

# **ANSTRENGELSESLØST ASTMA HOS BARN OG UNGDOM**

## **En oversiktsartikkel**

**Skrevet av:  
Henrik Østigård  
Medisinstudent, kull H07**

**VEILEDER: Kai-Håkon Carlsen**



**PROFESJONSSTUDIE MEDISIN**  
Ved universitetet i Oslo  
Høst 2012

## **Abstract:**

**This review concerns the challenge of growing prevalence of exercise-induced asthma (EIA) in physically active children and adolescents. The article will encompass both mechanisms for developing exercise-induced asthma and bronchoconstriction in children and young athletes and how to manage these symptoms, as well as the epidemiology, diagnosis and treatment.**

**EIA occurs in up to 70-80% percent of asthmatics and 8,6% of Norwegian 10-year-olds in the general population.**

**The severity of the disease is thought to correspond to the exercise load and the level of ventilation during exercise, which in turn will cause increased heat and water loss through ventilation and add on to bronchial constriction. The daily increased ventilation rate in athletes is thought to lead in to increased epithelial damage of the airways and thus increased airway mucosal inflammation. Sports activity in areas with cold/dry air, chlorine compounds in swimming facilities or high particulate matter in ice-rinks, will all lead to higher incidence of bronchoconstriction and increase the asthmatic symptoms, because of the environmental exposure.**

**Symptoms include coughing, wheezing, chest tightness and shortness of breath, during and in the end of an exercise or few minutes after. The diagnosis is confirmed with positive standardized exercise tests.**

**Thus, asthma management and control is important for children and adolescents to be able to participate in daily physical activities, to increase cardiovascular fitness and to enjoy the benefits of an active lifestyle. This has been shown to improve quality of life and personal wellbeing. Both nonpharmacologic therapy and pharmacologic therapy in combination is essential to achieve the goal of getting all children with EIA to participate on the same level in physical activities as others, as well as taking environmental exposures to consideration. The asthmatic youth should follow the same guidelines for medical treatment as ordinary asthmatic patients.**

**Keywords: Asthma, Exercise-induced asthma, Exercise-induced bronchoconstriction, bronchialhyperresponsiveness, children, adolescence, mechanisms, treatment, management, quality of life, physical activity.**

# Innholdsfortegnelse:

## Innholdsfortegnelse

<b>Abstract:</b> .....	<b>2</b>
<b>Innholdsfortegnelse:</b> .....	<b>3</b>
<b>Innroduksjon:</b> .....	<b>4</b>
Hva er EIA? .....	4
Historisk perspektiv .....	5
<b>Metoden jeg har brukt</b> .....	<b>5</b>
<b>Resultater:</b> .....	<b>7</b>
Epidemiologi .....	7
Mekanismer for utvikling av EIA .....	8
Mekanismer for utvikling av EIA hos idrettsutøvere: .....	9
Miljøeksponering .....	11
Luftveiseksponering i idretter: .....	13
Diagnostisering: .....	17
Differensialdiagnoser: .....	18
Betydningen av fysisk aktivitet: .....	18
Forebygging og behandling: .....	20
Farmakologisk behandling .....	21
<b>Avslutning/konklusjon:</b> .....	<b>23</b>
<b>Kildeliste</b> .....	<b>24</b>

## Inntroduksjon:

Stadig flere barn utvikler luftveisproblemer i dagliglivets aktiviteter, hver femte norske 10-åring har en form for barneastma, og forekomsten av anstrengelsesutløst astma øker med deltagelse i sterkt fysisk anstrengende utholdenhetsaktiviteter (1) Barn som ikke deltar i varierte fysiske aktiviteter grunnet sine nedre luftveisplager, føler en nedsatt livskvalitet da de føler seg utelatt og ikke strekker til, og oftere har større fravær fra skolen.(2) Spesielt utsatt er barn som deltar i idretter som i tillegg har varierende form for miljøeksponering, eksempler på slike er den kalde luften i utendørs vinteraktiviteter, den høye verdien av irritanter i svømmehaller og den høye forekomsten av svevestøv og partikler i innendørs ishaller og langs store trafikkerte veier. Allikevel har variert fysisk aktivitet blitt vist å være viktig for utviklingen og vekst hos barn. (3) Ved tidlig intervensjon og oppstart av adekvat astmabehandling (inhalasjonssteroider), har studier også vist at både barn og unge kan kontrollere sin astmadiagnose og delta i aktiviteter på lik linje som jevnaldrende lungefriske barn. (4) Basaran et al viste ved å dele 62 barn i alderen mellom 8 og 12 år med mild til moderat astma i en aktiv treningsgruppe og en kontrollgruppe, at deltagelse i 8 ukers basketballtrening ga en signifikant økning av livskvalitet hos barna i denne gruppen. (5) Dette til tross for at de ikke klarte å vise endring i lungefunksjonen i de to gruppene.

Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å se på hvilken kunnskap som finnes om opphopningen av anstrengelsesutløst astma hos barn og ungdom og hvilken eksponering de står ovenfor ved deltagelse i varierte idretter. Artikkelen vil både gi en oversikt over mekanismene bak utviklingen av anstrengelses utløst astma og mekanismene for utviklingen hos idrettstrenende unge og toppidrettsutøvere. Jeg valgte å rette søkelyset mot idretter med høy forekomst som langrenn, ishall-idretter og svømming, der forskning har vist den største forekomsten av anstrengelsesutløst astma og bronkial hyperreaktivitet, samt da dette er populære idretter blant norske barn. Artikkelen vil også gå inn på betydningen av fysisk aktivitet hos barn og unge, samt hva som kan gjøres i fremtiden for å bedre forholdene slik at også barn med astma kan være fysisk aktive på linje med andre. Hovedformålet med oppgaven er å danne en oversikt over sykdommen og dens utvikling, som kan brukes til opplæring av både foreldre, trenere og de rammede barna selv, slik at barn med anstrengelsesutløst respiratoriske plager kan delta på lik linje som andre, både psykisk og fysisk.

