

Ekshalert Temperatur

Sammenhengen mellom temperatur i ekshalert luft og lungefunksjon, ekshalert nitrogen oksid og provokasjonstesting med metakolin og eukapnisk voluntær hyperventilasjon



Prosjektoppgave

Det Medisinske Fakultet

Universitetet i Oslo

Andrea Bjarvin

INNHALDSFORTEGNELSE

INNHALDSFORTEGNELSE	- 1 -
RESYMÉ (ABSTRACT)	- 2 -
INNLEDNING	- 3 -
MATERIALE OG METODE	- 6 -
PASIENTER.....	- 6 -
EKSHALERT TEMPERATUR	- 6 -
EKSHALERT NITROGEN OKSID	- 7 -
LUNGEFUNKSJONSTESTING	- 7 -
METACHOLINE PROVOKASJONSTEST	- 7 -
EUKAPNISK VOLUNTÆR HYPERVENTILASJON	- 7 -
PRIKKTEST	- 8 -
SPØRRESKJEMA.....	- 8 -
STATISTISK ANALYSE.....	- 8 -
RESULTATER	- 10 -
EKSHALERT TEMPERATUR OG PROVOKASJONSTESTER.....	- 10 -
EKSHALERT TEMPERATUR OG EKSHALERT NITROGEN OKSID.....	- 10 -
EKSHALERT TEMPERATUR OG LUNGEFUNKSJONSTESTER	- 11 -
DISKUSJON	- 12 -
LITTERATURHENVISNING	- 14 -
VEDLEGG	- 16 -
VEDLEGG 1: TABELLER.....	- 16 -
VEDLEGG 2: FIGURER.....	- 19 -

RESYMÉ (ABSTRACT)

Background. Asthma is an inflammatory disease, and previous studies have shown that exhaled breath temperature is elevated in asthmatic subjects and that it is correlated with markers of disease; exhaled nitric oxide (FeNO) and percentage of eosinophils in sputum.

Objective. The aim of the present study is to further explore the relationship between airway inflammation and exhaled breath temperature, by investigating how provocation testing (metacholine and eucapnic voluntary hyperventilation (EVH)) influences exhaled breath temperature and whether a correlation between exhaled breath temperature and FeNO or lung function parameters exists.

Method. 28 elite athletes underwent lung function measurements, FeNO measurements, metacholine provocation test, EVH testing, measurements of exhaled breath temperature and skin prick testing, and answered a questionnaire for assessment of allergy and asthma in athletes.

Results. The exhaled breath temperature increased significantly after the metacholine provocation test, but not after the EVH test. There was a significant positive correlation between exhaled breath temperature and PEF, FEV1 and FEF50.

Conclusion. The results from this study show a positive correlation between exhaled breath temperature and lung function measurements (PEF, FEV1 and FEF50), but further investigations are needed to confirm this relationship. The hypothesis that the exhaled breath temperature would increase as a result of the provocation testing was confirmed by the metacholine test but not by the EVH test.

INNLEDNING

Astma er en kronisk lungesykdom som fører til episoder med reversibel luftveisobstruksjon. Disse episodene arter seg med tetthet i brystet, tung pust, hoste og hørbare fremmedlyder ved stetoskopi. Pasienter med astma har en underliggende inflammasjon i luftveiene, som øker bronkiens reaktivitet og dermed gir lettere bronkospasmer som respons på ulike triggerfaktorer (1). Disse triggerfaktorene kan være luftveisinfeksjoner der særlig virus dominerer, allergisk eksposisjon, forhold i klimaet som kald eller fuktig luft og vind, fysisk aktivitet, luftveisirritanter som røyk, eksos og parfymmer, graviditeter og andre hormonelle forhold, medikamenter, ulike tilsetningsstoffer i mat, stress og psykiske belastninger. (2)

Astma er en av de vanligste kroniske sykdommene i verden. Sykdomsfrekvensen er økende, og det er estimert at 5-9 % av voksne i Norge og 20 % av barn i Oslo har sykdommen. (2;3)

Man skiller gjerne mellom en atopisk og en ikke-atopisk form for astma. Dette er trolig et kunstig skille, da mange pasienter har elementer av begge typer. (1)

Den allergiske formen for astma preges av type 1 allergi. Det er foreslått at det er en forrykning av balansen mellom CD4⁺ T-hjelper-celler i retning av T_H2 celler. (1) Hygiene hypotesen tilskriver denne endringen for få gjennomgåtte infeksjoner i barneårene, slik at færre T_H2 celler omdannes til T_H1 celler som er nødvendige i bekjempelsen av virale og bakterielle infeksjoner. (4) Som en respons på luftveisallergener produserer T_H2 cellene hos astmatikere interleukin 4 (IL-4) og interleukin 5 (IL-5) som fører til produksjon av immunoglobulinet IgE hos B-celler, vekst av mastceller og vekst og aktivering av eosinofile granulocytter. IgE festes til Fc-reseptorer på mastcellens overflate, og mastcellen sensibiliseres. Ved binding av samme allergen ved en senere anledning, kryssbindes IgE og fører til at mastcellen frigjør betennelsesmediatorer som leukotrien C₄, D₄ og E₄, histamin, prostaglandin D₂ og plateaktiverende faktor. Dette resulterer i akutt økt karpermeabilitet med påfølgende ødem, slimproduksjon og bronkokonstruksjon. I tillegg frigjøres acetylkolin fra motoriske nerver og gir kontraksjon av de glatte muskelcellene i luftveiene. Cytokiner frigjøres også av mastcellene, dette tiltrekker andre leukocytter, særlig eosinofile granulocytter. Kjemokiner som eotaksin, produseres av bronkialepitelet i tillegg. De eosinofile granulocytterne vil frigjøre ulike betennelsesmediatorer: "major basic protein" og eosinofilt kation protein som virker direkte toksisk på bronkialslimhinnen, eosinofil peroksidase som fører til vevsskade og dermed oksidativt stress, leukotriener særlig C₄ som bidrar til bronkokonstruksjonen. Inflammasjonen har således et eosinofilt preg. Senfase-reaksjonen av inflammasjonen varer i 12-24 timer. (1)

