; MCARDLE et al., 2007).

Respirasjonsprosessen kan deles inn i; ventilasjon, gassutveksling av luft mellom alveolene og blodet, perfusjon som inkluderer transporten av oksygenrikt blod, og gassutveksling mellom blodet og cellene (Sand, Haug, Sjaastad, & Toverud, 2001). Inspirasjon er transporten av luft til lungene, mens transport av luft ut av lungene kalles ekspirasjon. Sammen utgjør inspirasjon og ekspirasjon den kontinuerlige prosessen ventilasjon (Sand et al., 2001). Under inspirasjonen øker brystets hulrom i størrelse ved at diafragma trekkes nedover og ribbeina oppover, som fører til at det intrapulmonale trykket synker noe under atmosfærisk trykk. Derfor vil da luften strømme ned i lungene, noe som gjerne kalles belgfunksjonen. Ved ekspirasjonen skjer nødvendigvis det motsatte ved at diafragma går tilbake til en avslappet posisjon og ribbeina går ned igjen. Dette reduserer brysthulens volum og luften strømmer ut av lungene (MCARDLE et al., 2007). Hos friske personer i ro er altså ekspirasjonen en passiv prosess, men ved anstrengelse og luftveisobstruksjon benyttes derimot ekspirasjonsmuskulaturen vesentlig (Giæver, 2003). Intercostalmuskulaturen, diafragma og brystkassen utgjør respirasjonsmusklene, som sørger for belgfunksjonen og er aktive under inspirasjon (Sand et al., 2001).

2.2 Hva er astma?

Verdens helseorganisasjon (WHO) definerer astma som en sykdom karakterisert av tilbakevendende anfall av tungpustethet og piping i brystet, som varierer i alvorlighetsgrad og frekvens fra person til person (WHO, 2014). Slik Walford og Doherty (2014) påpeker, er astma i dag erkjent som en heterogen samling av respiratoriske sykdommer med ulike fenotyper som kommer fra det komplekse samspillet mellom individuelle genetiske og miljømessige faktorer. Sykdommer som kan grupperes inn under samlebetegnelsen astma er ulike luftveisobstruksjoner, hyperreaktivitet i luftveiene og luftveisinflammasjoner (Nadel & Busse, 1998). I forhold til utvikling av astma regner man med at det er en stor genetisk komponent, men i de fleste tilfeller ser det ut til at utviklingen i størst grad skyldes miljømessige faktorer (Langdeau & Boulet, 2001).

Astma er en svært utbredt sykdom på verdensbasis, i 2010 var 300 millioner mennesker, både unge og voksne, berørt av astma (Bousquet et al., 2010). I en norsk studie på 10 år gamle barn ble det rapportert at forekomsten av astma var på 20,2 % (Lodrup Carlsen et al., 2006).

2.2.1 Bronkial hyperreaktivitet

Bronkial hyperreaktivitet (BHR) er en unormal økning i luftveismotstand som følge av et allergivennlig stimulus (Joos et al., 2003). Et positivt resultat på en bronkial provokasjonstest med enten fysisk anstrengelse eller farmakologisk stimuli ved inhalert metakolin, eller histamin som provokasjonsagens, brukes til å definere BHR (Carlsen et al., 2008) (De ulike provokasjonstestene er beskrevet nærmere i kapittel 2.4.2). BHR er et karakteristisk trekk ved astma (Sciurba, 2004), men er også vanlig i flere andre lungesykdommer som blant annet revmatoid artritt og kronisk obstruktiv lungesykdom. Det skal i tillegg nevnes at også friske personer kan ha BHR, uten at de har noen form for astma (Masoli, Fabian, Holt, & Beasley, 2004). BHR synes å være en konsekvens av flere ulike patofysiologiske fenomener, altså ikke kun en enkelt årsak. Blant personer som nylig har fått astmadiagnose, men som ikke går på

medisiner ser det ut til at det er relativt god sammenheng mellom BHR og inflammasjon i de nedre luftveiene (Bjermer & Anderson, 2005).

Personer med overømfintlige bronkier kan reagere på tobakksrøyk, støv eller allergener. Det er påvist BHR hos idrettsutøvere som til daglig eksponeres for luftveisirritanter (Fanta, 2009; I. J. Helenius et al., 1998). Prevalensen av BHR er rapportert å være høyere blant idrettsutøvere enn hos normalbefolkningen (Bjermer & Anderson, 2005). Heir og Larsen (1995) fant ut at BHR var hyppigere hos langrennsløpere rett etter den kaldeste perioden av året, mens det blant svømmere er påvist redusert og i noen tilfeller fullstendig bortgang av BHR etter endt idrettskarriere (I. Helenius et al., 2002). Dette tyder i sterk grad på at daglig eksponering av klor og kald luft øker risikoen for å utvikle BHR hos idrettsutøvere.

2.2.2 Anstrengelsesutløst astma

Det ble allerede på 60-tallet publisert studier som så på anstrengelsesutløst astma (EIA) (Jones et al., 1962; Jones et al., 1963). Siden den gang er det publisert en god del mer om EIA og trening. Eksempelvis er det per dags dato utviklet klare diagnostiske retningslinjer og standardiserte tester for EIA (Reddel et al., 2009). Anstrengelsesutløst astma (EIA) beskriver en tilstand karakterisert av astmasymptomer som hoste, pipende pust, kort og tung pust under eller etter fysisk aktivitet (Stensrud, 2012). Anstrengelsesutløst bronkial konstriksjon (EIB) beskriver en reduksjon i lungefunksjonen etter en fysisk test, trening eller konkurranse, mens EIA som nevnt brukes for å beskrive symptomer og tegn på astma framprovosert av fysisk aktivitet (Carlsen et al., 2008). Betegnelsene EIA og EIB blir likevel brukt om hverandre i litteraturen. Det er to teorier som forklarer mekanismene ved bronkial konstriksjon når denne er forårsaket av fysisk aktivitet. Felles for begge teoriene er at sluttproduktet er bronkialkonstriksjon (Sue-Chu, 2012). De to teoriene baserer seg på varme og væsketap og kalles gjerne varmetap og osmolaritetsteorien. Gjennom de øvre luftveiene blir luften som pustes inn varmet opp og fullmettet med vann (MC Ardle et al., 2007). Transporten av varme og vann fra luftveiene til inspirert luft er i likevekt med temperaturen og fuktigheten i de nedre luftveiene. Ved inspirasjon av

tørr og kald luft fører dette til både varmetap og væsketap i luftveiene (Hallstrand & Henderson, 2009).

2.2.3 Varmetap

Varmetapsteorien stammer fra en studie av Deal og medarbeidere fra 1979 og baserer seg på nedkjølingen av perifere og sentrale luftveier som kan oppstå under fysisk aktivitet. I studien pustet forsøkspersonene luft med ulik temperatur og luftfuktighet i bolker på fire minutter, før, under og etter arbeidsbelastninger på ergometersyssel. Det ble konkludert med at omfanget av bronkialkonstriksjonen er betinget av det totale varmetapet i bronkialtreet, og at det er et proporsjonalt forhold mellom disse variablene (Deal, McFadden, Ingram, Strauss, & Jaeger, 1979). Ved at de sentrale og perifere luftveiene blir nedkjølt, fører det videre til en refleksbetinget parasympatisk stimulering av n. Vagus via aktivering av parasympatiske nervereseptorer i luftveiene. N. Vagus innnerverer glatt bronkial muskulatur som kan utløse bronkialkonstriksjon og en reflektorisk vasokonstriksjon i lungekretsløpet. Når aktiviteten og ventilasjonen reduseres, opphører vasokonstriksjonen og en vasodilatasjon oppstår etterfulgt av hyperemi og slimhinneødem hos reaktive personer (Gilbert & McFadden, 1992).

2.2.4 Væsketap

Osmolaritetsteorien baserer seg på dehydrerings og osmotiske effekter ved ventilering av store mengder tørr luft under trening. Dette væsketapet fører til frisetting av ulike mediatorer som stimulerer til kontraksjon av glatt muskulatur i luftveiene og fører til bronkialkonstriksjon (Anderson & Daviskas, 2000). Ved inspirasjon og vannmetning av ny luft, strømmer vann fra det intracellulære- til det ekstracellulære rom (Carlsen, 2012). For at osmolariteten skal opprettholdes og være konstant, må vannet som diffunderer erstattes raskt. Hastigheten på tilbakestrømningen av vannet er betinget konsentrasjonsforskjellen og epitelcellemembranens permeabilitet for vann (Anderson, Daviskas, & Smith, 1989). Som en følge av vannets tilbakestrømning skjer det en regulatorisk økning av cellevolum som er en av hovedmekanismene til utslipp av mediatorer. Videre fører dette igjen til bronkialkonstriksjon (Anderson & Daviskas,

2000). Ved aktivering av ionekanaler kan celler øke eller minske det intracellulære volumet (Eveloff & Warnock, 1987). Økningen i konsentrasjonen av intracellulære ioner antas å medføre mediatorfrisetting av både nydannede eikosannoider og mediatorsubstanser (Carlsen, 2012; Eveloff & Warnock, 1987; Hallstrand & Henderson, 2009). Mediatorfrisettingen fører til bronkial konstriksjon ved kontraksjon av glatt muskulatur i bronkiene, og denne effekten vil bli forsterket om det oppstår luftveisødem (Anderson & Daviskas, 2000). Graden av bronkialkonstriksjon som oppstår etter fysisk aktivitet er i stor grad avgjort av mengden vann som transporteres ut av luftveiene ved økt ventilasjon. Forebygging av væsketap gjennom forandringer av luftfuktigheten i den inspirerte luften reduserer eller fjerner bronkialkonstriksjonen fullstendig (Hallstrand & Henderson, 2009; Stensrud, Berntsen, & Carlsen, 2006).

2.3 Idrettsutøvere og astma

2.3.1 Forekomst

I 1993 kom den første rapporten som viste høy forekomst av BHR hos langrennsløpere (Larsson et al., 1993), noe som ble bekreftet av flere studier de kommende årene (Carlsen, 2012).

Astma og BHR er den kroniske medisinske tilstanden med høyest forekomst blant olympiske idrettsutøvere. Under de olympiske lekene 2006, 2008 og 2010 stod mellom 7 og 8 % av utøverne på anfallsforebyggende og anfallsmedisiner, og rundt 1 % på inhalasjonssteroider (Fitch, 2012). Utøvere innenfor utholdenhetsidretter har også vist seg å ha høyere forekomst og økt risiko for å utvikle astma enn utøvere som driver med idretter som stiller lavere krav til utholdenhet (I. J. Helenius et al., 1998; Koskela, 2007; Larsson et al., 1993; Wilber et al., 2000). Bougault og medarbeidere publiserte i 2009 en studie som viste at 69 % av svømmere og 28 % av vinteridrettsutøvere hadde BHR ved bruk av PC₂₀ med grense på $16\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ (Bougault et al., 2009).

2.3.2 Luftveisinflammasjon som følge av trening

Svømmere og langrennsløpere har som nevnt økt forekomst av astma og BHR sammenlignet med den øvrige befolkningen. Larsson og medarbeider rapporterte i 1998 at friske individer kunne forvente en økning i antallet granulocytter og makrofager som følge av gjentatt eksponering for kald luft under trening (Larsson, Tornling, Gavhed, Muller-Suur, & Palmberg, 1998). To år senere viste en annen studie at antallet T-lymfocytter, makrofager, eosinofile og nøytrofile celler var høyere blant konkurrerende langrennsløpere sammenlignet med friske kontroller (Karjalainen et al., 2000). Lignende funn ble gjort i en studie på svømmere og langrennsløpere hvor analyser av induert sputum indikerte en økning i eosinofile celler, men det var kun gjeldende for utøverne som hadde BHR. Samme studie fant i tillegg signifikante korrelasjoner ($r = 0,58$ og $r = 0,52$) mellom andel nøytrofile celler og treningstimer per uke hos henholdsvis svømmere og langrennsløpere (Bougault et al., 2009). To studier fra Portugal viser økt andel av nøytrofile og eosinofile celler fra induert sputum hos astmatiske svømmere sammenlignet med både astmatiske og friske kontroller (Moreira et al., 2008; Moreira, Palmares, et al., 2011). I motsetning antyder Bougault og medarbeidere (2011) på bakgrunn av sine funn at utøvere på høyt nivå kan utvikle BHR uten en påfølgende endring i antall inflammatoriske celler i lunger og luftveier.

2.3.3 Miljøfaktorer

Innenfor mange idretter blir utøverne utsatt for skadelige eksponeringer som er ugunstige med tanke på utvikling av anstrengelsesutløst astma. Eksempelvis kan det være lufttemperaturer under frysepunktet, organiske klorforbindelser i svømmehaller, NO-gasser i skøytehallen og trafikkforurensning i store byer (Carlsen, 2012). I tillegg har idrettsutøvere en flere ganger forhøyet ventilasjon under trening og konkurranse i forhold til ventilasjon i hvile. Spesielt hos idrettsutøvere innenfor utholdenhetsidretter blir det jevnlig rapportert om treningsindusert astma pga. mekanisk, osmotisk og termisk påvirkning av luftveisepitelet (Haahtela et al., 2008).

2.3.4 Kliniske fenotyper

Det vil være en overforenkling og snakke om en enkelt type astma, og ved klassifisering av astma hos idrettsutøvere skiller man mellom to kliniske fenotyper (Haahtela et al., 2008) som er beskrevet i tabell 1.

Tabell 1: Tabellen viser hva som kjennetegner to ulike fenotyper av astma hos idrettsutøvere. Tabellen er laget på bakgrunn av Haahtela et al., 2008.