## Hva er EIA?

Anstrengelsesutløst astma (EIA) er en vanlig tilstand som er hyppig hos både barn og unge. EIA er definert som redusert lungefunksjon og symptomer på astma etter fysisk anstrengelse, mens anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon (EIB) er derfinert som et fall i forsert ekspiratorisk volum første sekund (FEV1) på minimum 10% etter en standardisert anstrengelsestest. Bronkial hyperreaktivitet (BHR) måles ved standardiserte tester som måler dette direkte, se side 17.(6) Symptomer ved EIA består av hoste med eller uten hvesing, samt tetthet i brystet eller brystmerter og kortpustethet etter eller mot slutten av fysisk aktivitet. (7) Plagene ved anstrengelsesutløst astma oppstår vanligvis etter 5-15 minutter etter endt trening og varer oftest fra noen minutter og inntil en time. Ofte reverserer plagene spontant, men kan også reverseres med bronkodilaterende medikamenter. Med andre ord skulle det være enkelt å oppdage hvem som har anstrengelsesutløst astma. Allikevel kan anstrengelsesutløst astma ofte bli funnet hos barn som ikke deltar i aktiviteter, da de er redde for å fremprovosere luftveissymptomer og heller ikke oppsøker lege (8). Anstrengelsesutløst

bronkokonstriksjon(EIB) blir ofte i litteraturen brukt med tilsvarende betydning som EIA, men som definisjonsmessig viser til grad av redusert lungefunksjon målt før og etter en standardiserte anstrengelsestest. (6) Det er også beskrevet at forsert ekspiratorisk volum etter et halvt sekund kan brukes til å finne EIB hos unge førskolebarn på 3-6 år. (9)

### Historisk perspektiv

Det har vært vel kjent i nærmere 2000 år at trening kan føre til fortetning av luftveiene og kortpustethet (201), men det er først de siste tiårene man har funnet direkte årsakssammenhengen. For nøyaktig 50 år siden kom den aller første vitenskapelige artikkelen på anstrengelsesrelatert astma av Jones og hans forskningsgruppe. (10) Jones viste hvordan en treningsøkt på 5-10 min kunne gi disponerte et fall i forsert ekspiratorisk volum første sekund (FEV1), samt viste de effekt av premedikasjon før trening for å motvirke anfall. Allikevel var det først i 1989 at anstrengelsesastma ble tatt opp som et spesifikt problem blant topptreneede idrettsutøvere. Den gang var det høyt trenede svømmende 12-15 åringer som ble undersøkt før og etter en 3000 meter provokasjonstest. Det ble vist at den økte graden i bronkial hyperreaktivitet korrelerer til hvor hard fysisk aktivitet som blir utført, og over hvor lang tid hos både astmatikere og friske kontroller. (202)

Den første artikkelen om økt forekomst av astma og bronkial hyperreaktivitet hos fysisk aktive langrennsutøvere kom i 1993, den gang vist blant svenske idrettsutøvere. (11) I 1998 ble det senere funnet funn i bronkiale biopsier hos unge skigymnaster som viste inflammatoriske forandringer som kom gjennom en vintersesong med trening og konkurranse. (12) Det har de siste 20 årene blitt jobbet for å få en felles forståelse for både virkningsmekanismer og utbredelse av anstrengelsesutløst astma og behandlingmessige retningslinjer.

### Metoden jeg har brukt

Anstrengelsesutløst astma, anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon og bronkial hyperaktivitet er temaer som er blitt undersøkt og skrevet mye om de senere år. Jeg har benyttet søkemotoren i Pub Med, medisinske artikler, og har benyttet søkeord eller "MeSH-ord" som er standardiserte søkeord som brukes som emneord for medisinske artikler på engelsk. Følgende søkeord ble brukt i systematiske søk i Pub Med databasen.

- *"exercise-induced asthma"*
- *"exercise-induced bronchoconstriction"*
- *asthma*
- *bronchial responsiveness*
- *physical activity*

Disse ble flettet sammen med andre MeSH ord som: *athletes, sports, children, adolescents, cold weather, air pollution, chlor hypothesis, "ski asthma", quality of life, fitness, management, mechanisms og diagnose.*

Artiklene som jeg har brukt i min oppgave er et resultat av usystematisk søk i Pub Med med mine spesifikke søkeord. Jeg har i tillegg brukt referanselister i enkeltartiklene jeg har lest, samt følge opp funn i Pub Meds "related citations".

Jeg har valgt å rette søkelyset i førsteomgang for artikler om ungdom og barn, men har også brukt artikler om voksne da dette har vært hensiktsmessig i forhold til forståelsen av utbredelse og forståelsen av mekanismer og utfordringer hos de aktivt trenende idrettsutøverne. Dette for å forklare hvilke problemer fysisk aktive unge kan stå ovenfor ved eksponering for hard utholdenhetstrening over tid. Ekskludering av artikler har blitt gjort som følge av at en del artikler handlet i første omgang om astma som kronisk diagnose, og jeg har brukt artikler som har rettet seg mot anstrengelsesastma, anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon og bronkial hyperreaktivitet i forbindelse med fysisk aktivitet. Jeg har i tillegg fortrinnsvis holdt meg til vinter-, ishall-, og svømmeidretter, da dette har vært av min største interesse. Jeg har videre ekskludert artikler som omhandlet diagnoser som ikke var av interesse for min hensikt med oppgaven. Min veileder, Kai-Håkon Carlsen har gitt meg hjelp til å finne respekterte artikkelforfattere som har betydd mye for forståelsen og for utviklingen av begrepene brukt til å forstå anstrengelsesastma. Navn som: *Andersson, SD. Rundell, K. Bougault, V. Bjermer, L. Sue-Chu, M. Moreira, A. McFadden jr. Godfrey sr. Kippelen, P. og Fitch, KD.* ble brukt i systematiske søk i Pub Med.