Ved den ikke-atopiske formen for astma har pasientene ikke den allergiske disposisjonen; det sjelden at andre familiemedlemmer har astma, IgE nivåene er normale og pasienten har sjelden noen allergier. Patogenesen er noe uklar, men en teori er at virusinfeksjoner senker terskelen for at subepiteliale vagale reseptorer skal reagere på ulike irritanter. I tillegg er det mulig at luftveisirritanter og forurensning kan bidra til kronisk inflammasjon og bronkial hyperreaktivitet. Inflammasjonen i bronkialslimhinnen domineres av nøytrofile granulocytter, i motsetning til allergisk astma hvor inflammasjonen har et eosinofilt preg. (1)

Inflammasjon manifesterer seg ved fem kardinal tegn; calor (varme), dolor (smerte), tumor (hevelse), rubor (rødme) og functio laesa (nedsatt funksjon). (5) I obduksjoner foretatt på

pasienter som har dødd av astma har man funnet ødem og betennelsesceller, sekret og hypertrofi av kjertelceller og glatt muskulatur i bronkiene, altså en hevelse. (2) I tillegg har det ved undersøkelse med bronkoskop blitt funnet både rødme og hevelse i luftveiene hos pasienter med astma. (6)

I tidligere studier har det vært spekulert på og undersøkt om også varme kan benyttes som en parameter på inflammatorisk aktivitet i bronkiene ved astma, målt som temperatur i utåndingsluft, heretter kalt ekshalert temperatur. Noen studier har målt ekshalert temperatur som platåverdi mot slutten av ekspiriet (6-8) mens andre har fokusert på grad av temperaturstigning i ekspiriet (7;9;10).

En positiv korrelasjon mellom platåverdien for ekshalert temperatur og ekshalert nitrogen oksid (FeNO) hos allergisk astmatiske barn ble funnet i en studie. (6) En annen studie viste ingen forskjell mellom platåverdien for ekshalert temperatur mellom astmatikere og friske, men derimot at grad av temperaturstigning i ekspiriet ($\Delta e^{\circ}T$) var signifikant høyere hos astmatikere sammenlignet med friske, og det var en positiv korrelasjon mellom FeNO og $\Delta e^{\circ}T$ hos astmatikere. (7) Dette forklares med at det er økt blodgjennomstrømning i bronkiene ved astma, trolig grunnet den økte karpermeabiliteten som et resultat av inflammasjonen. (9) Videre har enda en studie funnet korrelasjon mellom FeNO og platåverdier for ekshalert temperatur, signifikant høyere platåverdier for ekshalert temperatur hos pasienter med astma enn hos friske og positiv korrelasjon mellom platåverdier for ekshalert temperatur og andelen eosinofile granulocytter (EOS %) i sputum (8).

Metakolin er et syntetisk stoff som binder seg til acetylcholinreseptor M3, og gir en kontraksjon av glatt muskulatur i bronkier, og dermed obstruksjon av luftveiene. Inhalasjon av metakolin gir hos alle, både friske og pasienter med astma, en bronkokonstriksjon, men mindre doser skal til for å få utløst denne reaksjon hos pasienter med astma sammenlignet med friske. Metakolin provokasjonstesten brukes derfor som et direkte mål på bronkial hyperreaktivitet. (11)

Eukapnisk voluntær hyperventilasjon (EVH) er en provokasjonstest som indirekte måler bronkial reaktivitet. Denne manøveren gir økt væsketap under ventilasjonen og derav økt osmolaritet i den ekstra-cellulære væsken i bronkialslimhinnen. Denne dehydreringen frigjør transmittorer og mediatorer. Disse gir kontraksjon av glatt muskulatur, vasodilatasjon og sekresjon av slim som til sammen obstruerer luftveiene. (12)

Man kan tenke seg at ekshalert temperatur øker etter både metakolin og EVH testen. Denne hypotesen vil bli testet ut i denne studien.

Ekshalert FeNO er en markør på luftveisinflammasjon, særlig ved allergisk astma. (13) Ekshalert temperatur er derfor forventet å stige med økende verdier av FeNO. Forholdet mellom ekshalert temperatur og FeNO er tidligere undersøkt i flere studier. (6-9) Denne studien vil undersøke dette forholdet videre.

Andre parametre som brukes i astmadiagnostikken og monitorering av sykdomsaktivitet er lungefunksjonsmålene toppstrøms hastighet ("peak expiratory flow" (PEF)), ekspiratorisk volum i løpet av det første sekundet av en forsert ekspirasjon (FEV1), forsert ekspiratorisk flow når halvparten av forsert vitalkapasitet er pustet ut (FEF50), forsert vitalkapasitet (FVC) og ekspiratorisk volum i løpet av det første sekundet av en forsert ekspirasjon i forhold til forsert

vitalkapasitet (FEV1/FVC). (14) Tidligere studier har ikke undersøkt sammenhengen mellom lungefunksjonsparameterne og ekshalert temperatur. Reduserte lungefunksjonsparametere gjenspeiler den underliggende luftveisobstruksjonen, som ved astma skyldes inflammasjon. Det er derfor mulig at ekshalert temperatur øker med fallende lungefunksjon.

Hensikten med denne studien er å undersøke sammenhengen mellom ekshalert temperatur og provokasjonstesting med metakolin og eukapnisk voluntær hyperventilasjon og med lungefunksjon, samt å utforske forholdet mellom ekshalert temperatur og nitrogen oksid videre.

MATERIALE OG METODE

PASIENTER

Totalt deltok 28 personer i studien: 24 svømmere, 1 langrennsløper, 3 fotballspillere. Det var 19 menn og 9 kvinner, i alderen 15-32 år, med gjennomsnittsalder 18,9 år. Alle forsøkspersonene konkurrerer på nasjonalt og/eller internasjonalt nivå, og trener minimum 4 timer daglig.

Tre av deltagerne i studien har fra tidligere legediagnostisert astma, tre har allergi og fire hadde diagnostisert både allergi og astma i forkant. Ti av forsøkspersonene brukte medikamenter mot astma og/eller allergi.

Tjuen av testpersonene brukte kosttilskudd (vitaminer, aminosyrer eller kreatin). En person røyker 5-20 sigaretter daglig og snuser.