”Klassisk astma”	”Idrettsastma”
Forekommer i ung alder – barneastma	Forekommer senere i livet – i forbindelse med idrettskarriere
Allergisk og atopisk. Tegn på eosinofil inflammasjon – forhøyet FE _{NO}	Ingen assosiasjon med atopi eller forhøyet FE _{NO}
Repeterte episoder av piping i brystet, tungpustethet, tetthet i brystet og hosting hovedsakelig om natten eller tidlig om morgenen	Hoste og slimdannelse i forbindelse med trening, hovedsakelig etter trening

(Haahtela et al., 2008)

Atopisk astma er den mest klassiske, opptrer som regel fra barnealder og kjennetegnes ved allergi, metakolin-sensitivitet, atopi og tegn på bronkial eosinofil inflammasjon med forhøyede verdier av FE_{NO} (Haahtela et al., 2008). Symptomer ved atopisk astma er tetthet i brystet, tungpustethet, hoste og stor slimproduksjon under og etter fysisk anstrengelse, men også i hvile hvor det utløses av for eksempel allergi og luftveisinfeksjoner (Stensrud, 2012). Den andre fenotypen av astma hos idrettsutøvere utvikles over tid og utløses trolig på grunn av langvarig utholdenhetstrening med høy intensitet i ugunstige omgivelser. For langrennsløpere dreier det seg om trening og konkurranser i kald og tørr luft (Stensrud, Mykland, Gabrielsen, & Carlsen, 2007), mens svømmere inhalerer store mengder klor under trening og konkurranse (Stadelmann, Stensrud, & Carlsen, 2011). Ved denne typen astma er symptomene hovedsakelig anstrengelsesutløst bronkial konstriksjon (EIB) med stor slimproduksjon under fysisk anstrengelse, ofte etterfulgt av langvarig hoste (Stensrud, 2012). Videre er

det også rapportert en mer nøytrofil eller kombinert nøytrofil og eosinofil inflammasjon hos disse utøverne, noe som sannsynligvis skyldes mekanisk slitasje og ødeleggelse av luftveisepitelet (I. Helenius et al., 2002; Moreira, Delgado, & Carlsen, 2011; Sue-Chu et al., 1998; Sue-Chu, Larsson, Moen, Rennard, & Bjermer, 1999).

2.4 Diagnostikk og målemetoder

Astma er en klinisk diagnose basert på en kombinasjon av symptomer og objektive funn fra respirasjonsfysiologiske undersøkelser. Det er viktig å benytte gode objektive tester i tillegg til legeundersøkelse med opptak av sykehistorie for å stille en nøyaktig og korrekt astmadiagnose hos idrettsutøvere (Stensrud, 2012). Dette grunner i at diagnostikk som kun baserer seg på oppgitte symptomer samsvarer dårlig med hvilke resultater man får ved bruk av objektive tester (Carlsen et al., 2008).

2.4.1 Måling av lungefunksjon - Spirometri

Et viktig moment ved respiratorisk fysiologi er testing av lungefunksjon (West, 2008). Lungefunksjonen kan måles ved spirometri som måler volumet av ekspirasjonen og inspirasjonen. I tillegg måles luftens hastighet og presenteres som flow (Miller et al., 2005). Spirometri kan gjøres forsert eller langsomt, ekspiratorisk eller inspiratorisk. Ved bruk av forsert ekspirasjon får man målinger som gir best informasjon om de vanlige lungesykdommene, og er også metoden som brukes mest. Grunnen til dette er at den forserte ekspirasjonen er meget reproducerbar, og bestemmes av krefter som er uavhengige av anstrengelse (Giæver, 2003).

Lungefunksjonen tallfestes ved forskjellige variabler. Av de hyppigst brukte er forsert vitalkapasitet (FVC), som er det totale volumet av luft fra full inspirasjon til maksimal ekspirasjon (MCARDLE et al., 2007). Forsert ekspiratorisk volum ved første sekund (FEV_1), er volumet som er eksipert det første sekundet etter en maksimal inspirasjon og en påfølgende ekspirasjon som er så hard, rask og lang som man klarer. Normalt er FEV_1 -verdien om lag 80% av FVC-verdien (West, 2008). FEV_1 er en svært reproducerbar variabel i form av at man får samme verdi ved gjentatte målinger, gitt at

individet opprettholder samme lungefunksjon. Årsaken til dette er at FEV₁ hovedsakelig er bestemt av krefter som er uavhengige av anstrengelse, nemlig elastisk tilbakefjæringskraft og luftveismotstand. Derfor er også FEV₁ det mest brukte mål på luftveismotstand. FVC derimot er ikke tilsvarende reproducerbar, mye på grunn av at graden av anstrengelse er med på å bestemme ekspirasjonens lengde (Giæver, 2003). Peak expiratory flow (PEF) er topphastigheten på luften i ekspirasjonsfasen, og oppnås i løpet av 0,1 sekund (Quanjer et al., 1993). Forsert ekspiratorisk flow på 50 % av FVC (FEF₅₀) gjenspeiler hvor høy flow som er målt ved 50% av FVC. Denne parameteren er et sensitivt mål for økt luftveismotstand i små og mellomstore bronkier og dermed rasjonell å registrere ved astma. Ulempen ved FEF₅₀ er at den er mindre stabil enn FEV₁, samt at den vil påvirkes av endringer i FVC (Halvorsen, Røksund, & Skadberg, 2009).

På de ovennevnte verdier er det også vanlig å benevne resultatene med prosent av forventede verdier. Prosent av forventet er referanseverdier fra store populasjoner, basert på personens kjønn, alder, høyde og etniske opprinnelse. Ved bruk av prosent av forventede verdier kan man sammenligne resultater med andre studier som har ulik fordeling av kjønn og alder (Miller et al., 2005).

2.4.2 Provokasjonstester (direkte og indirekte)

Det finnes ulike bronkiale provokasjonstester som benyttes for vurdering og identifisering av BHR (Fitch et al., 2008). Disse skilles gjerne i to grupper, direkte og indirekte tester. Om en provokasjonstest er direkte eller indirekte blir bestemt av hvilke virkningsmekanismer som benyttes (Carlsen et al., 2008). De direkte testene benytter seg av inhalasjonsagenser som virker direkte på reseptorer i glatt muskulatur rundt bronkiene og fører til konstriksjon. De indirekte testene er basert på væske og/eller varmetapsteorien (Stensrud, 2012), og virker indirekte på kontraksjon av glatt muskulatur og innsnevring av luftveiene ved at mediatorer frisettes fra inflammatoriske celler i luftveiene (Fitch et al., 2008). I tabell 2 vises en oversikt over de ulike provokasjonstestene.

Tabell 2: Tabellen viser de forskjellige provokasjonstestene som kan benyttes for diagnostisering av astma, bronkial hyperreaktivitet (BHR) og anstrengelsesutløst astma (EIA) hos idrettsutøvere, skilt mellom direkte og indirekte tester. Tabellen er hentet fra Stensrud, 2012.

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

(Stensrud, 2012).

Direkte provokasjon er generelt sett rapportert å være mer sensitiv på astmatiske personer enn indirekte provokasjonstester (Carlsen, Engh, Mork, & Schroder, 1998), og metakolinprovokasjon er blitt vurdert som sensitiv og er en av de mest benyttede testene (Goldstein et al., 2001; Stensrud et al., 2007). Resultater fra flere studier viser at også eukapnisk hyperventilasjonstest (EVH) i tillegg til PD_{20met} er mer sensitive enn idrettsspesifikke tester ved testing av astma hos idrettsutøvere (Langdeau et al., 2000; Rundell, Anderson, Spiering, & Judelson, 2004; Stensrud et al., 2007). Anderson og medarbeidere (2001) viste at EVH ofte er en foretrukket test på idrettsutøvere, men selv om EVH-testen har god reproduserbarhet er den dyr og lite behagelig å gjennomføre for pasienter og forsøkspersoner (Stadelmann et al., 2011). Samme studie viste i tillegg at PD₂₀ er en like god test for identifisering av BHR som en EVH-test.

2.4.3 Fraksjonert ekspirert nitrogenoksid (FE_{NO})

Inflammasjon i luftveiene er en viktig komponent å vurdere ved diagnostisering og behandling av astma (Shelhamer et al., 1995). Bronkoskopi blir regnet for å være gullstandarden når det gjelder å undersøke luftveisinflammasjon, men metoden er invasiv og lite gunstig både økonomisk sett og når det gjelder gjennomførbarheten (Vijverberg et al., 2011). På slutten av 80-tallet og starten av 90-tallet ble det skrevet og forsket mye på nitrogenoksidets fysiologiske funksjoner. Viktigheten og betydningen av nitrogenoksid (NO) ift. reguleringen av ulike pulmonale funksjoner ble beskrevet, i tillegg til at involveringen i flere lungesykdommer ble foreslått (Barnes & Belvisi, 1993). Sammenlignet med bronkoskopi er FE_{NO} noninvasiv og en mer gjennomførbar metode, som gir en indikasjon på grad av inflammasjon i luftveiene (Song et al., 2015). NO er en biologisk mediator som blir produsert ved at aminosyren L-arginine blir oksidert ved NO-syntase (Lauer et al., 2001). NO kan bli produsert i epitelceller, fra makrofager eller fra luftveiseepitel (Barnes & Belvisi, 1993). Hovedsakelig er det eosinofil luftveisinflammasjon som korrelerer godt med FE_{NO}, mens behandling med kortikosteroider er vist å virke reduserende (Kharitonov & Barnes, 2006).

Flere studier har vist at personer med astma eller BHR har en forhøyet FE_{NO} (de Meer et al., 2005; Kharitonov, Yates, & Barnes, 1996; Tossa et al., 2010). I motsetning er det ikke funnet noen sammenheng mellom høy FE_{NO} og BHR blant eliteidrettsutøvere (Voutilainen, Malmberg, Vasankari, & Haahtela, 2013). Heller ikke i en studie på langrennsløpere ble det funnet signifikante forskjeller i FE_{NO}-verdier mellom løperne med og uten BHR (Sue-Chu, Brannan, Anderson, Chew, & Bjermer, 2010).

2.4.4 Reversibilitet

Innenfor kliniske studier er det i følge American Thoracic Society (1995) vanlig å måle responsen av et bronkodilaterende medikament. Hos personer med astma blir bronkodilator respons (BDR) ofte brukt for å se på graden av reversibilitet (Waalkens et al., 1993), og man kan påvise mulige obstruksjoner i luftveiene. Reversibilitetstester har derimot begrenset verdi når det gjelder diagnostisering av astma (Sliker & van der Ent, 2003). Kriteriet som benyttes for å bestemme om en reversibilitetstest er positiv

er i følge European Respiratory Society en økning i FEV₁ med >12 % i forventede verdier etter inhalasjon av en bronkodilator, eller 200ml økning (Quanjer et al., 1993). Likevel er det mest vanlig å måle resultatet på en reversibilitetstest i prosentvis økning fra baselinemålingen (Carlsen et al., 2008).

Fra 70-tallet og frem til i dag har reglene rundt bruk av bronkodilaterende medikamenter som β_2 -agonister og inhalasjonssteroider for idrettsutøvere blitt endret flere ganger (Anderson et al., 2003). Siden WADA (World AntiDoping Agency) i 2010 erklærte at bruk av salbutamol og salmeterol var lovlig som de eneste β_2 -adrenoseptor agonistene, har dette vært gjeldende politikk for idrettsutøvere (Fitch, 2012).

2.4.5 Indusert sputum

Helt siden siste halvdel av 1800-tallet har klinikere vist interesse for assosiasjonen mellom sputum og astma (Pavord, Pizzichini, Pizzichini, & Hargreave, 1997). I forbindelse med diagnostisering av ulike respiratoriske sykdommer har det i mange år blitt benyttet indusert sputum (Gupta & Garg, 2006). Allerede i 1958 ble inhalasjon av aerosol fra hypertont saltvann brukt for å produsere sputum, da i forbindelse med forskning på lungekreft (Bickerman, Sproul, & Barach, 1958). I tiden fremover ble indusert sputum benyttet for å påvise en rekke patogene mikroorganismer, før bronkoskopi ble oppfunnet og tok over en periode (Larson, Ridzon, & Hannan, 2001). En annen metode som har blitt benyttet er bronkoalveolær lavage, men i likhet med bronkoskopi er disse begrenset av at de er direkte metoder som innebærer invasive prosedyrer (Bacci et al., 2002). Sammenlignet med de to nevnte metodene er indusert sputum en enklere og mer gjennomførbar metode som enkelt kan repeteres. Flere studier har også dokumentert at analyser av indusert sputum har god reproducerbarhet (Bacci et al., 2002; Pizzichini et al., 1996; Spanevello et al., 1997).

Indusert sputum er generelt lite brukt når det gjelder diagnostisering av astma, men er mer brukt på andre lungesykdommer. I forbindelse med astma er indusert sputum i større grad benyttet i forskningssammenheng.

2.5 Hvorfor utvikler toppidrettsutøvere BHR?

Toppidrettsutøvere har en høyere forekomst av BHR enn normalbefolkningen (I. Helenius & Haahtela, 2000). Videre er det i enkelte idrettsgrener som for eksempel langrenn, svømming og sykling en enda høyere prevalens av BHR sammenlignet med idrettsutøvere generelt (Belda et al., 2008). Trening vil kunne ha en gunstig effekt når det gjelder å kontrollere astma, så lenge treningen gjennomføres med lett til moderat intensitet og under normale forhold (Rasmussen, Lambrechtsen, Siersted, Hansen, & Hansen, 1999). Gjennomføres treningen derimot regelmessig med veldig høy intensitet og i tillegg over flere år, noe som gjerne er normalt blant toppidrettsutøvere, kan det føre til skader på luftveiene (Langdeau & Boulet, 2001). Det er påvist en assosiasjon mellom atopiske idrettsutøvere og BHR, hvor graden av atopi ser ut til å være avgjørende for omfanget av ømfintligheten i luftveiene og graden av symptomer ved EIA (I. J. Helenius et al., 1998).

Når det gjelder utvikling av BHR blant idrettsutøvere er det noen generelle risikofaktorer som gjelder for ulike typer idrettsutøvere, i tillegg til noen spesifikke som er gjeldende kun for enkelte idretter (tabell 3) (Bjermer & Anderson, 2005).