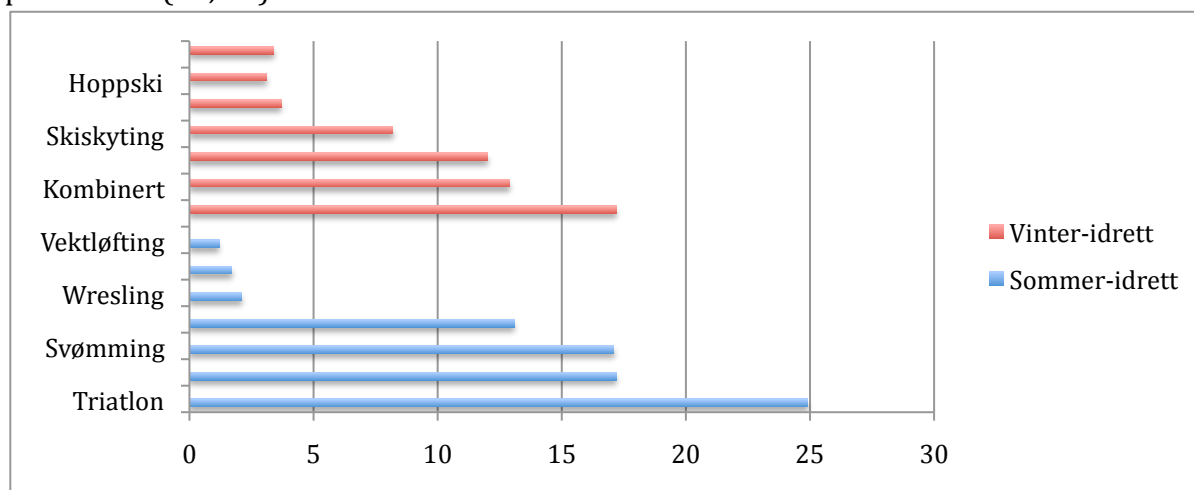
Jeg har brukt referanseprogrammet EndNote X5 ® for Mac, for å lage referanseliste i Vancouve-formatet i min oppgave.

## Resultater:

### Epidemiologi

Blant 10-åringene ble det i en stor barneundersøkelse i Norge funnet anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon hos 8,6% av barn flest, samt nesten 37% hos de som har kjent astma blant barn og ungdom. (1) Ut av 965 tolv år gamle walisiske barn uten tidligere diagnostisert astma, målte 7,7% av barna positivt ved bronkial hyperreaktivitet med en standardisert undersøkelse, der kriteriene for å ha hyperraktivitet var et FEV1 fall med 15% eller mer etter 6 min løp. (13) Haby et al fant en forekomst av EIB hos så mye som 19,6% av 802 skolebarn i alderen 8-11 år i Australia, også her med definisjonskriterium på FEV1 fall på minimum 15%. (14) I 1985 ble det estimert at anstrengelsesutløst astma var tilstede hos så mye som 70-80% av barn med astma som ikke har en velregulert behandling. (15) Bierman et al konkluderte imidlertid i en studie bestående av 292 barn i alderen 5-18 år, som besto av astmatikere, atopikere og friske kontroller, at det å ha historie på anstrengelsesutløste symptomer under aktivitet ikke alltid stemte overens med standardiserte anstrengelsestester. Hele 54% av astmatiske barn som mente de ikke var plaget av anstrengelsesutløst astma ved fysisk aktivitet, hadde et fall på FEV1 på minimum 15%. 22% av de astmatiske barna som mente de hadde EIA symptomer hadde ingen signifikant senkning av forsert ekspiratorisk volum første sekund etter endt treningsøkt. Forskningsgruppen fant også at 39% av de atopiske barna som ikke hadde kjent astma, og som ikke mente de hadde anstrengelsesutløst astma-symptomer, hadde et signifikant FEV1 fall på 15%, og dermed kunne ha nytte av astmabehandling ved aktivitet. Studien viser altså at spørreundersøkelse på anstrengelsesutløste symptomer fra nedre luftveier ikke er like potente som objektive tester (16)

Det er mange faktorer som påvirker forekomst av anstrengelsesastma. Tall fra de 5 foregående olympiaden, hvis en ser bort fra London OL2012, viser en kraftig opphopning av astma og anstrengelsesrelatert pustebesvær hos toppidrettsutøvere i utholdenhetsidretter. Hvorav langrenn, skøyter og kombinert kommer ut med høyest forekomst blant vinteridretter, i motsetning til hopp, bobslede. I sommeridrettene er det klart svømming og sykling som dominerer, sammen med triatlon og synkronsvømming. (17) Det er også beskrevet at så mye som 50% av elite langrennsutøvere og 50% av elite svømmere er plaget med nettopp det samme problemet. (18, 19)



Figur 1 etter diagram i artikkel til Fitch et al. (17) Tall er prosentandel av utøverne med bruk av astmamedikasjon.