Medikamenter mot astma og/eller allergi ble seponert midlertidig i forkant av testingen; korttidsvirkende β -2-agonister til inhalasjon 8 timer før, langtidsvirkende β -2-agonister til inhalasjon, teofyllinpreparater og leukotrien reseptor antagonister 72 timer før, antihistaminer 7 dager før, per orale glukokortikoider måneden før og inhalerte steroider ble ikke brukt samme dag.

Demografiske data for deltagerne er vist i tabell 1 og tabell 2.

Denne studien er gjennomført i henhold til Helsinki-deklarasjonen og ble godkjent av den regionale medisinske etiske komité og datatilsynet. Alle testdeltagerne fikk skriftlig og muntlig informasjon om hensikten med studien og hva slags undersøkelser som skulle utføres. Informert samtykke ble innhentet før start.

EKSHALERT TEMPERATUR

Ekshalert temperatur ble målt som platåverdien mot slutten av ekspiriet, ved hjelp av X-halo® termometer produsert av Philips Electronics for Del Medica (Milano, Italia). Testpersonen satt behagelig og gjennomførte testen innendørs i temperatur 19-24 °C etter minst 5 minutter hvile, før eller minst en time etter måltid. Han/hun inhalerte gjennom nesen og ekshalerte gjennom munnstykket slik at luften kom ned i beholderen, hvor et kjerneelement ble oppvarmet. Slike sykluser med inspirasjon og ekspirasjoner ble gjort inntil temperaturen stabiliserte seg. Dette tok som regel 3-4 minutter. Temperaturen ble deretter lest av med to desimaler. Prosedyren er gjennomført som beskrevet i instruksjonsbrosjyren til produsenten. (15)



Fig. 1. X-halo termometer (15)

EKSHALERT NITROGEN OKSID

Ekshalert nitrogen oksid (FeNO) ble målt med EcoMedics Exhalyzer[®] CLD 88sp medDENOX. Testpersonen inhalerte dypt gjennom munnstykket for at den inhalerte luften skulle være fri for FeNO. Deretter ekshalerte han/hun med konstant luftstrøm på 50 ml min⁻¹ i 10 sekunder, mot 5 cm H₂O luftveismotstand. Tre akseptable målinger ble registrert per person, og gjennomsnittet av de tre målingene er benyttet. Testen ble gjennomført i henhold til anbefalinger utarbeidet av American Thoracic Society (ATS) under en ATS-workshop. (13)

LUNGEFUNKSJONSTESTING

Lungefunksjonen ble målt med Masterscreen Pneumo Jaeger[®] spirometer. En flow-volum kurve ble registrert under maksimal ekspirasjon etterfulgt av inspirasjon. Forsert vital kapasitet (FVC), forsert ekspiratorisk volum i løpet av et sekund (FEV₁), forsert ekspiratorisk flow ved 50 % av vital kapasitet (FEF₅₀) og toppstrømhastighet (PEF) ble målt. (16)

METACHOLINE PROVOKASJONSTEST

Metakolin provokasjonstesten ble utført med forstøver fra Aerosol Provocation System Jäger[®]. Lungefunksjonsmålinger (FVC, FEV₁, FEF₅₀ og PEF) ble utført før og etter inhalasjon av forstøvet saltvann (0,9 %), og målingene etter inhalasjon av forstøvet saltvann ble brukt som utgangsverdi. Første dose metakolin gitt var 0.51 µmol (0.1 mg), og deretter ble doblende doser gitt, inntil et fall i FEV₁ på 20 % i forhold til utgangsverdien. Lungefunksjonen ble målt et minutt etter hver inhalerte dose. Den maksimale kumulative dose metakolin gitt var 24.48 µmol (4.8 mg). Etter provokasjonstesten ble forsøkspersonen gitt salbutamol-inhalasjon (0.1 mg/ml×10 kg kroppsvekt⁻¹) for å reversere luftveisobstruksjonen. En positiv test ble definert som PD_{20 metakolin} ≤ 2 µmol (0.4 mg) i henhold til IOC-MC. Testen ble gjennomført i henhold til gjeldende retningslinjer fra American Thoracic Society. (17)

EUKAPNISK VOLUNTÆR HYPERVENTILASJON

Ailos astmatest[®] ble brukt for å gjøre eukapnisk voluntær hyperventilasjon. Forsøkspersonene pustet inn en gass bestående av 5 % karbondioksid tilsatt romluft, ved hjelp av Hans Rudolf ventiler. De pustet 85 % av maksimal voluntær ventilasjon i 6 minutter. Luften som pustes ut ble samlet opp i en Douglas bag, som ble analysert hvert 30. sekund, første gang etter et halvt minutt. Analyse av baggene ble gjort ved hjelp av Flow Transducer ("Ventilation measuring system", modell K-520) for å måle ventilasjonen. Lungefunksjonen ble målt før og 1, 3, 5, 10 og 15 minutter etter avsluttet provokasjon. En reduksjon i FEV₁ på 10 % eller mer etter provokasjonen sammenlignet med før regnes som en positiv test. Testen er gjennomført som beskrevet av Anderson, men med større vekt på gjennomført ventilasjon på 85 % av MVV, i stedet for 30 ganger verdien av FEV₁. (12)

PRIKKTEST

Prikktesten ble utført på huden på underarmen med allergenekstrakter fra ALK (Soluprick, ALK). Det ble testet for 7 luftveisallergener (hund, katt, bjørk, timotei, burot, cladosporium herbarum, dermatophagoides pteronyssinus) og 3 matvareallergener (reke, kumelk og egg). En positiv kontroll med histamin, en negativ kontroll med fysiologisk saltvann (0,9 % NaCl) og hvert allergen ble applisert på hver arm. Størrelsen på kvadelen ble målt som gjennomsnittet av største og ortogonalt midtre diameter. En positiv prikktest er definert som en kvadel på minst 3 mm i diameter på minst et allergen. Testen ble gjennomført i henhold til de europeiske retningslinjene. (18)

SPØRRESKJEMA

Forsøkspersonene fylte ut spørreskjema for kartlegging av astma, allergi og andre lungesykdommer hos idrettsutøvere: Modified AQUA 2008 ("Questionnaire for assessment of asthma, allergy and other respiratory disorders for athletes participating in Summer Olympic Games in Beijing August 2008.") (19)

STATISTISK ANALYSE

Demografiske data er oppgitt som gjennomsnitt (standardavvik), samt minimums- og maksimumsverdi, med mindre noe annet er beskrevet.