***Tabell 3:** Tabellen viser en oversikt over risikofaktorer for utvikling av bronkial hyperreaktivitet hos idrettsutøvere innenfor ulike idretter. Tabellen er hentet og oversatt fra Bjermer og Anderson, 2005.*

Risikofaktorer for utvikling av bronkial hyperreaktivitet (BHR) hos idrettsutøvere

Luftveisirritanter

- Syklister (Eksos og støv)
- Svømmere (Klor)
- Skøyteløpere (N₂O, ozon)

Kald, tørr luft

- Langrennsløpere og svømmere

Allergener

- Maratonløpere og syklister

(Bjermer & Anderson, 2005)

2.5.1 Ventilasjon av kald luft

I vinteridretter som foregår utendørs, blir utøverne daglig utsatt for temperaturer under 0°C i forbindelse med både trening og konkurranser. Under hard fysisk aktivitet kan minuttventilasjonen stige opp imot 200l/min for å imøtekomme kravene til den økte gassutvekslingen (Haahtela et al., 2008). En økt minuttventilasjon vil i tillegg stille større krav til luftveiene som skal regulere temperaturen og fuktigheten i luften for å unngå nedkjøling og uttørking (Davis, Lockard, Marlin, & Freed, 2002). Så lenge man ikke er fysisk aktiv klarer de øvre luftveiene å sørge for temperatur- og fuktighetsreguleringen, også i tilfeller hvor luften er kald og tørr (McFadden et al., 1985). Ved høy ventilasjon i minusgrader vil derimot denne reguleringen foregå lenger ned i luftveiene (McFadden & Pichurko, 1985). Dermed blir luftveiene utsatt for luft som ikke er tilstrekkelig fuktet og oppvarmet, noe som fører til nedkjøling og mulig uttørking av luftveiene (Davis, Lockard, et al., 2002).

Kald luft er alltid tørr, og det er et eksponentielt forhold mellom mengden vanndamp i luften ved en gitt relativ luftfuktighet og temperatur. Eksempelvis inneholder luft med 100% relativ luftfuktighet og temperatur på -10, 0, og 10 °C, henholdsvis 3, 5 og 9 mg vanndamp pr liter luft (Sue-Chu, 2012). Varmetapet i luftveiene øker i takt med økende ventilasjonen av kald luft, og jo kaldere luften som pustes inn er, desto mer øker varmetapet (Anderson & Daviskas, 2000).

Trening og konkurrering i kald og tørr luft gjentatte ganger over tid vil føre til utvikling av luftveissyptomer, BHR og skader, inflammasjon og remodelering av luftveiene (Sue-Chu, 2012).

2.5.2 Epitelskade som følge av ventilasjon

Epitelskade som er forårsaket av kraftig økt ventilasjon med gjentakende hyppighet ved konkurranser og trening, kan være den primære skaden som oppstår i luftveiene (Carlsen, 2012). En studie publisert i 2005 viser at prosentandelen av epitelceller i induisert sputum er assosiert med alvorlighetsgraden av EIB, samt at det er økt konsentrasjon av epitelceller i luftveiene etter trening sett i forhold til før trening (Hallstrand et al., 2005). På grunn av likheten mellom langrennsløpere og sledehunder

som konkurrerer i kaldt klima ble sledehunder som deltok i en konkurranse på over 1700km i Alaska undersøkt med bronkoskopi og BAL 24 og 48 timer etter målgang. Det viste seg at disse hundene hadde unormalt høy forekomst av epitelskader, samt økt antall makrofager og eosinofile celler sammenlignet med kontrollhunder (Davis, McKiernan, et al., 2002).

2.5.3 Sesongmessige variasjoner

Larsson og medarbeidere (1993) undersøkte prevalensen av astma hos svenske langrennsløpere og så i tillegg på sesongmessige variasjoner i BHR. Verken hos langrennsløperne eller kontrollpersonene ble det funnet forskjeller i BHR mellom sommer og vinter. I en artikkel året etter på mannlige langrennsløpere ble det påvist omvendte resultater, hvor det var sesongmessige variasjoner i bronkial reaktivitet ved metakolinprovokasjon (Heir, 1994). En oppfølgingsstudie undersøkte hvilke aktuelle årsaker som kunne føre til sesongmessige variasjoner i BHR og fant en sammenheng mellom mengden av svært høyintensiv trening (> 90 % av maksimal hjertefrekvens) og BHR (Heir & Larsen, 1995). I samme studie påpeker også artikkelforfatterne at vinteren hvor datainnsamlingen ble gjennomført ikke var like kald som normalt, men at trening i kald luft likevel ikke kan avkrefte som en medvirkende årsak til BHR. For langrennsløpere kan klima og miljø variere mye i løpet av en sesong da utøverne hovedsakelig både trener og konkurrerer utendørs. Dermed vil blant annet temperaturen kunne variere mye mellom ulike perioder av året. For svømmere som stort sett konkurrerer og trener innendørs vil ikke klima og miljø variere i særlig grad, og det vil derfor bli vanskelig å kunne si noe om de sesongmessige variasjonene på samme måte som hos langrennsløperne. Det er derimot gjennomført flere studier som har undersøkt endringer i BHR ved perioder uten trening. Bougault, Turmel og Boulet (2011) viste at svømmere hadde redusert BHR etter en periode på 15 dager hvor de ikke gjennomførte intensiv trening. Ved oppfølging av elitesvømmere som avsluttet karrieren, ble det gjort lignende funn. Tidligere svømmere fikk en kraftig reduksjon i BHR og astma, og noen ble til og med helt kvitt symptomer og sykdom (I. Helenius et al., 2002). Flere av nevnte studier støtter altså teorien om at symptomer som indikerer mild astma og BHR forårsaket av trening på høyt nivå er delvis reversible.

3. Metode

3.1 Overordnet prosjekt

Datasettet til denne oppgaven ble hentet fra doktorgradsprosjektet ”Mekanismer for astma hos idrettsutøvere”. Prosjektet er et samarbeidsprosjekt mellom Norges idrettshøgskole og Oslo universitetssykehus, og ble gjennomført i perioden 2012-2015. Datainnsamling til denne oppgaven startet september 2013 og ble avsluttet i september 2014. Oppgaven benytter resultatene fra analysene av induisert sputum, FE_{NO}, lungefunksjon, PD₂₀-testen og ett spørreskjema.

3.2 Design

Studien er en observasjonell tverrsnittstudie med tre hovedgrupper, bestående av astmatiske og friske langrennsløpere, astmatiske og friske svømmere og friske kontrollpersoner. Forsøkspersonene ble testet på laboratoriet på to separate dager, med minimum 24 timer og maksimalt 3 uker mellom dagene. Oversikt over hvilke tester som ble gjennomført vises i tabell 4. Kun resultatene fra de testene som er relevante for å besvare problemstillingene er inkludert i denne oppgaven, og testene er markert med fet skrift i tabellen. Indusert sputum ble gjennomført på testdag to. FE_{NO} og lungefunksjonen ble målt begge dager, lungefunksjonsresultatene er fra dag 2, mens resultater på FE_{NO} er gjennomsnittlig fra dag en og to. Det ble utfylt to ulike spørreskjemaer fordelt på de to testdagene, men kun et blir benyttet i denne oppgaven.

Tabell 4: Oversikt over testene som ble gjennomført de to testdagene. Det var minimum 24 timer, og maksimalt 3 uker mellom dag 1 og dag 2. Testene som er uthevet med fet skrift er de som er benyttet i oppgaven.

Dag 1	Dag 2
1. Inbody 720	1. Spyttkortisol og urinprøve (tas hjemme og medbringes)
2. Fraksjonert ekspirert NO	2. Fraksjonert ekspirert NO
3. Spirometri, DLCO	3. EBC (Exhaled breath condensate)
4. Body-box	4. Pupillometri og 4sET
5. MVV	5. Blodprøve
6. Allergitest	6. Spirometri før og etter inhalert salbutamol
7. Pupillometri og 4sET	7. Spørreskjema 2
8. Metakolinprovokasjon	8. Indusert sputum
9. Spørreskjema 1	

3.3 Utvalg

Trettitue langrennsløpere, 29 svømmere og 29 kontroller i alderen 16-40 år ble inkludert i hovedstudien. Videre hadde 62 av disse godkjente sputumprøver. Idrettsutøverne ble rekruttert gjennom idrettslag og toppidrettsgymnas i den sør-østlige delen av Norge, samt fra landslag (senior, junior og rekrutt) via Olympiatoppen. Utøverne som ble inkludert i studien måtte oppfylle følgende inklusjonskriterier: > 16 år og < 40 år, drive med utholdenhetsidrett på høyt nasjonalt eller internasjonalt nivå, samt trene ≥ 10 timer per uke. Videre skulle FP klassifiseres med eller uten astmadiagnose. Astma ble definert ved to av tre følgende kriterier: doktordiagnostisert astma, astmasymptomer det siste året, eller bruk av astmamedisin det siste året. Kontrollpersonene ble rekruttert fra Oslo og omegn, da hovedsakelig fra Norges idrettshøgskole, universitetet og høgskolen i Oslo, samt bekjente av testpersonellet. Kontrollpersonene skulle ikke delta profesjonelt i noen form for idrett, samt at de skulle trene ≤ 5 timer per uke, være i samme aldersgruppe som idrettsutøverne og i tillegg skulle de ikke ha astma. Både kontrollpersonene og idrettsutøverne måtte avstå fra koffein og røyk to timer før test, samt at de ikke kunne trene forut for test på testdagen. De kunne heller ikke ha hatt noen form for luftveissykdom i løpet av de tre foregående ukene før testing, og evt. bruk av astmamedisiner og antihistaminer måtte skje i tråd med gjeldende retningslinjer i følge informasjonsskrivet (se vedlegg).

3.4 Målemetoder

3.4.1 Lungefunksjon (Spirometri)

Lungefunksjon ble målt ved spirometri. Maksimale ekspiratoriske flow volum kurver ble utført i henhold til europeisk standard (Miller et al., 2005) ved bruk av Masterscreen PFT, Jaeger (Würzburg, Tyskland). Utstyret ble kalibrert hver dag før testing for å sikre god reliabilitet og validitet. Forsøkspersonene utførte testen sittende med neseklype og ble instruert til å puste normalt inn og ut i munnstykket. Ved gitt signal inhalerte FP maksimalt, før de pustet maksimalt ut, fort, hardt og lenge. Forsøkspersonene opprettholdt ekspirasjonen i minimum seks sekunder, før de på nytt inhalerte maksimalt. Testen ble gjentatt minimum to ganger, og gyldig test ble definert som ≤ 5 % variasjon i FEV₁ og FVC. Følgende variabler ble notert: FEV₁, FVC og

forsert ekspiratorisk flow ved 50 % av FVC (FEF₅₀). Det ble benyttet standardiserte referanseverdier kalkulert ut fra alder, kjønn, høyde og etnisitet og resultatene ble uttrykt som prosent av forventet (Quanjer et al., 1993).

3.4.2 Fraksjonert ekspirert nitrogenoksid (FE_{NO})

FE_{NO} ble målt ved bruk av en kjemiluminesens analysator, EcoMedics CLD 88 Exhalyzer® (Eco Medics AG, Duerten, Sveits). Kalibrering ble utført daglig etter standardiserte retningslinjer i henhold til manual fra leverandør. En single breath online test ble brukt i henhold til retningslinjene utarbeidet av American Thoracic Society (2005). Testen ble utført sittende, og FP ble instruert til å puste ut utenfor munnstykke først. FP inhalerte deretter NO-fri luft gjennom munnstykket tett opp til maksimal inspiratorisk reservekapasitet, etterfulgt av rolig ekspirasjon til et stabilt plata, med en flow på 50 ml•s⁻¹ og et trykk på 5-20 mmHg. Et visuelt feedback system ble brukt for å korrigere flow under testene. Gjennomsnittlig verdi av to godkjente etterfølgende målinger innenfor 5% eller tre godkjente etterfølgende målinger innenfor 10% ble notert ned og benyttet i analysene. Målinger av FE_{NO} gjort på forskjellige dager har vist en variasjon på 0-14 % (Kharitonov et al., 1994), derfor blir gjennomsnittet av FE_{NO} på de to testdagene benyttet.

3.4.3 Indusert sputum

Innledningsvis ble forsøkspersonene forhåndsbehandlet med 0.1 mg•mL⁻¹•10 kg kroppsvekt salbutamol. Femten minutter etter inhaleringen av salbutamol ble en baseline spirometri gjennomført og benyttet som referansetest. Forsøkspersonene inhalerte økende doser av hyperten saltløsning (3 %, 4 % og 5 %) via en ultrasonic forstøver (Easyneb II, Flaemnuova, Italy) i 3 påfølgende 7-minutts perioder. Etter hver periode på 7 minutter pusset forsøkspersonene nesen og skylte munnen før de ble bedt om å hoste kraftig, men ikke harke, og spytte ut slimet de måtte få opp i et sterilt plastbeger. Plastbegeret ble plassert i en isboks og oppbevart der mellom og etter 7-minutts periodene. Lungefunksjonen ble målt etter hver inhalasjonsperiode for å

avdekke eventuelle bronkialkonstriksjoner. Testen ble avbrutt hvis FP hadde et fall i FEV₁ på >10% i forhold til verdien på samme variabel på referansetesten.

Sputumprøvene ble behandlet innen en time etter sputum-innsamlingen.

Sputumpluggene ble separert fra spytt og veid. Det ble tilsatt 4 ganger vekta (i ml) av fosfatbufret saltløsning (PBS) med 0,1% (wt/vol) dithiothreitol (DTT). Deretter ble prøvene mikset i romtemperatur i 15 minutter, og så vasket med 4 ganger vekta av sputumvolumet i PBS, og filtrert gjennom et 48-µm pore filter (Sintab, Oxie, Sverige). Prøvene ble sentrifugert i 5 minutter på 340 * g på 4°C. Etter at supernatanten ble fjernet ble sputumpluggene resuspendert med PBS med 0,1% Bovine Serum Albumin (Sigma, St. Louis, MO) til et endelig volum på 2 ml. Antall levende og døde celler, og antall plateepitel ble talt i et Bürker-kammer, på Trypan blue (0,4%)(Sigma) farger. Prøver med mer enn 50 % døde celler og mer enn 50 % plateepitel ble ekskludert. Til slutt ble det laget cytopspinn av cellene. Telling av celler på cytopspinn ble gjennomført av to ulike observatører som var blindet for gruppetilhørighet. Observatørene gjentok tellingen til det var mindre enn 5 % forskjell.