Andre faktorer synes å være forekomst av arvelige faktorer blant førstegradsslektninger for nettopp astmasymptomer, og det er vist økt forekomst hos finske idrettsutøvere som samtidig har atopi og allergiske reaksjoner mot pollen. (20)

I en stor belgisk barneundersøkelse nylig utført, ble det etter en 6 minutters anstrengelsestest funnet EIB hos 8,5% av jentene, mens 6,4% hos gutter. I undersøkelser av vintertoppidrettsutøvere fra Nagano OL i 1998 fant man også her en signifikant høyere forekomst hos kvinnelige toppidrettsutøvere sammenlignet med menn. (18) Også barn og ungdom som ofte oppholdt seg ofte i svømmehall viste en økt forekomst av nedre luftveissymptomer som hoste, kortpustethet og økningen i forekomst økte med tiden som de oppholdt seg aktive i klorinert svømmebasseng. (21) En nylig publisert studie fra en norsk barne-cohort-studie viser i tillegg at målt bronkial hyperreaktivitet med en metakolin test ved 10 års alder, gir en signifikant, men moderat økt risiko for å få astma som 16 åring.(22)

### Mekanismer for utvikling av EIA

Normalt i hvile vil en gjennomsnittsmann ha en rolig respirasjonsfrekvens, og hos toppidrettsutøvere har dette ofte blitt målt til et minuttvolum på 8-12l/min. Personen vil puste gjennom nesen som bidrar til rensing for luftpartikler, oppvarming og væsketilførsel slik at luften som skal pustes ned i lungene holder kroppstemperatur og er nær 100% fuktet før den når nedre luftveier.(23) Ved anstrengelse og trening vil minuttvolumet hos trente idrettsutøvere komme opp i 300l/min ved maksimal fysisk trening. (203) Årsaken til den økte ventilasjonen henger sammen med oksygenbehovet til muskler samt den metabolske acidosen som skal kompenseres ved lengre treningsøkter. (23) Når respirasjonshastigheten øker og minuttvolumet øker forbi 35-40l/min, vil den nasale pustingene gå over til å puste gjennom munnen for å klare det økte volumet, og de varmende, fuktende og rensende effektene fra luft som pustes gjennom nesen minker. (24)

Heir, T et al fulgte 19 toppidrettstrente langrennsutøvere i alderen 19-21 år en sesong, og undersøkte dem med metakolin-provokasjonstester. Studien viste en økt andel bronkial hyperreaktivitet ved hard trening opp til 90% av maks puls, der over halvparten av de som fikk bronkial hyperreaktivitet kunne forklares ved denne harde treningen. Samtidig ble det påvist størst utslag, med lavest FEV1 mot slutten av den kaldeste perioden på året. (25) Kunne dette være grunnet større eksponering om vinteren? Eller var det rett og slett den kumulative tiden med hard trening som utgjorde forskjellen?

Det er satt opp to hovedteorier om årsaken til anstrengelsesutløst astma. Den første termiske hypotesen går ut på at forsert ventilert luft ikke lar seg oppvarme på samme måte som uten anstrengelse, og dette vil føre til økt varmetap i de bronkiale luftveiene. Reflektorisk vil de små bronkiale venylene konstringere for å motvirke ytterligere varmetap på grunn av den kalde inspirerte luften. Nedkjølingen er etterfulgt av en rask oppvarming etter trening, noe som fører til en reaktiv hyperemi på bronkiale mikrovaskulatur, med en økt dilatasjon, økt blodtilførsel og ødemdannelse i luftveiene. (26) Den kalde luften som nedkjøler luftveiene fører samtidig til en autonomisk nervestimulasjon som påvirker den glatte bronkialmuskulaturen gjennom stimulering av nervus vagus. I kaldt vær vil denne mekanismen være enda mer fremtredende, da den inspirerte luften er enda kjøligere, og luften inneholder mindre væske.(23, 27)



Vi har altså her to mekanismer, der den første virker rett på glatt muskulatur og konstrigerer gjennom vagus stimulasjon, mens den andre mekanismen er grunnet slimhinne ødem pga økt blodtilstrømning og hevelse etter endt trening og dermed en fysisk forsnevring av bronkiene. (28, 29)

Den andre teorien for utvikling av anstrengelsesastma bygger på at økt ventilasjon fører til utilstrekkelig fuktig av luften og en dehydrering av bronkiallumen. Hypotesen ble kalt den osmotisk hypotese fordi det er den osmotiske effekten av væsketap i luftveiene etter inntak av store volum av tørr luft under anstrengelse, som fører til utsivning av intracellulær væske. Dette vil med andre ord føre til en opphopning av ionekonsentrasjon intracellulært, som videre vil slippe ut mediatorer fra mastceller og andre epitelceller i luftveiene som igjen fører til kontraksjon av glatt muskulatur. (30)

Hovedsakelig er dette inflammatoriske mediatorer både lagrede histamin fra intracellulære lager samt nydannede eicosanoider. Denne prosessen sees både ved økt minuttventilasjon, men også spesielt ved inhalasjon av kald luft. Desto kalde luften som inhaleres er, desto mindre fuktighet har blitt målt i luften. Det er vist at luft som holder -10 grader celsius inneholder 3mg/l vann, mens luft ved 0 grader celsius inneholder 5mg/l vann, til sammenligning med 18mg/l væske ved +20 grader celsius. (31) Dette vil dermed eskalere denne prosessen og føre til raskere konstriksjon og den sannsynlige høye forekomsten av anstrengelsesutløst bronkialkonstriksjon vi ser i vinteridretter. (23)