For å sammenligne gjennomsnittsverdien for ekshalert temperatur i hele testgruppen før og etter metakolin provokasjonstesten og før og etter EVH testen, ble en parret T-test brukt. Testpersonene ble delt inn i fire klasser (PD20-grupper) basert på kumulative dose metakolin som ga et fall i FEV1 på 20 %. En enveis ANOVA test ble brukt for å sammenligne ekshalert temperatur mellom de ulike PD20-gruppene for metakolin. Korrelasjonen mellom ekshalert temperatur og dose-respons kurven for metakolin ble undersøkt ved Pearsons korrelasjonsanalyse.

Korrelasjonen mellom ekshalert temperatur og FeNO ble undersøkt for hele testgruppen og for de allergisk sensibiliserte ved Pearsons korrelasjonsanalyse. Ekshalert temperatur hos de med allergisk sensibilisering sammenlignet med de uten allergisk sensibilisering ble undersøkt ved en to-gruppe T-test.

Korrelasjonen mellom ekshalert temperatur og lungefunksjonsparameterne PEF, FEV1, FEF50, FVC og FEV1/FVC ble undersøkt ved Pearsons korrelasjonsanalyse.

Verdien for ekshalert temperatur brukt til korrelasjonsanalysene er utgangsverdiene før EVH testen hos de som gjennomførte temperaturmåling i tilknytning til den, og utgangsverdiene før metakolin testen for de som ikke gjennomførte temperaturmåling før EVH testen. Hos forsøkspersoner der temperaturmåling ble gjennomført før både EVH og metakolin provokasjonstesten, ble platåverdien for temperatur i utåndingsluft før EVH valgt.

P-verdier ≤ 0.05 regnes som signifikante.

Utvalgsstørrelsen for dette prosjektet ble beregnet for sammenligning av EVH test og metakolin bronkial provokasjon. Undersøkelse av ekshalert temperatur var en tilleggsundersøkelse til denne studien. (20) Utvalgsstørrelse for primærstudien ble beregnet til minimum 20 personer for å oppnå teststyrke 80 % med signifikansnivå 5 %.

PASW versjon 18.0 fra SPSS (Statistical Package for Social Sciences) ble brukt i de statistiske analysene.

Figurene er generert i PASW versjon 18.0 og GraphPad Prism versjon 5.0d.

RESULTATER

EKSHALERT TEMPERATUR OG PROVOKASJONSTESTER

Metakolin Provokasjonstest

Ekshalert temperatur var signifikant høyere etter metakolin testen (verdier oppgitt som gjennomsnitt (95 % CI))(34.32 (33.78 , 34.86) °C) sammenlignet med før (33.63 (32.96 , 34.30)°C). $p < 0.001$. Figur 2 og tabell 3.

EVH provokasjonstest

Det var ikke signifikant økning i ekshalert temperatur etter gjennomført EVH test (verdier oppgitt som gjennomsnitt (95 % CI)) (33.93 (33.47 , 34.40)°C) sammenlignet med før (33.78 (33.31 , 34.25 °C)). $p = 0.50$. Figur 3 og tabell 3.

Temperatur og PD20 gruppe

Testpersonene ble delt inn i fire klasser basert på kumulative dose metakolin som ga et fall i FEV1 på 20 %: $< 2 \mu\text{mol}$, $2\text{-}3.99 \mu\text{mol}$, $4\text{-}7.99 \mu\text{mol}$ og $\geq 8 \mu\text{mol}$. Det var ikke signifikant forskjell i ekshalert temperatur mellom noen av PD20 klassene. $p = 0.84\text{-}0.99$, totale p verdi = 0.93. Figur 4 og tabell 4.

Dose-Respons Kurve for Metakolin

Det var ikke en signifikant korrelasjon mellom dose-respons kurven for metakolin og ekshalert temperatur, $r = 0.22$ ($p = 0.31$). Tabell 5.

EKSHALERT TEMPERATUR OG EKSHALERT NITROGEN OKSID

Det var ikke signifikant, men negativ korrelasjon mellom FeNO og ekshalert, målt i hele testgruppen, $r = -0.16$ ($p = 0.48$). Tabell 6.

Det var ikke signifikant, men negativ korrelasjon mellom FeNO og ekshalert temperatur målt hos allergisk sensibiliserte, $r = -0.53$ ($p = 0.11$). Tabell 6.

Det var ikke signifikant forskjell mellom ekshalert temperatur for de med allergisk sensibilisering (33.89 (1.12)) sammenlignet med de uten allergisk sensibilisering (33.70 (0.77)), $p = 0.634$. Tabell 7.

EKSHALERT TEMPERATUR OG LUNGEFUNKSJONSTESTER

PEF

Det var en signifikant positiv korrelasjon mellom PEF og ekshalert temperatur, $r = 0.46$ ($p = 0.03$). Figur 5 og tabell 8.

FEV1

Det var en signifikant positiv korrelasjon mellom FEV1 og ekshalert temperatur, $r = 0.54$ ($p = 0.009$). Figur 6 og tabell 8.

FEF50

Det var en signifikant positiv korrelasjon mellom FEF50 og ekshalert temperatur, $r = 0.49$ ($p = 0.02$). Figur 7 og tabell 8.

FVC

Det var en signifikant positiv korrelasjon mellom FVC og ekshalert temperatur, $r = 0.46$ ($p = 0.03$). Figur 8 og tabell 8.

FEV1/FVC

Det var en ikke-signifikant positiv korrelasjon mellom FEV1/FVC og ekshalert temperatur, $r = 0.28$ ($p = 0.21$). Figur 9 og tabell 8.