3.4.4 Metakolinprovokasjon (PD_{20met})

Den direkte provokasjonstesten metakolinprovokasjon ble benyttet for å vurdere FPs BHR. Metakolin ble gitt med inspiration-triggered Aerosol Provocation System (APS) Jäger nebulizer (Würzburg, Tyskland) og testen ble gjennomført i følge gjeldende retningslinjer (American Thoracic Society, 2000). Kalibrering av utstyret ble utført daglig med hensyn på oppgavens reliabilitet og validitet. Forut for metakolinprovokasjonen ble det utført lungefunksjonsmåling for å ha en referanseverdi på FEV₁. Lungefunksjonsmålingen ble gjennomført sittende av FP, i likhet med resten av testen. Deretter inhalerte FP 0,9 % natriumklorid (NaCl), før en ny lungefunksjonsmåling ble gjentatt etter ett minutt. Videre inhalerte FP to metakolindoser på 0,1 mg, før dosene ble doblet for hver gang og avsluttet etter to doser på 1,6 mg. Ett minutt etter hver metakolininhalasjon ble lungefunksjon målt. Metakolinprovokasjonen ble avsluttet da den kumulative dosen nådde 24,48 µmol (4,8 mg) metakolin, eller ved et fall i lungefunksjon, målt som FEV₁, på ≥ 20 %. Etter avsluttet test ble FP gitt salbutamol for å reversere bronkialkonstriksjonen. Doseringen

med salbutamol var 0,1 ml per 10 kg kroppsvekt tilsatt 1-2 ml med 0,9 % NaCl, og ble inhalert av FP ved bruk av et forstøverapparat.

3.4.5 Spørreskjema

Spørreskjemaet som ble brukt i denne studien var et modifisert og validert AQUA₂₀₀₈, utviklet for vurdering av astma, allergi og andre respiratoriske symptomer hos idrettsutøvere (Bonini et al., 2009). Spørreskjemaet ble brukt for å kartlegge hvilket miljø utøverne trente i, hvilke symptomer de hadde i forhold til ulike luftveisplager, samt antall treningstimer per uke. Dette spørreskjemaet ble besvart på første testdag av alle som ble kategorisert som idrettsutøvere. Deltakerne i kontrollgruppen fylte ut en lignende, men mindre omfattende versjon av spørreskjemaet.

3.5 Etikk

Verdens legeforening utformet i 1964 Helsinkideklarasjonen. Av denne fremgår det at det forskningsetiske ansvaret ligger på forskeren, samt at den har til hensikt å forhindre uetisk forskning i tillegg til å beskytte forsøkspersoner for unødvendig risiko og ubehag. Prinsippene i Helsinkideklarasjonen ble ivaretatt gjennom at forsøkspersonene i forkant av studien, ble både skriftlig og muntlig informert om at deltakelse i prosjektet var frivillig, og alle signerte et samtykke før testing ved dag 1. For deltakerne som var under 18 år måtte en forelder/foresatt signere på samtykket. Dataregistreringen og resultatskjemaene ble anonymisert og gjort utilgjengelig for alle som ikke var ansvarlige for prosjektet. Videre er retningslinjene fra Helsinkideklarasjonen også fulgt gjennom resten av studien ("WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," 2013).

3.6 Statistikk

Statistiske analyser ble gjennomført med Statistical Package of Social Science versjon 21.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL) og Microsoft Excel 2011 versjon 14.0. Microsoft Excel ble også brukt for å lage figurer, og Microsoft Word 2011 for å lage tabeller. For å vurdere normalfordelingen av variablene ble både histogram og Shapiro-Wilk test benyttet. Variablene som ikke var normalfordelt ble log transformert før videre analyser ble gjennomført. One-way analysis of variance (One-way ANOVA) ble brukt for å undersøke forskjeller mellom flere grupper. Variansen i variablene ble vurdert og testet ved Levenes test, og som post HOC test ble Tukeys HSD benyttet. For kategoriske data ble forskjell mellom gruppene testet med kji-kvadrat test. Mulige sammenhenger mellom variabler ble vurdert ved Pearsons korrelasjonsberegning ved normalfordelte data. For data som ikke var lineære og/eller normalfordelte ble Spearman's korrelasjonsberegning benyttet. Resultatene på gruppenivå er oppgitt som gjennomsnittlige verdier med standardavvik i tabeller og gjennomsnittlige verdier med 95 % konfidensintervall i figurer.

4. Resultater

Forsøkspersonene er kategorisert i grupper etter idrett, skilt på langrenn, svømming og kontroll. I tabell 5 er forsøkspersonene beskrevet deskriptivt, mens fysiologiske data ved baseline er presentert i tabell 6. Resultater som er relatert til hovedproblemstillingen er fremstilt i kapittel 4.2. Kapittel 4.3 og 4.4 omhandler PD_{20met}-resultater og korrelasjoner i henhold til underproblemstillinger.

4.1 Karakteristika av forsøkspersoner

Forsøkspersonene er idrettsutøvere på høyt nasjonalt nivå i alderen fra 16 til 40 år. Kontrollgruppen består av personer som ikke deltar profesjonelt i noen form for idrett innenfor samme aldersspenn og som trener ≤ 5 timer per uke. Kontrollene er signifikant eldre enn både langrennsløperne og svømmerne (tabell 5). I tabell 6 vises det at svømmerne trener signifikant mer enn langrennsløperne, samt at langrennsløperne har signifikant høyere FE_{NO} enn de to andre gruppene.

Tabell 5: Deskriptive data for de tre gruppene. Dataene er presentert som gjennomsnitt med standardavvik og n antall. Signifikante forskjeller mellom gruppene er vist ved: *: $p < ,05$ versus kontroller, #: $p < ,05$ versus langrennsløpere.

	Kontroller n = 29	Langrennsløpere n = 33	Svømmere n = 29
Alder (år)	26,1 ± 5,1	20,9 ± 3,7 *	18,2 ± 2,6 * #
Kjønn ♂/♀ (n)	14/15	22/11	17/12
Vekt (kg)	73 ± 11,8	70,8 ± 9,4	74,2 ± 11
Høyde (cm)	175 ± 9	177 ± 9	179 ± 9

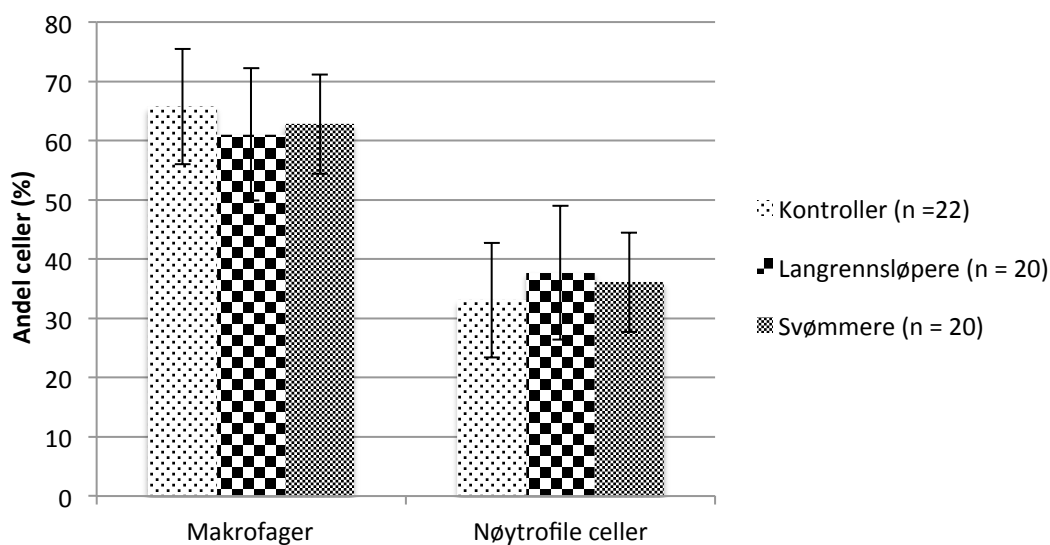
Tabell 6: Fysiologiske data for de tre gruppene. Dataene er presentert som gjennomsnitt med standardavvik eller n antall hvis ikke annet er oppgitt. Signifikante forskjeller mellom gruppene er vist ved: *: $p < ,05$ versus kontroller, #: $p < ,05$ versus langrennsløpere.

	Kontroller	Langrennsløpere	Svømmere
	n = 29	n = 33	n = 29
FEV₁ (% pred)	106,7 ± 9,8	111,3 ± 11,9	116,5 ± 14,6 *
FVC (% pred)	113,1 ± 11,6	115 ± 11,1	121,6 ± 13,3 * #
FE_{NO} (ppb)	15 ± 6,5	22,4 ± 13,2 *	14,7 ± 6,2 #
Prikk-test (positiv/negativ)	13/16	11/20	11/18
Ukentlig treningstimer		15 ± 0,4	21 ± 0,5 #
Medisinbruk:			
- Antihistaminer (n)	6	10	6
- Kortikosteroider (n)	1	9	4
- Beta₂-agonister (n)	1	8	6
- Leukotrienantagonister (n)	0	5	3

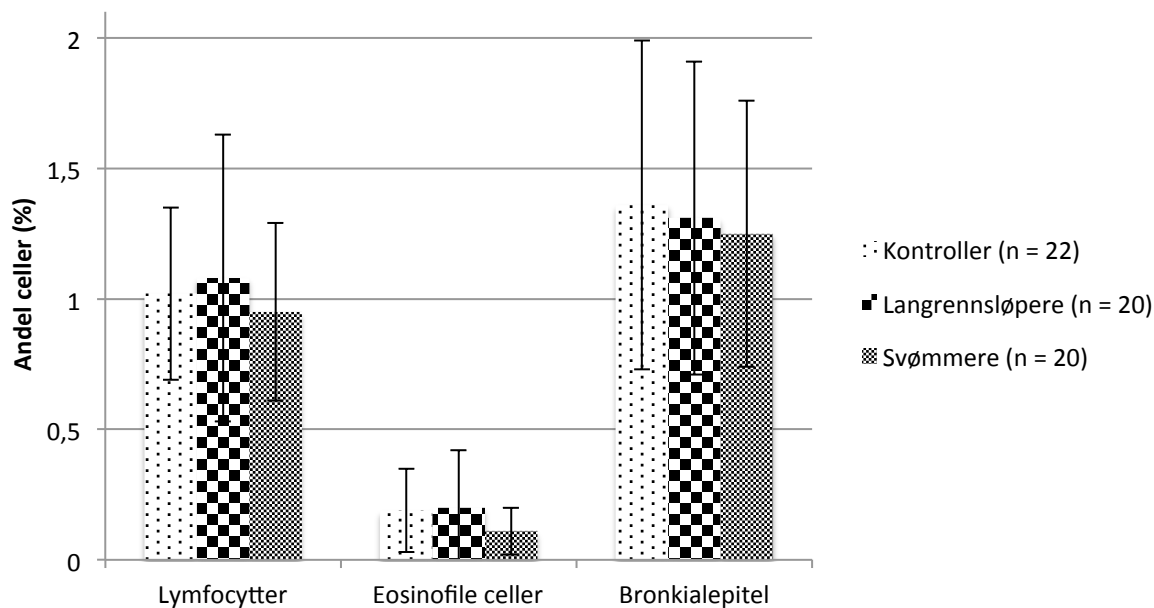
Prosent av forventet verdi (% pred), forsert ekspiratorisk volum første sekund (FEV₁), forsert vitalkapasitet (FVC), fraksjonert ekspirert nitrogenoksid (FE_{NO}).

4.2 Hovedfunn – Forskjell i andel celler mellom gruppene?

Det var ingen signifikant forskjell i andelen ulike celletyper fra induisert sputum mellom kontroller, langrennsløpere og svømmere (figur 1 og 2). FP ble også gruppert i friske og astmatiske langrennsløpere, friske og astmatiske svømmere, samt kontroller. Dette gav ingen signifikant forskjell i andelen ulike celletyper mellom gruppene. Det var ingen forskjell mellom gruppene ift. andelen plateepitel.



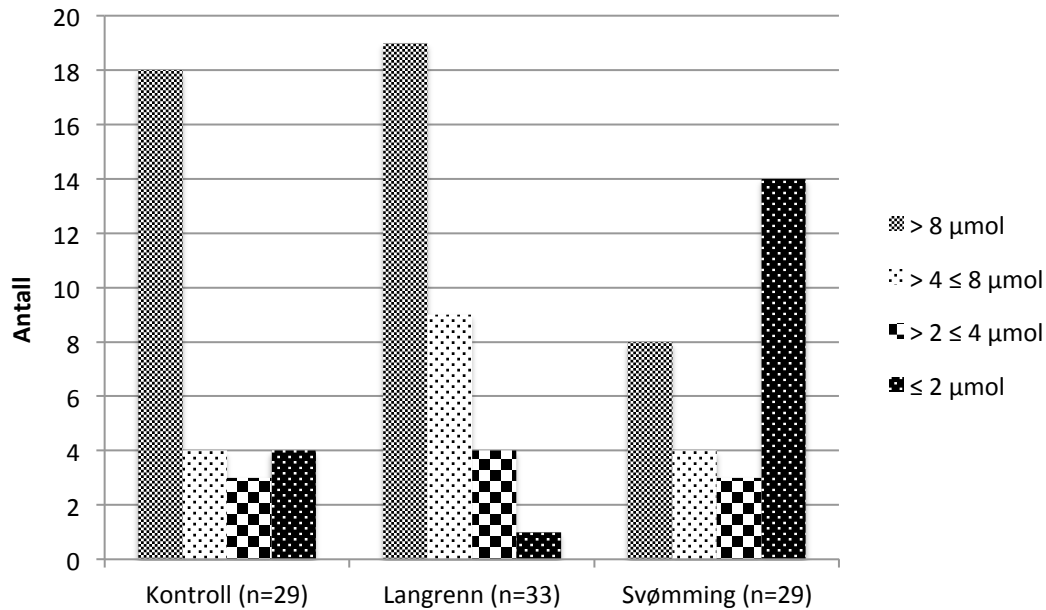
Figur 1: Gjennomsnitt med 95 % konfidensintervall av andel (%) makrofager og nøytrofile celler fra induisert sputum hos kontroller, langrennsløpere og svømmere.