### **Mekanismer for utvikling av EIA hos idrettsutøvere:**

Mens de to foregående teoriene, først beskrevet henholdsvis av Deal et al og Andersson, går ut på mekanismer som årsak til anstrengelsesutløst astma, har det de siste årene blitt spekulert i om det finnes en annen årsak til astma hos idrettsutøvere. Sue-Chu et al viste allerede før 2000-tallet at unge godt trene langrennsutøvere etter en vintersesong viste tegn på inflammasjon i luftveiene, uavhengig om de hadde astma diagnosen eller ikke, da det i en studie ble gjort bronkoskopier og biopsier av langrennsungdommer i Trondheim. (32) Det var imidlertid økt inflammasjon hos ungdommene som også hadde testet positivt for bronkial hyperreaktivitet ved metakolintest, og denne økte inflammasjonen ble sett i sammenheng med inspirasjon av kald, tørr luft ved høy anstrengelse over tid. Bougault et al utførte nylig en tilsvarende undersøkelse på kompetitive svømmere, som støtter opp om det Sue-Chu og hans medarbeidere fant på slutten av 90-tallet. (33) Den daglige treningen over tid, skapte altså astmasymptomer hos tidligere lungefriske svømmere.

Hunder som deltok i et 1100-mile langt utholdenhets-hundeslede løp i Alaska ble undersøkt med bronkoskopi, tilsvarende til studiene over. Hundene ble undersøkt før og 24-48 timer etter det lange løpet som er karakterisert med kaldt vær og hundene gjennomgår en sterk anstrengelse. Det ble funnet liknende inflammatoriske forandringer hos nesten alle hundene, men likeså interessant fant man epitel-skader som kunne tolkes som en mulig årsak til inflammasjonen. (34)

Denne nye tankegangen om epitel-skade som årsak til bronkokonstriksjon har de siste årene blitt mer og mer interessant. I 2005 ble det vist at det høye volumet av kald luft over tid hos vinteridrettsutøvere førte til en dehydrering av luftveiene, og førte til at overflatevæsken i luftveiene endret viskositet og volum, samtidig som den store kraften av anstrengt respirasjon virker som et mekanisk stress direkte på epitelet og skaper transepitelliale trykkgradienter. (35) Ved enhver skade av epitel fører dette til en

kaskade av reparasjonsmekanismer og plasma eksudasjon. Når dette gjentar seg mange ganger per uke og ofte flere ganger om dagen over en lang tid hos trenede atleter, er det trolig at denne prosessen kan føre til en forandring i egenskapene til den kontraktile glatte muskulaturen, som gjør den mer sensitiv hos sårbare treningsutøvere. (36, 37) Den stadige eksponeringen vil altså føre til at epitelet ikke får tid til å tilhele som normalt. Flere andre funn underbygger påstanden om at epitelskade er en vesentlig årsak til utviklingen av anstrengelsesastma og bronkialhyperreaktivitet hos idrettsutøvere. Ved endobronkial biopsi fant man hos 75% av et utvalg langrennsutøvere som hadde bronkial hyperreaktivitet ved metakolin provokasjon, en økning av *tenascin*, et extracellulært matrix protein. Dette ble sett i sammenheng med en tidlig fase av remodulering av luftveiene, og indikerer at det trolig har vært en epitelskade i luftveiene til de undersøkte. (38)

Hos moderat utholdenhetstrenede mus ble det også funnet en forandring i de lavere luftveiene etter 45 dagers trening. I motsetning til kontrollene, som ikke utførte trening, ble det funnet progressiv skade med tap av ciliert epitel i luftveiene, samt økt apoptose og aktiv reparasjon av bronkiale epitelceller. (39) Tilsvarende funn med økt mengde epitelceller ble funnet i forsert sputum hos trenede roere. (40) Direkte epitelskade har allikevel ikke blitt klart vist hos langdistanse svømmere eller maratonløpere i andre studier. (41, 42) Årsaken til hvorfor noen idrettsutøvere viser økt epitelskade, mens andre ikke får dette er ikke helt forstått, både metoden undersøkelsene har blitt gjort på, teorier om at det kun er spesifikke miljøfaktorer som må til, eller om det kun er enkelte predisponerte som er utsatt for epitelforandringer, har vært foreslått.

Det er imidlertid funnet i flere studier er nøytrofile granulocytter i indusert sputum hos både svømmere (36), amatør-trenende halv-maratonløpere (43), vintersport-idrettsutøvere (32) og ishockeyspillere (44) som stemmer overens med teorien om at det har vært en inflammasjonsprosess i luftveiene. Hos de mannlige amatør-maratonløperene fant man i tillegg høye verdier av interleukin 8 (IL-8) i indusert sputum, som underbygger inflammasjonshypotesen, da disse fører til en infiltrasjon av nøytrofile granulocytter til luftveiene. Det er også trukket sammenhengen mellom antall epitelceller funnet i indusert sputum og alvorligheten av EIB. (45) Sammenhengen mellom økt luftveisinflammasjon og epitelskade styrkes ved at man har funnet en økt IL-17 og IL-22 sekresjon der man har funnet epitelskade. IL-17 virker ved å starte luftveisinflammasjon ved å indusere pro-inflammatoriske celler som cytokiner og kjemokiner som senere aktiverer nøytrofile celler. IL-22 binder seg til epitelceller og starter vevsreparasjon og vevsforsvar ved skade. Begge disse to interleukinene blir produsert av Th17 celler som har en viktig rolle hos astmatikere. (46)

Epitelskade vil trolig føre til en nedsatt evne til å syntetisere relaksjonsfaktorer som epitelet vanligvis produserer (47), og dermed føre til forsnevring av bronkiallumen. Eksempler på slike er prostaglandin E<sub>2</sub> og NO som normalt motvirer konstriksjonen i luftveiene. Videre har en funnet en økt gen-ekspresjon av et MUC5 gen hos pasienter med anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon, og økt MUC5AC mucin målt i spytt hos treningsutøvere etter trening. MUC1 er et annet lignende gen som brukes som parameter for epitel skade ved epiteliale svulster for å kunne si om svulstene har brutt igjennom epitellaget og blitt invasive. På lik linje tror man at økt ekspresjon av MUC5AC i indusert sputum vil si noe om sammenhengen mellom epitelskade og den økte luftveisinflammasjonen vi ser hos utøverne. (48)