DISKUSJON

I denne studien ble det funnet at ekshalert temperatur var signifikant høyere etter metakolin provokasjonstesten (34.32 °C) sammenlignet med før (33.63 °C), $p < 0.001$. Dette var som forventet ettersom metakolin er et stoff som gir konstriksjon av bronkiene. Det var derimot ikke signifikant økning i ekshalert temperatur etter EVH testen (33.93 °C) sammenlignet med før (33.78 °C), $p = 0.50$. Metakolin provokasjonstesten er mer sensitiv for å fange opp bronkial hyperreaktivitet enn EVH testen, som er en indirekte provokasjonstest. EVH testen blitt anbefalt for å kartlegge bronkial hyperreaktivitet hos idrettsutøvere. (20) En studie har vist at mekanismen ved EVH testen gjenspeiler astmautvikling hos idrettsutøvere med kraftig ventilasjon. (21)

Det var en ikke-signifikant korrelasjon mellom dose-respons kurven for metakolin og ekshalert temperatur ($r = 0.22$, $p = 0.21$). Ved inndeling av forsøkspersonene i grupper etter kumulativ dose metakolin som ga et fall i FEV1 på 20 %, var det ingen signifikant forskjell i ekshalert temperatur mellom gruppene ($p = 0.93$). Metakolin provokasjonstesten er et direkte mål på bronkial hyperreaktivitet, som igjen skyldes underliggende luftveisinflammasjon. En skulle derfor forvente at ekshalert temperatur skulle være høyere jo lavere dose metakolin som skulle til for å få et fall i FEV1 på 20 %.

Videre ble det funnet en positiv signifikant korrelasjon mellom ekshalert temperatur og lungefunksjonsparametrene PEF ($r = 0.46$, $p = 0.03$), FEV1 ($r = 0.52$, $p = 0.009$), FEF50 ($r = 0.49$, $p = 0.02$) og FVC ($r = 0.46$ og $p = 0.03$), men ikke for FEV1/FVC ($r = 0.28$, $p = 0.21$). Tidligere studier har vist at ekshalert temperatur er høyere hos astmatikere enn hos friske, og forskjellen tilskrives inflammasjon i luftveiene. Lungefunksjonsparameterne sier noe om graden av luftveisobstruksjon dersom de er nedsatte, og dette skyldes igjen en inflammasjon i luftveiene. Man skulle da forvente en negativ korrelasjon, altså at jo dårligere lungefunksjon, jo høyere ekshalert temperatur. Denne studien går i motsatt retning; økende lungefunksjon med økende ekshalert temperatur. En mulig forklaring på hvorfor korrelasjonen ikke var som forventet, kan være at personene i forsøket er idrettsutøvere uten luftveisobstruksjon i testsituasjonen. De hadde lungefunksjon over 100 % av forventet verdi. Ved normale eller høye lungefunksjonsverdier sier lungefunksjonstestene noe om lungevolum. Det kan være at større lunger avgir mer varme, og i så fall kan det forklare hvorfor temperaturen økte ved høye lungefunksjonsverdier. Videre undersøkelser bør gjennomføres for å oppnå en sikrere konklusjon vedrørende sammenhengen mellom lungefunksjon og ekshalert temperatur.

Ekshalert temperatur falt med økende FeNO, undersøkt i hele testgruppen, men korrelasjonen var ikke signifikant. ($p = 0.48$). Svømmere og langrennsløpere har en annen type luftveisinflammasjon som skyldes nedkjøling og dehydrering av bronkial slimhinnen, som gir infiltrasjon av både nøytrofile og eosinofile granulocytter. I tillegg er det mulig at en avstøtning av epitelceller også skjer. (22) Da 24 av deltagerne i studien var svømmere og 1 var langrennsløper, ble det også undersøkt om det er noen sammenhengen mellom FeNO og ekshalert temperatur hos de allergisk sensitiviserte, her definert som deltagere med minst en positiv prikktest for de testede luftveisallergener. Det var heller ikke her signifikant korrelasjon mellom FeNO og ekshalert temperatur ($p = 0.11$). Kun 10 av deltagerne i gruppen var allergisk sensibiliserte hvilket er et lite antall forsøkspersoner, med for lav statistisk styrke til å oppnå statistisk signifikans. Dersom flere deltagere med allergisk sensibilisering hadde blitt inkludert,

er det mulig at korrelasjonen mellom FeNO og ekshalert temperatur ville blitt signifikant. Resultatene vedrørende ekshalert temperatur og FeNO bekrefter altså ikke funn fra tidligere studier som har vist en positiv korrelasjon mellom FeNO i og temperatur i utåndingsluft. (6) I tillegg ble ekshalert temperatur hos de med allergisk sensibilisering sammenlignet med de uten allergisk sensibilisering, som viste ingen forskjell ($p = 0.634$)

Metodene som ble brukt til å måle lungefunksjonen, prikktestingen, provokasjonstestene og målingen av FeNO er gjennomført etter gjeldende retningslinjer. (12;13;16-18) Likevel er det ved alle måleapparater feilkilder som kan gi opphav til målefeil. Måling av temperatur i utåndingsluft er her gjort med et relativt nytt apparat som ikke er utprøvd i samme grad som de andre målemetodene, og videre testing av dette apparatets pålitelighet bør gjøres for å sammenligne den avleste temperaturen med temperaturen i bronkiene. I tillegg til målefeil ved selve apparatet vil temperaturen i utåndingsluft trolig være avhengig av kroppstemperatur og lufttemperaturen. Ideelt bør temperaturen i bronkiene måles under bronkoskopi for å fastslå sammenhengen mellom ekshalert temperatur og lungefunksjon eller FeNO. Måling av lungefunksjon med spirometri er avhengig av et godt samarbeid med forsøkspersonen for å få en optimal forsert ekspirasjon og hindre lekkasje av luft. FEV1 avhenger av elastisk tilbakefjæringskraft og luftveismotstand og er uavhengig av anstrengelse, og er derfor i stor grad reproducerbar. FVC og PEF er derimot avhengig av anstrengelse og er mindre reproducerbare enn FEV1. (23)

I denne studien ble 28 personer undersøkt totalt. Alle var idrettsutøvere og både astmatikere/allergikere og friske ble testet. I senere studier bør flere personer inkluderes. I tillegg bør man gjøre studier der man kun undersøker astmatikere, da måling temperatur i utåndingsluft i følge produsenten primært er tenkt å brukes til monitorering av behandlingsrespons og ikke diagnostikk.