Figur 2: Gjennomsnitt med 95 % konfidensintervall av andel (%) lymfocytter, eosinofile celler og bronkialepitel fra induisert sputum hos kontroller, langrennsløpere og svømmere.

4.3 PD_{20met} -resultater på gruppenivå

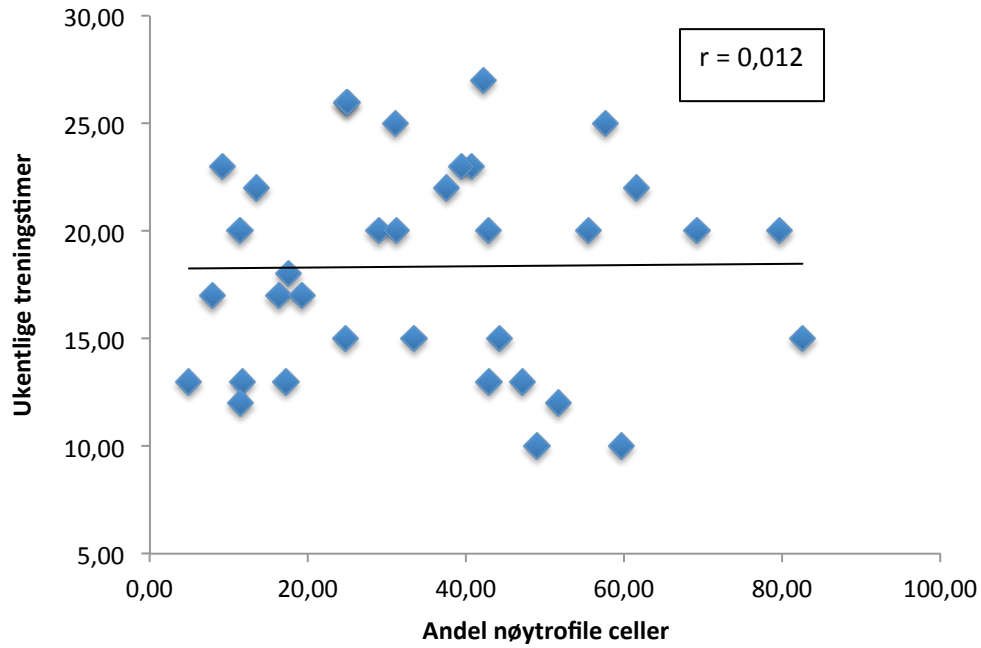
Det var forskjell mellom gruppene i PD_{20met} . Svømmerne hadde signifikant lavere PD_{20met} ($p < 0,001$) enn langrennsløperne og kontrollene. Figur 3 viser at 14 svømmere hadde $PD_{20met} \leq 2 \mu\text{mol}$, mot henholdsvis 1 og 4 FP fra gruppene med langrennsløpere og kontroller. Det var også 18 kontroller og 19 langrennsløpere med $PD_{20met} \geq 8 \mu\text{mol}$ sammenlignet med 8 svømmere. Av idrettsutøverne var 17 langrennsløpere og 14 svømmere registrert med astma da de gikk inn i studien.



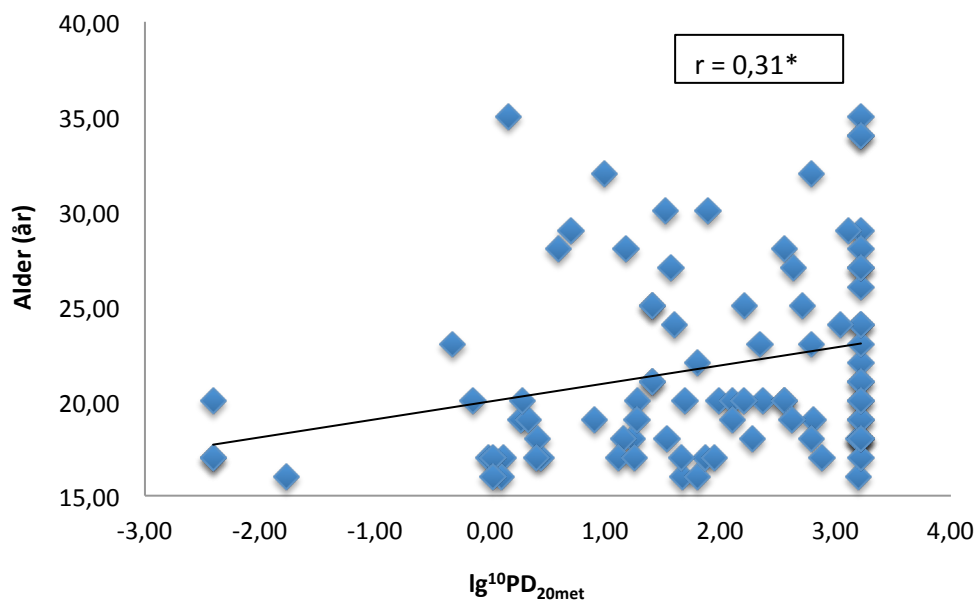
Figur 3: Antall kontroller, langrennsløpere og svømmere fordelt etter hvor stor dose inhalert metakolin som førte til en 20 % reduksjon i forsert ekspiratorisk volum første sekund (PD_{20met}), målt i μmol . Resultatene er delt ved $> 8 \mu\text{mol}$, $> 4 \leq 8 \mu\text{mol}$, $> 2 \leq 4 \mu\text{mol}$ og $\leq 2 \mu\text{mol}$.

4.4 Korrelasjoner

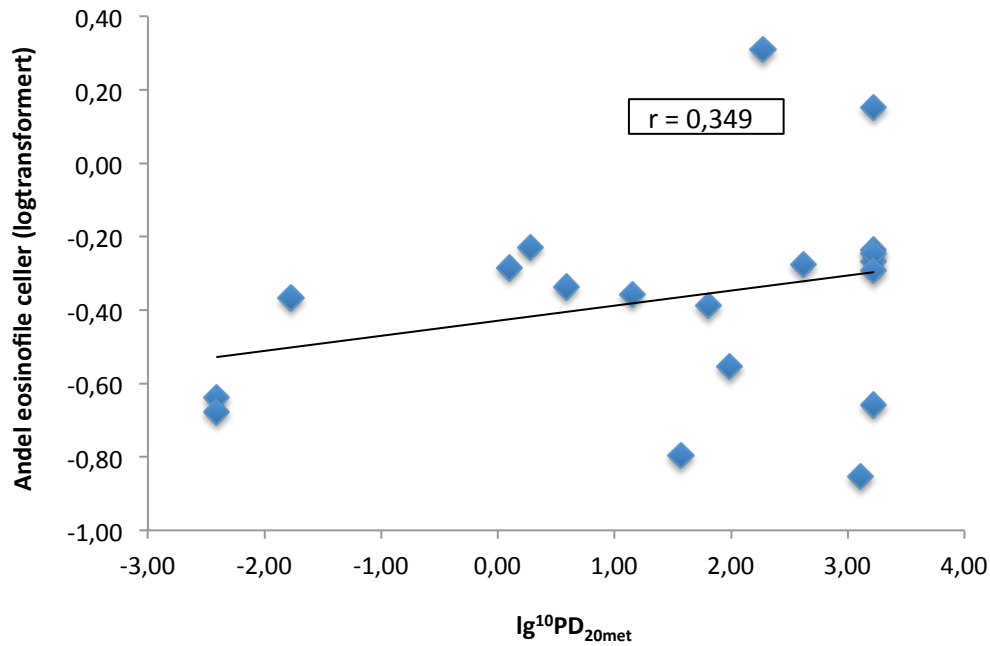
Figur 4 viser at det ikke er noen sammenheng mellom ukentlige treningstimer og andel nøytrofile celler ($r = 0,012$, $p = 0,946$). Figur 5 og 6 er $\lg PD_{20met}$ mot henholdsvis alder og andel eosinofile celler fra induisert sputum. Mellom alder og $\lg PD_{20met}$ var det en moderat signifikant korrelasjon ($r = 0,31$, $p < 0,01$), $\lg PD_{20met}$ korrelerte også moderat med andel eosinofile celler ($r = 0,349$), men denne korrelasjonen var ikke signifikant. Figur 7 er gjennomsnittlig FE_{NO} fra dag 1 og 2 mot andel eosinofile celler fra induisert sputum, noe som viser en sterk og signifikant korrelasjon ($r = 0,693$, $p < 0,01$).



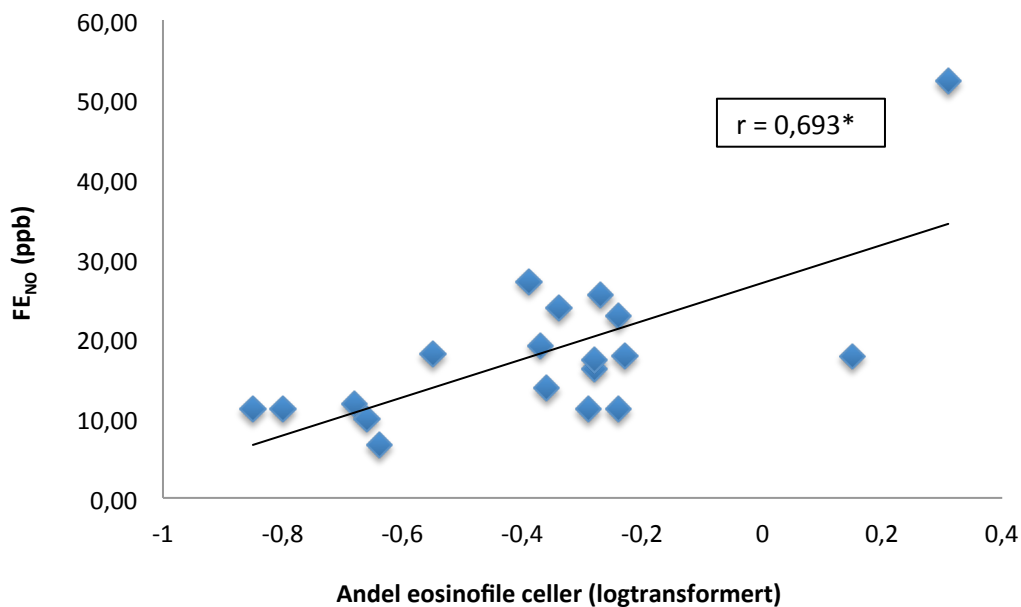
Figur 4: Forholdet mellom ukentlige treningstimer oppgitt gjennom spørreskjema på y-aksen mot andel nøytrofile celler fra induisert sputum på x-aksen ($r = 0,012$, $p = 0,946$), $n = 35$.



Figur 5: Forholdet mellom alder (år) på y-aksen mot dose inhalert metakolin som førte til en 20 % reduksjon i forsert ekspiratorisk volum første sekund (PD_{20met}) på x-aksen. X-aksens verdier er log transformert ($r = 0,31$, $p < 0,01$), $n = 91$.



Figur 6: Forholdet mellom log transformert andel eosinofile celler fra induisert sputum på y-aksen, mot dose inhalert metakolin som førte til en 20 % reduksjon i forsert ekspiratorisk volum første sekund (PD_{20met}) på x-aksen. X-aksens verdier er også log transformert ($r = 0,349$, $p = 0,143$), $n = 19$



Figur 7: Forholdet mellom gjennomsnittlig fraksjonert ekspirert nitrogenoksid fra dag 1 og 2 (FE_{NO}) på y-aksen, mot log transformert andel eosinofile celler på x-aksen ($r = 0,693$, $p < 0,001$), $n = 19$.

5. Diskusjon

5.1 Hovedfunn

Det var ingen signifikant forskjell i andelen ulike inflammatoriske celler fra lungene mellom langrennsløpere, svømmere og kontroller. Celletypene som ble analysert var makrofager, lymfocytter, eosinofile og nøytrofile celler, samt bronkialepitel og plateepitel. Det ble heller ikke funnet noen sammenheng mellom treningstimer per uke og andelen ulike inflammatoriske celler fra lungene.

Andelen eosinofile celler fra induisert sputum viste en god korrelasjon med FE_{NO} ($r = 0,69$, $p < 0,001$). Det var også en signifikant korrelasjon mellom alder og PD_{20met} , men denne korrelasjonen var svak ($r = 0,31$, $p < 0,01$).

5.2 Utvalg

Utvalget bestod av idrettsutøvere på høyt nasjonalt eller internasjonalt nivå i langrenn og svømming, samt kontroller. Om lag halvparten fra hver idrettsgruppe hadde astma, mens den andre halvdel var friske. Kontrollpersonene i studien skulle i følge inklusjonskriteriene være friske, men det viste seg at enkelte hadde brukt ulike astmamedisiner tidligere (tabell 6). Av de 11 kontrollene som hadde en $PD_{20met} \leq 8$ μmol , var det kun tre som hadde brukt astmamedisiner. En mulig forklaring kan være seleksjonsbias i form av at personer som har symptomer eller mistanke om sykdom ønsket å delta for å få undersøkt dette. Stensrud og medarbeidere (2007) viste at metakolinprovokasjon er en sensitiv test for å undersøke BHR. At noen kontrollpersoner hadde brukt astmamedisiner er derfor noe som antageligvis kan ha hatt betydning for resultatene, spesielt i forhold til blant annet figur 3 som viser hvor stor dose metakolin forsøkspersonene tålte før de fikk 20 % reduksjon i FEV_1 . Videre var det ingen forskjeller i høyde, vekt eller fordeling av kjønn mellom de tre gruppene. I alder var derimot alle gruppene forskjellige fra hverandre, svømmegruppen var yngre enn både langrennsgruppen (2,7 år) og kontrollgruppen (7,9 år), og langrennsgruppen var yngre enn kontrollgruppen (5,2 år) (tabell 5). Om aldersforskjellene er klinisk relevant er noe usikkert og kan diskuteres. Stensrud og medarbeidere (2007) fant en

negativ korrelasjon mellom alder og PD_{20met} hos norske langrennsløpere på landslagsnivå, noe som vil si at reaktiviteten i luftveiene øker med stigende alder. En mulig forklaring på disse funnene er at idrettsutøvere som konkurrerer på høyt nivå utsettes for gjentakende eksponering av de respektive luftveisirritantene gjennom flere år. Etter hvert som de blir eldre vil det føre til økt luftveisinflammasjon og økt BHR. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom noen av de ulike celletypene og antall år utøverne hadde konkurrert. I sistnevnte analyse inngår ikke kontrollene, og at denne gruppen er eldre blir dermed ubetydelig. Det samme gjelder i forhold til analyser gjort på treningstimer per uke, hvor det heller ikke er resultater fra kontrollgruppen.