Knopfi et al (49) viste også en høyere parasympatisk aktivitet hos langrennsløpere og senere også trenende barn gjennom EKG forandringer. Senere har den forhøyede

parasymptikus-aktiviteten blitt sett i sammenheng med nedsatt svette- og tåreproduksjon hos individer med positiv metakolin bronkhyperreaktivitet. Respirasjons- og svettekjertlene har vært vist å ha lik muskarin reseptor ( $m_3$ -subtype), og Park et al brukte dette til å vise hvordan de med størst bronkial hyperreaktivitet målt ved metakolin test hadde den laveste pilocarpin- (mukarin agonist) induserte svettesekresjonen og dermed viste en hypotese om at det autonome nervesystemet hadde en essensiell rolle i forståelsen av anstrengelsesrelatert bronkokonstriksjon. Desto lavere svettesekresjon testindividene hadde, desto større prosentfall i FEV1 ble observert. (50) Freisthat et al viste interessante studier på kulturer av menneskelig epitel fra lungefriske og personer med astma i et laboratorium. De fant at epitelet i utgangspunktet var likt mellom de to gruppene, men ved mekanisk skade var det en ulik reperasjonsmekanisme, hvor det astmatiske epitelet i forsøket viste økt sekresjon av inflammatoriske cytokiner, samt en tregere og mindre organisert mitose av cellene når de ble sammenlignet med normalt epitel. Funnet er med på å styrke epitelskadeteorien som bakenforliggende mekanisme for anstrengelsesutløst astma hos idrettsutøvere. (51)

### Miljøeksponering

Men er det kun kulde og høy ventilasjon som kan påvirke grad av bronkial hyperreaktivitet? Hvordan forklarer dette den økte forekomsten hos svømmere som oppholder seg i varm og fuktig luft? Eller hos kunstløpere som ikke utøver den samme utholdetstreningen som langrenn? Under følger en oversikt over forurensning og miljøirritanter som kan virke som trigger på utvikling av anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon.

Hvis en forutsetter at epitellaget skades etter vedvarende fysisk aktivitet med mangelfull reparering vil irritanter og allergener som inhaleres kunne penetrere raskere inn til underliggende blodbane og muskler, da epitelet er den viktigste forsvarsbarrieren.(52) Dette ble undersøkt på dyr, blant annet gris, hvor man fjernet deler av epitelet i luftveiene og så en hypersensitiv muskulatur (53). En irritant som klorgass vil med andre ord hos svømmere kunne trenge raskere gjennom en ikke intakt epitelbarriere (54), og vil trolig føre til en bronkokonstriksjon da sensoriske nerver ligger mer eksponert for irritanter.

Bernard et al publiserte den første artikkelen som kunne forklare epitelskade hos barn som oppholdt seg i svømmehaller. Klor brukt i svømmehaller som desinfeksjon mot mikrober, reagerer med organisk materiale fra svømmeren, det være seg svette, urin og andre organiske materialer, og danner bi-produkter som nitrogentriklorin( $NCl_3$ ). Sistnevnte er trolig ansvarlig for den sterke lukten man kjenner i svømmehaller. Studien brukte mål av tre lungespesifikke proteiner til å forklare sammenhengen mellom  $NCl_3$  eksposisjon og luftveisepitelskade hos barn for å forklare en økt forekomst av astma og bronkial hyperreaktivitet. Serum surfaktant protein A og B (SP-A og SP-B) produseres av alveolært epitel og clara celle protein 16 (CC16) fra luftveier, ble funnet i serum i økte doser etter grad av tid deltagerne i studien hadde oppholdt seg i svømmehall. De økte verdiene av proteiner kunne forklare den toksiske effekten på lungeepitel ved en økt permeabilitet i epitelet distalt i luftveiene, og dermed kunne forklare at bi-produkter fra klor førte til epitelskade og en økt



Bilde 1, Kilde asgardsc.ie

risiko for astmautvikling. Til sammenligning var verdien av SP-B målt hos de som oftest oppholdt seg i svømmehall like høy som man ser ved aktive røykere. (55) Lignende CC16 funn konstanteres av andre studier. (56) Bougault et al studerte både svømmende og vintertrenende idrettsutøvere i alderen over 14 år og fant i deres forsøk en økt grad av epitelceller i indusert sputum, spesielt hos svømmerne 12 timer etter treningsøkt. Dette var signifikant høyere enn kontroller som hadde astma, men som ikke var aktive. Dette økte epitelcellenummeret mener forsknings-gruppen ikke kan høre sammen med luftveis-inflammasjon, men snarere signifikant luftveiskade. (36)

Det finnes forskjellige typer svevestøv av partikler som er potensielt skadelig for mennesker. Av størst interesse for fysisk aktive er svevestøvet som er observert nær stor trafikk eller inne i ishall etter isprepareringsmaskinen, da det er bevist at nylig genererte partikler fra eksos har større toksisitet(57). Videre deles partiklene etter form og størrelse, der de største partiklene (over 10 $\mu$ m) ikke er skadelige da de filtreres gjennom nasofarynks regionen, mens jo mindre partiklene i svevestøvet er, desto farligere er de da de penetrerer lengre ned i luftveiene. (58) Det er derfor de ultrafine partiklene på mindre enn 0,1  $\mu$ m utgjør den potensielt største faren.