Produsenten av apparatet for måling av temperatur i utåndingsluft, foreslår på sine nettsider at apparatet kan brukes i monitorering av sykdomsaktivitet og medisinerings av pasienter med astma, ved at temperaturen øker ved økt luftveisinflammasjon (15). Videre studier av sammenhengen mellom ekshalert temperatur og lungefunksjonsmålinger, samt studier som viser bedring av sykdomskontroll ved måling av temperatur i utåndingsluft bør gjøres før apparatet kan anbefales i klinisk bruk.

LITTERATURHENVISNING

Reference List

- (1) Kumar V, Abbas AK, Fausto N. The Lung. Robbins and Cotran Pathology Basis of Disease. 8 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010. p. 688-92.
- (2) Giæver P. Astma. Lungesykdommer. 2 ed. Oslo: Universitetsforlaget; 2008. p. 56-72.
- (3) Lodrup Carlsen KC, Haland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Pettersen M, Granum B, et al. Asthma in every fifth child in Oslo, Norway: a 10-year follow up of a birth cohort study. *Allergy* 2006 Apr;61(4):454-60.
- (4) Boon NA, Colledge NR, Walker BR. Respiratory Disease. Davidson's Principles & Practice of Medicine. 20 ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2006. p. 670-8.
- (5) Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Acute and Chronic Inflammation. Robbins Basic Pathology. 8 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007. p. 32.
- (6) Piacentini GL, Bodini A, Zerman L, Costella S, Zanolla L, Peroni DG, et al. Relationship between exhaled air temperature and exhaled nitric oxide in childhood asthma. *Eur Respir J* 2002 Jul;20(1):108-11.
- (7) Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Faster rise of exhaled breath temperature in asthma: a novel marker of airway inflammation? *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jan 15;165(2):181-4.
- (8) Piacentini GL, Peroni D, Crestani E, Zardini F, Bodini A, Costella S, et al. Exhaled air temperature in asthma: methods and relationship with markers of disease. *Clin Exp Allergy* 2007 Mar;37(3):415-9.
- (9) Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Correlation of exhaled breath temperature with bronchial blood flow in asthma. *Respir Res* 2005;6:15.
- (10) Pifferi M, Ragazzo V, Previti A, Pioggia G, Ferro M, Macchia P, et al. Exhaled air temperature in asthmatic children: a mathematical evaluation. *Pediatr Allergy Immunol* 2009 Mar;20(2):164-71.
- (11) Skadberg BT, Røksund OD, Halvorsen T. Provokasjonstest med metakolin, pd20. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2009 [cited 2010 Jan 18]; Available from: URL: <http://www.legeforeningen.no/id/110342.0>
- (12) Anderson SD, Argyros GJ, Magnussen H, Holzer K. Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 2001 Oct;35(5):344-7.

- (13) Silkoff PE, Erzurum SC, Lundberg JO, George SC, Marczin N, Hunt JF, et al. ATS workshop proceedings: exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate. *Proc Am Thorac Soc* 2006 Apr;3(2):131-45.
- (14) Halvorsen T, Røksund OD, Skadberg BT. Lungefunksjonstesting (2009). *Tidsskr Nor Laegeforen* 2009 [cited 2010 Jan 18]; Available from: URL: <http://www.legeforeningen.no/id/110340.0>
- (15) X-Halo Breath Thermometer for Asthmatics. Quick start guide. *Del Medica* 2010 [cited 2010 Jan 22]; Available from: URL: <http://www.x-halo.com>
- (16) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005 Aug;26(2):319-38.
- (17) Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Jan;161(1):309-29.
- (18) Dreborg S, Frew A. Position paper: Allergen standardization and skin tests. *The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 1993;48(14 Suppl):48-82.
- (19) Bonini M, Braido F, Baiardini I, Del GS, Gramiccioni C, Manara M, et al. AQUA: Allergy Questionnaire for Athletes. Development and validation. *Med Sci Sports Exerc* 2009 May;41(5):1034-41.
- (20) Stadelmann K, Stensrud T, Carlsen KH. Respiratory symptoms and bronchial responsiveness in competitive swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 2011 Mar;43(3):375-81.
- (21) Carlsen KH. The breathless adolescent asthmatic athlete. *Eur Respir J*. In press 2011.
- (22) Bougault V, Turmel J, St-Laurent J, Bertrand M, Boulet LP. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes. *Eur Respir J* 2009 Apr;33(4):740-6.
- (23) Giæver P. *Klinisk Respirasjonsfysiologi. Lungesykdommer*. 2 ed. Oslo: Universitetsforlaget; 2008. p. 24-41.

VEDLEGG

VEDLEGG 1: TABELLER

Tabell 1. Demografiske data over forsøkspersonene i studien, oppgitt som gjennomsnitt (standardavvik) hvis ikke annet er anført.

VARIABEL	VERDI
Alder (år) (min , max)	18.9 (15 , 32)
Kjønn (M/K)	19/9
Høyde (cm)	179.1 (7.8)
Vekt (kg)	71.3 (9.9)
FEV1 (L)	4.52 (0.84)
FVC (L)	5.67 (0.99)
FEF50 (L)	4.76 (1.27)
FeNO (ppb)	19.82 (11.59)

Tabell 2. Demografiske data over forsøkspersonene i studien, fordelt på kjønn og totalt, oppgitt som gjennomsnitt (standardavvik) og min , max

VARIABEL	KVINNER		MENN		TOTALT	
	Gj.snitt (standard-avvik)	Min , max	Gj.snitt (standard-avvik)	Min , max	Gj.snitt (standard-avvik)	Min , max
Alder (år)	18.22	15 , 25	19.21	15 , 32	18.29	15 , 32
Høyde (cm)	171.11 (1.29)	163 , 175	182.89 (1.39)	170 , 194	179.11 (7.75)	163 , 194
Vekt (kg)	63.00 (1.80)	54 , 73	75.21 (2.11)	55 , 87	71.29 (9.93)	54 , 87
FEV1 (L)	3.95 (0.08)	3.64 , 4.29	4.81 (0.21)	3.46 , 6.55	4.52 (0.84)	3.46 , 6.55
FVC (L)	4.91 (0.50)	4.38 , 5.64	6.04 (0.97)	4.25 , 7.38	5.67 (0.99)	4.25 , 7.38
FEF 50 (L)	4.21 (0.67)	3.17 , 5.09	5.03 (1.41)	2.52 , 7.77	4.76 (1.27)	2.52 , 7.77
FeNO (ppb)	14.23 (3.88)	6.20 , 44.10	22.46 (2.50)	10.60 , 52.50	19.82 (11.59)	6.20 , 52.50

Tabell 3. Endring i ekshalert temperatur etter provokasjonstesting. Temperaturverdier er vist som gjennomsnitt (95 % konfidensintervall).