Kontrollpersonene i studien deltok ikke i noen form for profesjonell idrett og skulle trene ≤ 5 timer per uke for at de skulle være en representativ gruppe for den øvrige befolkningen, samt skille seg fra idrettsutøverne. Rekrutteringsprosessen av kontrollpersoner gikk i stor grad gjennom NIH, universitetet og høyskolen i Oslo, samt gjennom bekjentskapskretser av testpersonellet. I form av at en del har blitt rekruttert via NIH kan det tenkes at kontrollgruppen trener noe mer enn den gjennomsnittlige befolkningen og tett opp mot grensen på 5 timer per uke. I tillegg er det trolig at enkelte kontrollpersoner tidligere har vært aktive idrettsutøvere innenfor utholdenhetsidretter, noe som også kan ha påvirket resultatet.

I figur 6 og 7 vises sammenhengen mellom andel eosinofile celler og henholdsvis PD_{20met} og FE_{NO}. Det er færre forsøkspersoner i denne analysen sammenlignet med de andre analysene. Andel eosinofile celler var ikke normalfordelt og ble derfor log transformert. Verdier som er 0 kan ikke transformeres. FP som ikke hadde eosinofile celler i sputum før log transformeringen, fikk derfor ingen verdi og ble heller ikke med i analysene. Mellom PD_{20met} og andel eosinofile celler var det ingen sammenheng, men man så en tendens som muligens kunne blitt signifikant med et større datamateriale. Det totale antall FP i studien er 92, men det var bare 62 som hadde godkjente sputumprøver. Datasettet i den foreliggende studien er hentet fra en doktorgradsstudie hvor utvalgsstørrelsen er beregnet ut fra tester på parasymphaticus. Da det ikke er beregnet utvalgsstørrelse for å finne forskjeller i sputum mellom gruppene kan ikke type-2 feil utelukkes. Om resultatene kan generaliseres til å gjelde en populasjon er ofte vanskelig å si noe om. Resultatene i foreliggende studie vil

forfatteren vurdere til å kunne representere norske langrennsløpere og svømmere på høyt nasjonalt nivå i tilsvarende aldersgrupper.

5.3 Metoder

I studien var det ingen tilvenningsdag for at FP skulle lære seg testene, men læringseffekt kan likevel ikke helt utelukkes da enkelte FP hadde kjennskap til noen av testene fra tidligere. Gjennomførbarheten ville trolig sunket betraktelig om ytterligere en testdag med tilvenning skulle blitt gjennomført, og det er lite sannsynlig at man ville klart å rekruttere samme antall FP. Samtidig vil forfatteren vurdere det til at læringseffekten i foreliggende studie hadde minimal betydning for resultatene. Dette begrunnes med at det stort sett var to testledere på hver enkelt test, noe som åpnet for dialog om noe var usikkert. I tillegg var testene som ble gjennomført i liten grad tester hvor man får et ”bedre” resultat ved repeterte utførelser. Videre ble alle tester gjennomført i henhold til gjeldende retningslinjer for å minimere muligheten for eventuelle feilkilder. De testene som var mulig å utføre flere ganger, ble gjentatt minimum to ganger til variasjonen i FEV₁ og FVC var $\leq 5\%$.

Mellom testdag en og to skulle det være minimum 24 timer og maksimalt 3 uker, men det var sjelden det var opp mot 3 uker mellom testdagene. Det forekom at noen av FP ble syke før eller i perioden mellom testdagene. Ved sykdom etter første testdag ble den gjennomførte testdagen strøket og det ble satt opp to nye testdager minimum tre uker etter at sykdomsperioden var over for å unngå at sykdom skulle påvirke resultatene.

5.4 Inflammatoriske celler

Litteraturen er noe delt da det gjelder forskjeller i andel av inflammatoriske celler mellom idrettsutøvere og personer uten astma. Det er likevel flere studier som har funnet at spesielt nøytrofile og eosinofile celler er forhøyet ved baseline hos utøvere innenfor utholdenhetsidretter sammenlignet med friske kontroller (Bougault et al.,

2009; Karjalainen et al., 2000; Moreira et al., 2008; Moreira, Palmares, et al., 2011). I studien av Bougault og medarbeidere (2009) gjaldt dette vel å merke kun for utøverne som hadde BHR, mens i studiene av Moreira og medarbeidere (2008; 2011) var resultatene gjeldende for astmatiske svømmere. Det er også gjort flere studier som har sett på sputum før og etter fysisk aktivitet. I en studie på svømmere fant man ingen endring i nøytrofile og eosinofile celler etter 5 km svømming (Bonsignore et al., 2003). Etter et halvmaraton var antallet nøytrofile celler uendret, mens det var en signifikant økning i epitelceller hos friske personer (Chimenti et al., 2010). En studie som så på induisert sputum hos 9 unge roere før og etter en maksimal test fant også en økning i epitelceller etter test og forklarer det med høye luftstrømhastigheter på luftveisepitelet (Morici et al., 2004). I den foreliggende oppgaven ble de to idrettsgruppene også forsøkt delt inn i friske og astmatiske langrennsløpere og svømmere, men det ble heller ikke da funnet noen forskjell i de ulike inflammatoriske cellene. Motstridende til de tidligere nevnte funn er resultatene i en studie fra 2011 som antyder at utøvere på høyt nivå kan utvikle BHR uten en påfølgende endring i antall inflammatoriske celler i lunger og luftveier (Bougault et al., 2011). Disse resultatene støttes av resultatene i den foreliggende studien, hvor ingen av celletypene er forhøyet i noen av gruppene.

Antall treningstimer har tidligere blitt vist å korrelere med andel nøytrofile celler fra induisert sputum hos både langrennsløpere og svømmere (Bougault et al., 2009). Svømmere trener ofte flere timer sammenlignet med andre idrettsutøvere og det er ikke uvanlig med treningsdoser opp mot 30 timer per uke gjennom flere måneder av året (Bougault & Boulet, 2012). I foreliggende oppgave trente også svømmerne signifikant flere timer per uke sammenlignet med langrennsløperne. Kontrollene svarte ikke på spørreskjemaet hvor man oppgav treningstimer per uke og det er derfor ingen resultater på nevnte variabel for kontrollene. Et av inklusjonskriteriene var at kontrollene skulle trene ≤ 5 timer per uke, og de trener derfor langt mindre enn idrettsutøverne hvor begge gruppernes gjennomsnitt er på ≥ 15 timer per uke. I foreliggende oppgave var det ikke sammenheng mellom antall treningstimer per uke og noen av de ulike inflammatoriske cellene som ble talt. Som nevnt var ikke kontrollene med i denne analysen og det kan tenkes at man kunne sett en sammenheng om også kontrollgruppen ble inkludert i disse analysene. Forfatteren anser det derimot som lite sannsynlig at man ville funnet en sammenheng da det heller ikke var noen

forskjell i andelen inflammatoriske celler mellom kontrollgruppen og de to idrettsgruppene.

Mange forsøkspersoner brukte astmamedisiner (tabell 6). Selv i kontrollgruppen som var friske var det flere som hadde brukt astmamedisiner. Enkelte kontroller ønsket muligens å bli undersøkt på grunn av mistanke om symptomer og sykdom. I følge informasjonsskrivet til studien som alle FP fikk, ble det oppgitt retningslinjer i forhold til bruk av luftveisutvidende medikamenter eller allergimedisiner og hvor lang tid på forhånd man skulle avstå fra de enkelte (se vedlegg). Men det kan ikke utelukkes at enkelte stod på astmamedisiner under testen. I så fall kan dette ha hatt betydning for flere av resultatene av lungefunksjon og BHR.

5.5 Metakolinprovokasjon

Det var signifikant forskjell i PD_{20met} mellom svømmegruppen og de to andre gruppene (figur 3), hvor svømmerne var de mest reaktive. Tidligere studier har også funnet høyere prevalens av BHR ved metakolinprovokasjon hos svømmere enn hos langrennsløpere og friske kontroller (Bougault et al., 2009). Det kan derfor tenkes at eksponering for klor er mer skadelig og en sterkere triggerfaktor enn kulde for idrettsutøvere med tanke på utvikling av BHR. Aspekter som man bør ta med i betraktningen er at svømmere i stor grad trener innendørs i svømmehaller, og blir dermed daglig utsatt for klor. Langrennsløpere som har kald og tørr luft som risikofaktor for utvikling av BHR (Sue-Chu, 2012), trener derimot kun deler av året i nevnte omgivelser, mens hovedtyngden av trening foregår med temperaturer over 0°C. I den foreliggende studien trener også svømmerne signifikant flere timer per uke sammenlignet med langrennsløperne (tabell 6). Dette vil føre til en økt forskjell i hvor stor grad de ulike gruppene av idrettsutøvere blir eksponert for de respektive risikofaktorene. Når man tar disse betraktningene med i vurderingen, blir det vanskelig å sette idrettene opp mot hverandre i forhold til risikofaktorer for utvikling av BHR, uavhengig av hvilket studiedesign som benyttes.

Det ble funnet en svak til moderat korrelasjon mellom alder og PD_{20met} i den foreliggende studien (figur 4). At alle forsøkspersonene som en gruppe er mer reaktive

til metakolin med synkende alder, er motstridende til tidligere funn. Det er blant annet vist at prevalensen av BHR hos langrennsløpere er høyere blant utøvere eldre enn 25 år, sammenlignet med yngre utøvere (Stensrud et al., 2007). En slik økende forekomst av BHR med økende alder er ikke rapportert blant svømmere (Stadelmann et al., 2011). Lignende funn hos langrennsløpere er gjort av Heir og Oseid (1994) som fant en høyere prevalens av doktordiagnostisert astma med økende alder sammenlignet med friske kontroller ved bruk av spørreskjema. En mulig forklaring kan være at luftveiene til langrennsløpere må bli utsatt for gjentakende stress i flere år og over tid før det fører til økt luftveisinflammasjon som igjen fører til økt BHR. Dette støttes blant annet av Karjalainen og medarbeidere (2000) som peker på at gjentakende og intensiv eksponering av kald og tørr luft kan være en årsak. At det i denne studien ikke ble gjort tilsvarende funn som i tidligere studier i forhold til sammenhengen mellom alder og PD_{20met} kan skyldes ulike årsaker. Det er naturlig å tro at en av årsakene er kontrollgruppens signifikant høyere snittalder enn gruppene med idrettsutøvere. Langrennsløperne hadde en snittalder på rett under 21 år, og som tidligere nevnt er det vist at langrennsløpere har en økt forekomst av BHR med økende alder. Når svømmerne er den gruppen med høyest prevalens av BHR og i tillegg den yngste gruppen, vil det påvirke resultatene i relativt stor grad.

5.6 FE_{NO}

Det var en signifikant sammenheng mellom FE_{NO} og andel eosinofile celler fra induisert sputum (figur 7). FE_{NO} er en markør for eosinofil luftveisinflammasjon (Kharitonov & Barnes, 2006; Moreira et al., 2008) og derfor kan denne sammenhengen være forventet å finne. Mellom FE_{NO} og de andre inflammatoriske cellene som ble analysert var det ingen sammenheng. I en studie fra 2010 ble det ikke funnet sammenheng mellom BHR og FE_{NO} hos langrennsløpere (Sue-Chu et al.) Tilsvarende funn ble dokumentert noen år senere da Voutilainen og medarbeidere (2013) så på om FE_{NO} kunne predikere BHR og astma hos idrettsutøvere på høyt nivå. Forskerne fant ingen assosiasjon mellom høy FE_{NO} og et positivt resultat på metakolinprovokasjon, og konkluderer med at FE_{NO} er en dårlig prediktor for BHR hos eliteidrettsutøvere (Voutilainen et al., 2013). Det er flere faktorer som er vist å

kunne påvirke FE_{NO}, hvor astma, allergi og bruk av astmamedisiner er av størst betydning for oppgaven. I foreliggende studie hadde svømmerne og kontrollene signifikant lavere FE_{NO} enn langrennsløperne (tabell 6). Langrennsløpernes gjennomsnittlige FE_{NO} var 22,4 ppb, mens grensen for hva som blir regnet som en forhøyet verdi hos voksne av American Thoracic Society er > 25 ppb (Dweik et al., 2011). Forskjellen mellom gruppene vil dermed ikke vurderes som klinisk relevant på tross av at forskjellen er signifikant.