Ved eksponering av 16 personer med mild til moderat astma med ultrafine partikler over 2 timer i et laboratorium fant Chalupa et al en økt nedsetting av partiklene hos astmatikere sammenlignet med friske kontroller. Astmatikere er altså mer sårbare for svevestøv, men forskningsgruppen klarte ikke å finne signifikant økning av partikler ved anstrengelse, sammenlignet med hvile. Dette har blitt bevist av en annen forskningsgruppe som mener at økt ventilasjon fører til økt nedsettelse av partikler i luftveiene.(59) Toksikologien bak partiklene og hvordan disse påvirker bronkial hyperreaktivitet er ikke helt forstått, men trolig har det med oksidativt stress fra selve eksponeringen å gjøre, da inhalasjonen av partiklene vil føre til et utslipp av inflammatoriske mediatorer fra luftveisceller som igjen trolig fører til en systemisk oksidativ stressreaksjon. (58)

McCreaanor et al undersøkte eksponeringen for partikler fra diseleksos hos personer med mild og moderat astma, hvor det etter en to timers gå-tur i en gate med høy grad av partikler var et signifikant fall i FCV og FEV1, sammenlignet med spirometriresultater fra en gate med lav partikkel eksposisjon. Det ble samtidig funnet seks ganger økt mengde biomarkører for nøytrofil inflammasjon i forsert sputum etter gange i høy-partikkel områder. (60) I en barnestudie fra California som inkluderte 3535 barn, ble det vist at de som var aktive i tre eller flere sportsaktiviteter i områder med høy forurensningsnivå (målt i ozon) om sommer, hadde en 3,3 ganger større risiko for å utvikle astma enn de som var fysisk aktive i områder med lavgradig ozon verdier(61) og blant 25 profesjonelle franske syklistere har det blitt vist at det er en klart høyere forekomst av bronkial hyperreaktivitet enn den generelle befolkningen forøvrig, noe som kan skyldes den daglige forurensning som syklistene utsettes for.(62) Akutte og kroniske forandringer i lungefunksjon har blitt funnet i epidemiologiske studier der hvor man fant økte mengde forurensning i utendørsluften, samt at det i disse områdene ble sett økt forekomst av astma-forverring, jobb- og skolefravær og bruk av korttidsvirkende bronkodilatorer. I tillegg har det blitt vist en bedret livskvalitet hos astmatikere ved å senke mengden luftveisforurensning, da astmatikerne opplevde akutte forverring. (63)

## Luftveiseksponering i idretter:

### *Svømming, hvor farlig er det egentlig?*

I svømmehaller er det varm luft med høy luftfuktighet ved vannoverflaten noe som kjent er fordelaktig da bronkial hyperreaktivitet oftest lar seg provosere av kald og tørr luft. Varm og fuktet luft fører trolig til lavere respiratorisk varmetap som videre fører til en lavere osmotisk effekt på luftveisslimhinnen, selv ved anstrengelse. (64) Dette har medført at svømming i årevis har vært sett på som en viktig og passende mulighet for barn og voksne med nedre luftveissymptomer som anstrengelsesastma og astma generelt, til å holde seg fysisk aktive. (65) Det har også blitt sett på som en effektiv ikke-farmakologisk intervensjon for å bedre alvorlighet av astmasymptomer, og er anbefalt som en sikker treningskilde sammenlignet med andre sportsaktiviteter. (66)

Det er også vært spekulert i fordelene ved svømming der kroppen blir liggende i en vertikal posisjon som muligens kan ha en lindrende effekt, men ved undersøkelser i standardiserte testrom, klare man ikke å vise forskjell i pustebesvær ved liggende eller stående posisjon. (67) Matsumoto, et al viste i sin undersøkelse på barn med mild til moderat astma, at bruk av individuelt tilpasset svømmetreningsprogram på barn økte den aerobiske funksjonen som bedret symptomene da barna viste lavere minuttventilasjon på samme test som før treningsoppholdet, og dermed hadde mindre symptomer fra sin anstrengelsesastma etter treningsoppholdet. (68)

Allikevel sees en signifikant opphopning av svømmere med anstrengelsesastma. (21) Siden svømming i årevis har blitt promotert som en sunn treningsform for astmatikere kunne en tenkt seg at opphopningen skyldes at flere astmatikere valgte denne formen for fysisk aktivitet, men studier viser imidlertid at det er ingen eller sparsomt økt forekomst av astma før barn starter med idrettene sammenlignet med andre utholdenhetsidretter, og med andre ord at personene utvikler astma symptomer. (36) Årsaken til at man oppdager stadig økende forekomst av barn og unge svømmere med luftveissymptomer, er trolig effekten av klor og dets biprodukter, da det er funnet økende astma ved økende eksponering for klor i svømmehaller. (21) Både utendørs- og innendørsbasseng er av hygieniske grunner for å forhindre infeksjoner og spredning av mikrober, desinfisert med klorbaserte produkter eller lignende. (69) Klor er både billig og enkel i bruk, og brukes verden over som et kjemisk desinfeksjonsmiddel. Klor reagerer og danner kloraminer og andre biprodukter i vannet, blant annet nitrogen-triklorid, som nevnt tidligere. (70)