PROVOKASJONS-TEST	TEMP. FØR (°C)	TEMP. ETTER (°C)	TEMP. DIFF.	P-VERDI	TOLKNING
Metacholine	33.63 (32.96 , 34.30)	34.32 (33.78 , 34.86)	0.70 (0.43 , 0.97)	< 0.001	Signifikant økning i temperatur
EVH	33.78 (33.31 , 34.25)	33.93 (33.47 , 34.40)	0.16 (-0.32 , 0.64)	0.50	Ikke signifikant økning i temperatur

Tabell 4. Ekshalert temperatur for de ulike PD20 klassene. Temperaturverdier er vist som gjennomsnitt (95 % konfidensintervall).

PD20-KLASSE	TEMPERATUR (°C)	SAMMENLIGNING	P-VERDI	TOLKNING
≥ 8	34.45 (33.18-35.72)	4-7.99 2-3.99 < 2	0.99 0.84 0.99	Ikke signifikant forskjell mellom gruppene
4-7,99	33.95 (31.23-36.67)	≥ 8 2-3.99 < 2	0.99 0.99 0.99	Ikke signifikant forskjell mellom gruppene
2-3,99	33.46 (32.62-34.30)	≥ 8 4-7.99 < 2	0.84 0.99 0.99	Ikke signifikant forskjell mellom gruppene
< 2	33.75 (33.06-34.45)	≥ 8 4-7.99 2-3.99	0.99 0.99 0.99	Ikke signifikant forskjell mellom gruppene

Tabell 5. Korrelasjon mellom ekshalert temperatur og dose-respons kurven for metakolin.

PARAMETER	KORRELASJONS-KOFFISIENT	P-VERDI	TOLKNING
Dose-respons kurven for metakolin	0.22	0.31	Ikke signifikant korrelasjon

Tabell 6. Korrelasjon mellom ekshalert temperatur og FeNO.

SYKDOMSPARAMETER	KORRELASJONS-KOFFISIENT	P-VERDI	TOLKNING
FeNO (i hele gruppen)	- 0.16	0.48	Ikke signifikant korrelasjon
FeNO (hos de med allergisk sensitivisering)	- 0.53	0.11	Ikke signifikant korrelasjon

Tabell 7. Forskjell i ekshalert temperatur mellom de med og de uten allergisk sensibilisering. Temperaturverdier er vist som gjennomsnitt (95 % konfidensintervall).

TEMP. ALLERGISK SENS. (°C)	TEMP. IKKE-ALLERGISK SENS. (°C)	TEMP. DIFF.	P-VERDI	TOLKNING
33.89 (33.09 , 34.69)	33.70 (33.23 , 34.16)	0.19 (-1.01 , 0.62)	0.634	Ikke signifikant økning i temperatur

Tabell 8. Korrelasjon mellom ekshalert temperatur og lungefunksjonstester.

LUNGEFUNKSJONSPARAMETER	KORRELASJONS-KOFFISIENT	P-VERDI	TOLKNING
PEF	0.46	0.03	Signifikant korrelasjon
FEV1	0.54	0.009	Signifikant korrelasjon
FEF50	0.49	0.02	Signifikant korrelasjon
FVC	0.46	0.03	Signifikant korrelasjon
FEV1/FVC	0.28	0.21	Ikke signifikant korrelasjon

VEDLEGG 2: FIGURER

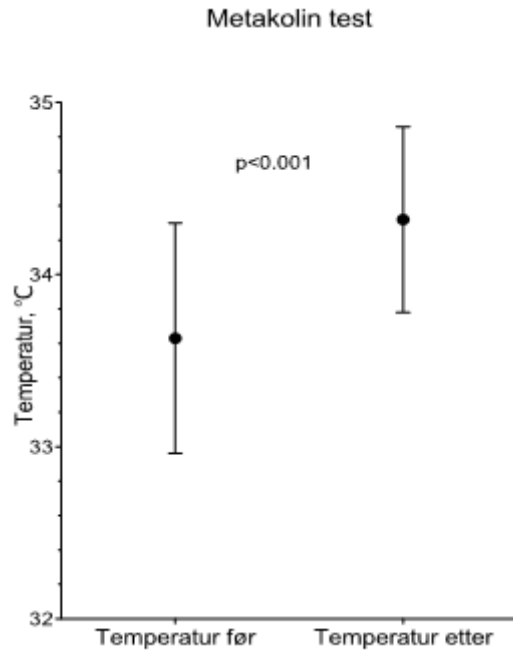


Fig 2. Ekshalert temperatur før og etter metakolin provokasjonstest, vist som gjennomsnitt og 95 % konfidensintervall.

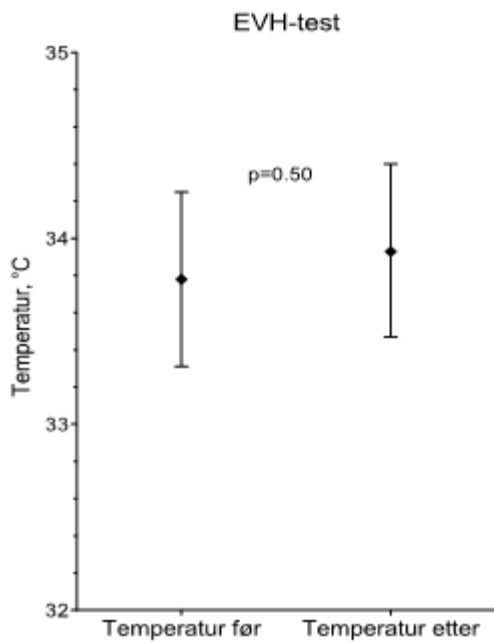


Fig 3. Ekshalert temperatur før og etter EVH testen, vist som gjennomsnitt og 95 % konfidensintervall.