5.7 Sesongmessige variasjoner

Svømmerne har et mer stabilt treningsmiljø sammenlignet med langrennsløperne. For mens svømmerne både trener og konkurrerer i svømmehaller og har konkurransesesong mer eller mindre hele året, har langrennsløpere konkurranser og kulde bare noen måneder i løpet av vinteren. Det er observert sesongmessige variasjoner i BHR blant langrennsløpere hvor BHR var mest uttalt på vinteren og ble begrunnet med den økte mengden av intensiv trening (Heir, 1994). Innsamlingen av data i foreliggende studie foregikk gjennom ulike deler av året fra september 2013 til september 2014. På den måten kan sesongmessige variasjoner i BHR og luftveisinflammasjon hos langrennsløperne påvirket resultatene i større eller mindre grad. Blant svømmerne er det som sagt ikke funnet tilsvarende variasjoner i symptomer og sykdom gjennom året. Ved fravær fra trening er det derimot flere studier som har vist at BHR er redusert hos svømmere (Bougault et al., 2011; I. Helenius et al., 2002). Det blir likevel ikke relevant da alle svømmerne i foreliggende studie var aktive under datainnsamlingen samtidig som de ved eventuell sykdom ikke fikk delta i studien før etter å ha vært friske i tre uker. Da denne studien er en tverrsnittstudie og de samme FP ikke blir testet gjennom hele året, kan man ikke si noe om eventuelle endringer i BHR i løpet av treningsåret, men hvilken tid på året en FP har blitt testet kan ha påvirket resultatet. En del av FP ble testet på vår og tidlig sommer, hvor det er pollensesong i Norge. Innad i hver enkelt gruppe hadde > 30% prosent en positiv prikk-test (tabell 6), som viser at de er allergiske. Man må likevel huske på at allergiene også kunne være blant annet mat- og/eller dyreallergier. Det kan uansett tenkes at enkelte FP ble testet i en periode hvor de var påvirket av sin

respektive allergi og at det kan ha hatt en påvirkning på enkelte resultater. Samtidig er andelen FP som er allergiske i hver gruppe ikke signifikant forskjellig, og derfor er det sannsynlig at eventuelle påvirkninger på resultatene vil ha blitt utjevnet.

5.8 Styrker og begrensninger

Det kan være en begrensning at antall treningstimer per uke var selvrapportert og ikke objektivt målt. Idrettsutøvere på høyt nasjonalt nivå er likevel en gruppe som har god kjennskap til hvor mye de trener sammenlignet med den øvrige befolkningen.

Idrettsutøverne både planlegger treningen og fører som regel treningsdagbok og er derfor opplyste og bevisste på nettopp dette. Ytterligere informasjon om treningen som intensitet og type trening ble derimot ikke innhentet. Det kan være en begrensning i form av at det ikke er kartlagt hva slags trening som er gjennomført siste periode før testingen da det tidligere er vist at hard fysisk utholdenhetstrening i gitte omgivelser er mest skadelig (Bougault et al., 2009).

En styrke ved studien er at alle testene ble gjennomgått og trent på av de fire testlederne i forkant, for å sikre at prosedyrene og instruksjonene ble så like som mulig. At testene ble gjennomført av forskjellige testledere, er likevel noe som kan begrense styrken til studien. Hvordan de respektive testlederne motiverer til test kan uansett variere og påvirke gjennomføringen til en viss grad.

En styrke ved studien er at luftveisinflammasjon ble målt direkte ved induisert sputum hvor tellingen av celler ble gjort av to observatører som var blindet for gruppetilhørighet. Det er også en styrke at alle målingene som ble gjort er objektive målinger gjennomført med bruk av anbefalt testutstyr og i tråd med gjeldende retningslinjer.

Den foreliggende studien er en tverrsnittstudie hvor man ikke kan vurdere forandringer i de ulike variablene. Samtidig er det heller ikke mulig å undersøke kausalitet mellom variablene ved denne type studiedesign.

6. Konklusjon

Oppsummert viser resultatene fra foreliggende studie at det ikke er signifikant forskjell i andelen ulike inflammatoriske celler fra lungene mellom langrennsløpere, svømmere og kontroller. Derfor beholdes H_0 og H_1 forkastes.

Det er en sterk korrelasjon mellom FE_{NO} og andelen eosinofile celler fra lungene. Mellom antall treningstimer per uke og andelen ulike inflammatoriske celler i lungene ble det ikke funnet noen sammenheng. Halve H_0 er sann og blir derfor beholdt, mens andre halvdel er usann og forkastes.

Referanser

- Anderson, S. D., Argyros, G. J., Magnussen, H., & Holzer, K. (2001). Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med*, 35(5), 344-347.
- Anderson, S. D., & Daviskas, E. (2000). The mechanism of exercise-induced asthma is. *J Allergy Clin Immunol*, 106(3), 453-459. doi: 10.1067/mai.2000.109822
- 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.
- Anderson, S. D., Fitch, K., Perry, C. P., Sue-Chu, M., Crapo, R., McKenzie, D., & Magnussen, H. (2003). Responses to bronchial challenge submitted for approval to use inhaled beta2-agonists before an event at the 2002 Winter Olympics. *J Allergy Clin Immunol*, 111(1), 45-50.
- ATS/ERS. (2005). Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*, 8, 912-930.
- Bacci, E., Cianchetti, S., Carnevali, S., Bartoli, M. L., Dente, F. L., Di Franco, A., . . . Paggiaro, P. L. (2002). Induced sputum is a reproducible method to assess airway inflammation in asthma. *Mediators Inflamm*, 11(5), 293-298. doi: 10.1080/09629350210000015692
- Barnes, P. J., & Belvisi, M. G. (1993). Nitric oxide and lung disease. *Thorax*, 48(10), 1034-1043.
- Bateman, E. D., Hurd, S. S., Barnes, P. J., Bousquet, J., Drazen, J. M., FitzGerald, M., . . . Zar, H. J. (2008). Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*, 31(1), 143-178. doi: 10.1183/09031936.00138707
- 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. *Br J Sports Med*, 42(4), 244-248; discussion 248-249. doi: 10.1136/bjism.2007.036335
- Bickerman, H. A., Sproul, E. E., & Barach, A. L. (1958). An aerosol method of producing bronchial secretions in human subjects: a clinical technic for the detection of lung cancer. *Dis Chest*, 33(4), 347-362.
- Bjermer, L., & Anderson, S. D. (2005). Bronchial hyperresponsiveness in athletes: mechanisms for development. In K. H. Carlsen, L. Delgado & S. Del Giacco (Eds.), *Diagnosis, Prevention and Treatment of Exercise-Related Asthma, Respiratory and Allergic Disorders in Sports* (Vol. 10). UK.
- 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., Profita, M., Bonanno, A., Paterno, A., . . . Bonsignore, G. (2003). Airway cells after swimming outdoors or in the sea in nonasthmatic athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 35(7), 1146-1152. doi: 10.1249/01.MSS.0000074581.08023.25
- Bougault, V., & Boulet, L. P. (2012). Is there a potential link between indoor chlorinated pool environment and airway remodeling/inflammation in swimmers? *Expert Rev Respir Med*, 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. *J Allergy Clin Immunol*, 129(2), 351-358, 358 e351. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.010
- 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 Suppl), 31S-37S. 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), 892-898. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.003
- 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. *Eur Respir J*, 33(4), 740-746. doi: 10.1183/09031936.00117708
- Bousquet, J., Mantzouranis, E., Cruz, A. A., Ait-Khaled, N., Baena-Cagnani, C. E., Bleecker, E. R., . . . Zuberbier, T. (2010). Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 126(5), 926-938. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019
- Carlsen, K. H. (2012). Hvorfor utvikler idrettsutøvere så ofte astma? *Allergi i praksis*, 2, 6-12.
- Carlsen, K. H., Anderson, S. D., Bjermer, L., Bonini, S., Brusasco, V., Canonica, W., . . . Clinical, I. (2008). Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy*, 63(4), 387-403. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01662.x
- Carlsen, K. H., Engh, G., Mork, M., & Schroder, E. (1998). Cold air inhalation and exercise-induced bronchoconstriction in relationship to metacholine bronchial responsiveness: different patterns in asthmatic children and children with other chronic lung diseases. *Respir Med*, 92(2), 308-315.

- Carlsen, K. H., Hem, E., & Stensrud, T. (2011). Asthma in adolescent athletes. *Br J Sports Med*, 45(16), 1266-1271. doi: 10.1136/bjsports-2011-090591
- Carlsen, K. H., Oseid, S., Odden, H., & Melbye, E. (1989). The response to heavy swimming exercise in children with and without bronchial asthma. In e. Morehouse CA (Ed.), *Children and exercise XIII* (pp. 351-360). Champaign, Illinois: Human Kinetics Publishers, Inc.
- Chimenti, L., Morici, G., Paterno, A., Bonanno, A., Siena, L., Licciardi, A., . . . Bonsignore, M. R. (2007). Endurance training damages small airway epithelium in mice. *Am J Respir Crit Care Med*, 175(5), 442-449. doi: 10.1164/rccm.200608-1086OC
- Chimenti, L., Morici, G., Paterno, A., Santagata, R., Bonanno, A., Profita, M., . . . Bonsignore, M. R. (2010). Bronchial epithelial damage after a half-marathon in nonasthmatic amateur runners. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 298(6), L857-862. doi: 10.1152/ajplung.00053.2010
- Davis, M. S., Lockard, A. J., Marlin, D. J., & Freed, A. N. (2002). Airway cooling and mucosal injury during cold weather exercise. *Equine Vet J Suppl*(34), 413-416.
- Davis, M. S., McKiernan, B., McCullough, S., Nelson, S., Jr., Mandsager, R. E., Willard, M., & Dorsey, K. (2002). Racing Alaskan sled dogs as a model of "ski asthma". *Am J Respir Crit Care Med*, 166(6), 878-882. doi: 10.1164/rccm.200112-142BC
- de Meer, G., van Amsterdam, J. G., Janssen, N. A., Meijer, E., Steerenberg, P. A., & Brunekreef, B. (2005). Exhaled nitric oxide predicts airway hyper-responsiveness to hypertonic saline in children that wheeze. *Allergy*, 60(12), 1499-1504. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00930.x
- Deal, E. C., Jr., McFadden, E. R., Jr., Ingram, R. H., Jr., Strauss, R. H., & Jaeger, J. J. (1979). Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 46(3), 467-475.
- Dweik, R. A., Boggs, P. B., Erzurum, S. C., Irvin, C. G., Leigh, M. W., Lundberg, J. O., . . . American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels for Clinical, A. (2011). An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*, 184(5), 602-615. doi: 10.1164/rccm.9120-11ST
- 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.
- Fanta, C. H. (2009). Asthma. *N Engl J Med*, 360(10), 1002-1014. doi: 10.1056/NEJMra0804579
- Fitch, K. D. (2012). An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes. *Br J Sports Med*, 46(6), 413-416. doi: 10.1136/bjsports-2011-090814

- Fitch, K. D., Sue-Chu, 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. *J Allergy Clin Immunol*, *122*(2), 254-260, 260 e251-257. doi: 10.1016/j.jaci.2008.07.003
- 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. (2003). *Lungesykdommer* (2 ed.). Oslo, Norway: Universitetsforlaget.
- Goldstein, M. F., Veza, B. A., Dunsky, E. H., Dvorin, D. J., Belecanech, G. A., & Haralabatos, I. C. (2001). Comparisons of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV(1) responses, and methacholine inhalation challenges in the evaluation of suspected asthma. *Chest*, *119*(4), 1001-1010.
- Guenette, J. A., & Sheel, A. W. (2007). Physiological consequences of a high work of breathing during heavy exercise in humans. *J Sci Med Sport*, *10*(6), 341-350. doi: 10.1016/j.jsams.2007.02.003
- Gupta, K. B., & Garg, S. (2006). Sputum induction - a useful tool in diagnosis of respiratory diseases. *Lung India*, 82-86.
- Hallstrand, T. S., & Henderson, W. R., Jr. (2009). Role of leukotrienes in exercise-induced bronchoconstriction. *Curr Allergy Asthma Rep*, *9*(1), 18-25.
- Hallstrand, T. S., Moody, M. W., Wurfel, M. M., Schwartz, L. B., Henderson, W. R., Jr., & 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
- Halvorsen, T., Røksund, O. D., & Skadberg, B. (2009). Lungefunksjonstesting. *Tidsskr Nor Laegeforen*.
- Heir, T. (1994). Longitudinal variations in bronchial responsiveness in cross-country skiers and control subjects. *Scandinavian journal of medicine and science in sports*, *4*(2), 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.
- Heir, T., & Oseid, S. (1994). Self-reported asthma and exercise-induced asthma symptoms in high-level competitive cross-country skiers. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, *4*, 128-133.
- Helenius, I., & Haahtela, T. (2000). Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *J Allergy Clin Immunol*, *106*(3), 444-452. doi: 10.1067/mai.2000.107749
- 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. *J Allergy Clin Immunol*, 109(6), 962-968.

- Helenius, I. J., Tikkanen, H. O., Sarna, S., & Haahtela, T. (1998). Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: atopy and sport event as risk factors. *J Allergy Clin Immunol*, 101(5), 646-652. doi: 10.1016/S0091-6749(98)70173-3
- Haahtela, T., Malmberg, P., & Moreira, A. (2008). Mechanisms of asthma in Olympic athletes--practical implications. *Allergy*, 63(6), 685-694. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01686.x
- Jones, R. S., Buston, M. H., & Wharton, M. J. (1962). The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma. *Br J Dis Chest*, 56, 78-86.
- 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. *Arch Dis Child*, 38, 539-545.
- Joos, G. F., O'Connor, B., Anderson, S. D., Chung, F., Cockcroft, D. W., Dahlen, B., . . . Force, E. R. S. T. (2003). Indirect airway challenges. *Eur Respir J*, 21(6), 1050-1068.
- Karjalainen, E. M., Laitinen, A., Sue-Chu, M., Altraja, A., Bjermer, L., & Laitinen, L. A. (2000). Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med*, 161(6), 2086-2091. doi: 10.1164/ajrccm.161.6.9907025
- Kharitonov, S. A., & Barnes, P. J. (2006). Exhaled biomarkers. *Chest*, 130(5), 1541-1546. doi: 10.1378/chest.130.5.1541
- Kharitonov, S. A., Yates, D., Robbins, R. A., Logan-Sinclair, R., Shinebourne, E. A., & Barnes, P. J. (1994). Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet*, 343(8890), 133-135.
- Kharitonov, S. A., Yates, D. H., & Barnes, P. J. (1996). Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 153(1), 454-457. doi: 10.1164/ajrccm.153.1.8542158
- Kippelen, P., & Anderson, S. D. (2012). Airway injury during high-level exercise. *Br J Sports Med*, 46(6), 385-390. doi: 10.1136/bjsports-2011-090819
- Koskela, H. O. (2007). Cold air-provoked respiratory symptoms: the mechanisms and management. *Int J Circumpolar Health*, 66(2), 91-100.
- Langdeau, J. B., & Boulet, L. P. (2001). Prevalence and mechanisms of development of asthma and airway hyperresponsiveness in athletes. *Sports Med*, 31(8), 601-616.

- Langdeau, J. B., Turcotte, H., Bowie, D. M., Jobin, J., Desgagne, P., & Boulet, L. P. (2000). Airway hyperresponsiveness in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med*, *161*(5), 1479-1484. doi: 10.1164/ajrccm.161.5.9909008
- Larson, J. L., Ridzon, R., & Hannan, M. M. (2001). Sputum induction versus fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, *163*(5), 1279-1280. doi: 10.1164/ajrccm.163.5.1635f
- Larsson, K., Ohlson, P., Larsson, L., Malmberg, P., Rydstrom, P. O., & Ulriksen, H. (1993). High prevalence of asthma in cross country skiers. *BMJ*, *307*(6915), 1326-1329.
- Larsson, K., Tornling, G., Gavhed, D., Muller-Suur, C., & Palmberg, L. (1998). Inhalation of cold air increases the number of inflammatory cells in the lungs in healthy subjects. *Eur Respir J*, *12*(4), 825-830.
- Lauer, T., Preik, M., Rassaf, T., Strauer, B. E., Deussen, A., Feelisch, M., & Kelm, M. (2001). Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *98*(22), 12814-12819. doi: 10.1073/pnas.221381098
- Lodrup Carlsen, K. C., Haland, 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
- Masoli, M., Fabian, D., Holt, S., & Beasley, R. (2004). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, *59*(5), 469-478. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x
- McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2007). *Exercise Physiology* (6 ed.). United States of America: Lippincott Williams & Wilkins.
- McFadden, E. R., Jr., & Pichurko, B. M. (1985). Intraairway thermal profiles during exercise and hyperventilation in normal man. *J Clin Invest*, *76*(3), 1007-1010. doi: 10.1172/JCI112052
- McFadden, E. R., Jr., Pichurko, B. M., Bowman, H. F., Ingenito, E., Burns, S., Dowling, N., & Solway, J. (1985). Thermal mapping of the airways in humans. *J Appl Physiol* (1985), *58*(2), 564-570.
- Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., . . . Force, A. E. T. (2005). Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, *26*(2), 319-338. doi: 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 Rev Respir Med*, *5*(1), 1-3. doi: 10.1586/ers.10.88
- Moreira, A., Delgado, L., Palmares, C., Lopes, C., Jacinto, T., Ryttila, P., . . . Haahtela, T. (2008). Competitive swimmers with allergic asthma show a mixed type of

- airway inflammation. *Eur Respir J*, 31(5), 1139-1141. doi: 10.1183/09031936.00175207
- Moreira, A., Palmares, C., Lopes, C., & Delgado, L. (2011). Airway vascular damage in elite swimmers. *Respir Med*, 105(11), 1761-1765. doi: 10.1016/j.rmed.2011.05.011
- Morici, G., Bonsignore, M. R., Zangla, D., Riccobono, L., Profita, M., Bonanno, A., . . . Bonsignore, G. (2004). Airway cell composition at rest and after an all-out test in competitive rowers. *Med Sci Sports Exerc*, 36(10), 1723-1729.
- Nadel, J. A., & Busse, W. W. (1998). Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 157(4 Pt 2), S130-138. doi: 10.1164/ajrccm.157.4.nhlb1-11
- Pavord, I. D., Pizzichini, M. M., Pizzichini, E., & Hargreave, F. E. (1997). The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax*, 52(6), 498-501.
- Pizzichini, E., Pizzichini, M. M., Efthimiadis, A., Evans, S., Morris, M. M., Squillace, D., . . . Hargreave, F. E. (1996). Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med*, 154(2 Pt 1), 308-317. doi: 10.1164/ajrccm.154.2.8756799
- Potts, J. (1996). Factors associated with respiratory problems in swimmers. *Sports Med*, 21(4), 256-261.
- 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. *Eur Respir J Suppl*, 16, 5-40.
- Rasmussen, F., Lambrechtsen, J., Siersted, H. C., Hansen, H. S., & Hansen, N. C. (1999). Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness to exercise in childhood and the development of asthma related symptoms in young adulthood: the Odense Schoolchild Study. *Thorax*, 54(7), 587-589.
- Reddel, H. K., Taylor, D. R., Bateman, E. D., Boulet, L. P., Boushey, H. A., Busse, W. W., . . . Exacerbations. (2009). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*, 180(1), 59-99. doi: 10.1164/rccm.200801-060ST
- Rundell, K. W., Anderson, S. D., Spiering, B. A., & Judelson, D. A. (2004). Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. *Chest*, 125(3), 909-915.
- Sand, O., Haug, E., Sjaastad, Ø. V., & Toverud, K. C. (2001). *Menneskets fysiologi*. Oslo: Gyldendal akademisk.

- Sciurba, F. C. (2004). Physiologic similarities and differences between COPD and asthma. *Chest*, *126*(2 Suppl), 117S-124S; discussion 159S-161S. doi: 10.1378/chest.126.2_suppl_1.117S
- Shelhamer, J. H., Levine, S. J., Wu, T., Jacoby, D. B., Kaliner, M. A., & Rennard, S. I. (1995). NIH conference. Airway inflammation. *Ann Intern Med*, *123*(4), 288-304.
- Slieker, M. G., & van der Ent, C. K. (2003). The diagnostic and screening capacities of peak expiratory flow measurements in the assessment of airway obstruction and bronchodilator response in children with asthma. *Monaldi Arch Chest Dis*, *59*(2), 155-159.
- Song, W. J., Kwon, J. W., Kim, E. J., Lee, S. M., Kim, S. H., Lee, S. Y., . . . Hong, S. J. (2015). Clinical application of exhaled nitric oxide measurements in a korean population. *Allergy Asthma Immunol Res*, *7*(1), 3-13. doi: 10.4168/aaair.2015.7.1.3
- Spanevello, A., Migliori, G. B., Sharara, A., Ballardini, L., Bridge, P., Pisati, P., . . . Ind, P. W. (1997). Induced sputum to assess airway inflammation: a study of reproducibility. *Clin Exp Allergy*, *27*(10), 1138-1144.
- Stadelmann, K., Stensrud, T., & Carlsen, K. H. (2011). Respiratory symptoms and bronchial responsiveness in competitive swimmers. *Med Sci Sports Exerc*, *43*(3), 375-381. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181f1c0b1
- Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. (1995). *Am J Respir Crit Care Med*, *152*(5 Pt 2), S77-121.
- Stensrud, T. (2012). Diagnostisering av astma hos idrettsutøvere. *Allergi i praksis*, *2*, 14-20.
- Stensrud, T., Berntsen, S., & Carlsen, K. H. (2006). Humidity influences exercise capacity in subjects with exercise-induced bronchoconstriction (EIB). *Respir Med*, *100*(9), 1633-1641. doi: 10.1016/j.rmed.2005.12.001
- Stensrud, T., Mykland, K. V., Gabrielsen, K., & Carlsen, K. H. (2007). Bronchial hyperresponsiveness in skiers: field test versus methacholine provocation? *Med Sci Sports Exerc*, *39*(10), 1681-1686. doi: 10.1249/mss.0b013e31813738ac
- Sue-Chu, M. (2012). Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure. *Br J Sports Med*, *46*(6), 397-401. doi: 10.1136/bjsports-2011-090822
- Sue-Chu, M., Brannan, J. D., Anderson, S. D., Chew, N., & Bjermer, L. (2010). Airway hyperresponsiveness to methacholine, adenosine 5-monophosphate, mannitol, eucapnic voluntary hyperpnoea and field exercise challenge in elite cross-country skiers. *Br J Sports Med*, *44*(11), 827-832. doi: 10.1136/bjism.2009.071043

- Sue-Chu, M., Henriksen, A. H., & Bjermer, L. (1999). Non-invasive evaluation of lower airway inflammation in hyper-responsive elite cross-country skiers and asthmatics. *Respir Med*, *93*(10), 719-725.
- Sue-Chu, M., Karjalainen, E. M., Altraja, A., Laitinen, A., Laitinen, L. A., Naess, A. B., . . . Bjermer, L. (1998). Lymphoid aggregates in endobronchial biopsies from young elite cross-country skiers. *Am J Respir Crit Care Med*, *158*(2), 597-601. doi: 10.1164/ajrccm.158.2.9711012
- Sue-Chu, M., Larsson, L., Moen, T., Rennard, S. I., & Bjermer, L. (1999). Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage findings in cross-country skiers with and without "ski asthma". *Eur Respir J*, *13*(3), 626-632.
- Tossa, P., Paris, C., Zmirou-Navier, D., Demange, V., Acouetey, D. S., Michaely, J. P., & Bohadana, A. (2010). Increase in exhaled nitric oxide is associated with bronchial hyperresponsiveness among apprentices. *Am J Respir Crit Care Med*, *182*(6), 738-744. doi: 10.1164/rccm.200903-0415OC
- Vijverberg, S. J., Koenderman, L., Koster, E. S., van der Ent, C. K., Raaijmakers, J. A., & Maitland-van der Zee, A. H. (2011). Biomarkers of therapy responsiveness in asthma: pitfalls and promises. *Clin Exp Allergy*, *41*(5), 615-629. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03694.x
- Voutilainen, M., Malmberg, L. P., Vasankari, T., & Haahtela, T. (2013). Exhaled nitric oxide indicates poorly athlete's asthma. *Clin Respir J*, *7*(4), 347-353. doi: 10.1111/crj.12014
- Walford, H. H., & Doherty, T. A. (2014). Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy*, *7*, 53-65. doi: 10.2147/JAA.S39119
- West, J. B. (2008). *Respiratory Physiology* (8 ed.). United States of America: Lippincott Williams & Wilkins.
- WHO. (2014). Asthma: Definition. Retrieved 07.11.2014, 2014, from <http://www.who.int/respiratory/asthma/definition/en/>
- 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. *Med Sci Sports Exerc*, *32*(4), 732-737.
- WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. (2013). 64. Retrieved 21.05.2015, 2015, from <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
- Waalkens, H. J., Merkus, P. J., van Essen-Zandvliet, E. E., Brand, P. L., Gerritsen, J., Duiverman, E. J., . . . Quanjer, P. H. (1993). Assessment of bronchodilator response in children with asthma. Dutch CNSLD Study Group. *Eur Respir J*, *6*(5), 645-651.

6.1

Vedlegg

Godkjenning fra Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK), s. 59

Spørreskjema, modifisert Aqua2008, s. 61

Informasjonsskriv til forsøkspersoner, s. 66

Informert samtykke, s. 71

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

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Kai-Håkon Carlsen
Oslo Universitetssykehus

2013/167 Er toppidrett skadelig for luftvegene?

Forskningsansvarlig: Oslo Universitetssykehus
Prosjektleder: Kai-Håkon Carlsen

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

Prosjektomtale

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

Vurdering

Komiteen har ingen innvendinger til designet i studien.

Forskningsbiobank

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

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

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

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

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

Informasjonsskriv og samtykkeerklæring

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

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

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

Ut fra dette setter komiteen følgende vilkår for prosjektet:

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

Vedtak

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

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

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

Komiteens avgjørelse var enstemmig.

Sluttmelding og søknad om prosjektendring

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

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

Klageadgang

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

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

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

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

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

Med vennlig hilsen

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

Tor Even Svanes
seniorrådgiver



Patient ID
 -

Centre ID

Modified AQUA₂₀₀₈
Questionnaire for assessment of asthma, allergy and other
respiratory disorders for athletes participating in the Summer
Olympic Games in Beijing August 2008

Country

Date of birth (Day Month Year)

. .

Age (years):

Gender: Male Female

Weight (kg):

Height (cm):

Type of sport

 Club

Sports Association

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

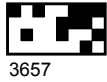
1b. Which other kind of sport did you practice? _____

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



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

20.b.. 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



3657

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



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

Bakgrunn og hensikt

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

Du blir forespurt om å delta fordi du er:

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

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

Hva innebærer studien?

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

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

Mulige fordeler og ulemper

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

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

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

Frivillig deltakelse

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

Prosjektadministrasjon

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

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

Kontaktpersoner:

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

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

Kapittel A: Utdypende forklaring for hva studien innebærer

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

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

Undersøkelsene:

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

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

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

Oversikt over testdagene:

<p>Dag 1. Ca 2 timer</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ekshalert NO 2. Lungefunksjon 3. Allergitest 4. Intervju med spørreskjema 5. Pupillometri og 4 sek. sykkeltest 6. Blodprøve 7. Kondensat fra utpust (EBC) 8. Metakolin inhalasjonstest 	<p>Min. 24 timer</p>	<p>Dag 2. Ca 1.5 timer</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spyttkortisol og urinprøve (tas hjemme og medbringes) 2. Ekshalert NO 3. Pupillometri og 4 sek. sykkeltest 4. Lungefunksjon 5. Lungesvolum, diffusjonskapasitet 6. Indusert sputum (Prøve av slim hostet opp fra lungene)
--	-----------------------------	---

Hva som gjøres:

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

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

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

Kapittel B: Personvern, biobank, økonomi og forsikring

Personvern og frivillig deltakelse

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

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

Sikkerhet

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

Etikk og biobank

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

Videre behandling av forsøksresultatene

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

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

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

Økonomi

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

Forsikring

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

Informasjon om utfallet av studien

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

Samtykke

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

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

Forsøkspersonens navn: _____

Jeg nåes på telefon (dagtid): _____

Epostadresse: _____

Dato: _____ Underskrift: _____
**

For foresatte dersom forsøkspersonen er under 18 år:

Foresatte skriver under i tillegg til forsøkspersonen.

Dato: _____ Underskrift foresatte: _____