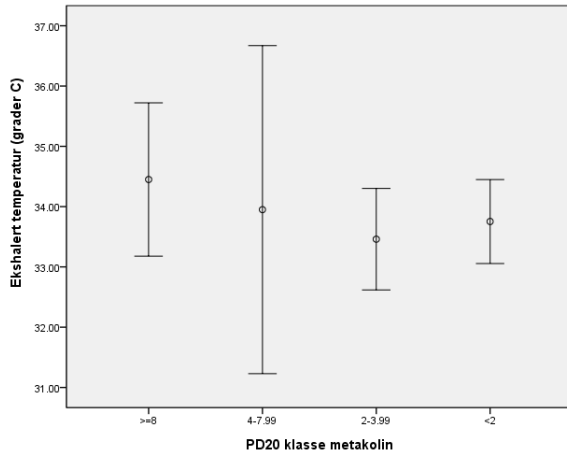


Fig. 4. Diagram som viser ekshalert temperatur som gjennomsnitt og 95 % konfidensintervall.

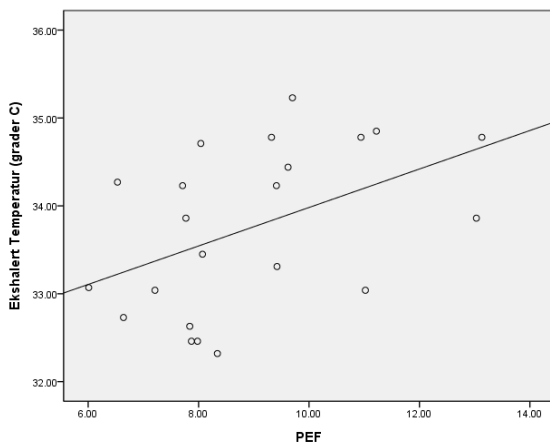


Fig. 5. Spredningsdiagram og regresjonslinje for korrelasjon mellom PEF og ekshalert temperatur..

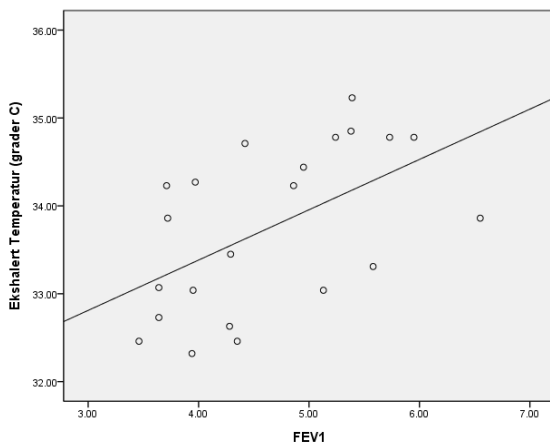


Fig. 6. Spredningsdiagram og regresjonslinje for korrelasjon mellom FEV1 og ekshalert temperatur.

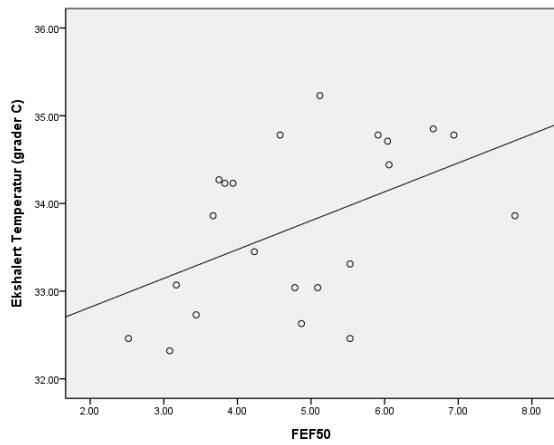


Fig. 7. Spredningsdiagram og regresjonslinje for korrelasjon mellom FEV50 og ekshalert temperatur

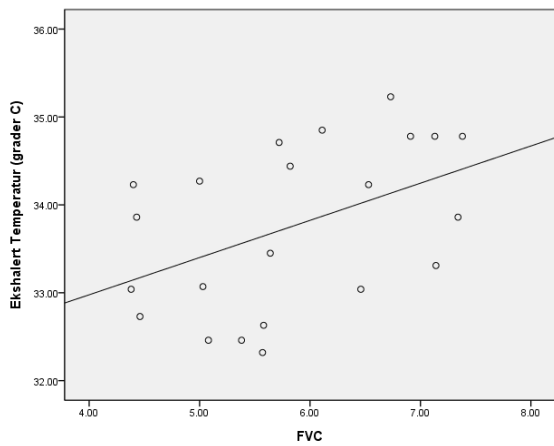


Fig. 8. Spredningsdiagram og regresjonslinje for korrelasjon mellom FVC og ekshalert temperatur.

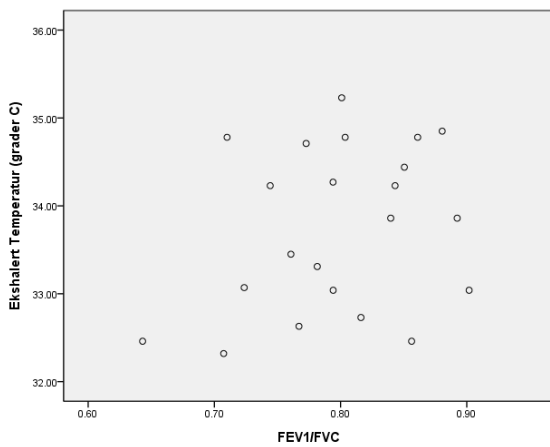


Fig. 9. Spredningsdiagram for korrelasjon mellom FEV1/FVC og ekshalert temperatur.