En nylig publisert studie på 1116 amatørsvømmere i aldere mellom 8-17 år viser en økende andel barn og amatørsvømmere som har luftveisobstruksjon målt ved standardiserte tester, uten at de opplever subjektive symptomer fra de nedre luftveiene, noe som kan tyde på at andelen med astmatiske plager er underdiagnostisert. (71) Den samme studien så også på bruk av behandling for de som hadde luftveisplager, som viste at et mindretall av barna var tilstrekkelig medisineret. I studien til Bernard et al ble barneastma og anstrengelsesrelatert bronkialkonstriksjon sammenlignet med oppsamlet tid i svømmehall (CPA). Studien konkluderte med at CPA-verdien var en av de sterkeste prediktorene for utvikling av astma etter familiær opphopning av allergiske sykdommer og atopi, spesielt ved tilstedeværelse ved svømmehall før fylte 6-7 år. (72) Grunnen til at barn under 6-7 alderen er mer utsatte, er at barn i denne alderen har redusert svømmeferdigheter, og oppholder seg i mindre basseng som er mer oppvarmet og har høyere tetthet av klorprodukter enn de store bassengene. I tillegg vil barn som lærer å svømme inhalere mer klorholdig vann enn eldre barn. Denne tilsvarende høye



tettheten av klor sees også i boblebad som er klorifisert, der det har blitt funnet forverring ved metakolintest etter kun 12 minutters bading i boblebad. Årsakssammenhengen er igjen tenkt å være den økte varmen og boblene fra boblebadet som intensiverer klor mengden. (73)

Geografisk er det funnet en opphopning av barneastma i områder der det er økt andel svømmehaller.(74) Dette ble målt både hos 13-14åringer og 6-7åringer fordelt på 21 europeiske land. Dette var signifikante funn som var uavhengig av landets klima, høydemeter og sosioøkonomisk status i landet. Dette førte til en debatt hvorvidt svømming i innendørsbasseng kunne være skadelig for barn, og om bruken av disse burde bli regulert eller i det hele tatt ikke anbefalt for disponerte barn. I farvannet av denne diskusjonen ble det i august 07 satt sammen en komité i Belgia av spesialister fra store deler av verden for å undersøke litteraturen og gi svar på om klorhypotesen gjorde det uansvarlig for disponerte barn å benytte svømming som kilde til fysisk aktivitet.(70) Artikkelen var ikke konklusiv, da det fortsatt trengs videre forskning på området for å kunne se en klar sammenheng mellom eksposisjon og utvikling av sykdom. Rapporten kunne allikevel ikke avkrefte mistanken om at kjemikalier brukt i innendørs svømmehaller har direkte sammenheng med barneastmatilfeller, allikevel ble det presisert at bruken av desinfeksjonsmidler ikke måtte gå på bekostning av faren for opphopning av bronkial hyperreaktivitet hos barn. Svømming ble fremdeles promotert som en viktig treningskilde for astmatiske barn og unge etter utgivelse av rapporten. Utendørsbassenger er også klorifisert og til tross for god ventilasjon fant Bernard et al også her en økt risiko for å utvikle luftveisinflammasjon og bronkial hyperreaktivitet ved undersøkelse av 847 skoleungdommer. (75) Selv de som oppholder seg i svømmehaller over tid, altså livreddere og arbeidere, har en opphopning av symptomer på irriterte øyne, symptomer på øvre luftveisirritasjon i nese og hals. Men i studien til Massin et al ble det ikke funnet assosiasjoner mellom eksponering for klorgass og bronkial hypersensitivitet. (76)

Thickett et al fant allikevel nyoppdaget astma hos svømmehallarbeidere etter langvarig eksponering for klorgass i svømmehall, selv om de sjelden selv var i vannet. (77) Jacobs et al fant høyere forekomst av astma, astmasymptomer og øvre luftveis plager blant 627 svømmehallarbeidere i Nederland, som i gjennomsnitt hadde jobbet ved samme arbeidsplass i 10 år, sammenlignet med populasjonen i Nederland forøvrig.



Bilde 2, kilde: heroes.com

Publisert litteratur peker altså i retning av at strengere krav til oppfølging av luftkvaliteten i svømmehaller bør følges opp nøyer. Allikevel fant Font-Ribera et al., ved en stor fødsels-cohort-studie på nesten 6000 britiske barn, der barna ble fulgt fra fødsel til 10 år, at det ikke finnes evidens for en økende forekomst av anstrengelsesastma eller annen form for astma hos de som oppholdt seg i svømmehall mot kontrollene som ikke var i svømmehall. Denne studien er beskrevet som den første virkelig longitudinelle studien og viser ingen signifikant økt forekomst av nedre luftveissymptomer med økende grad av besøk i svømmehall, det var

snarere heller assosiert med økt lungefunksjon og lavere risiko for astma symptomer, spesielt hos atopiske barn eller barn med allerede kjent luftveisplager. (78) Selv om studien til Font-Ribera et al ikke viste økt forekomst av astmaplager hos unge barn er det mye som tyder på en økt forekomst hos eldre ungdommer og topptrene unge i alderen 15-25år. En norsk studie fra Asker og Bærum svømmeklubb viste at hele 83% av svømmerne hadde nedre luftveissymptomer som hoste, tungpust, hvesing og ekspektorat, og hele 75% hadde en positiv provokasjonstest, samt 50% følte at symptomene hadde et utslag på deres sports-prestasjoner. Det var så høyt som 58% som hadde positiv bronkial hyperreaktivitet målt med metakolin eller EVH test. (19) En interessant artikkel om oppfølging av finske topptrene svømmere som har hatt påvist astma og bronkial hyperreaktivitet, viste at symptomene bedres eller ble helt borte år etter at treningen avsluttes, noe som styrker sammenhengen mellom trening og mekanismer for anstrengelsesutløst astma. (79)

#### *Hva med de som trener i innendørs ishaller?*

Forekomsten av anstrengelsesrelatert astma hos idrettsutøvere som trener i innendørs ishaller har vært funnet hos mellom 20-50% (18, 80) Leuppi et al fant i 1998 en økt forekomst av astma og anstrengelsesutløst astma hos ishockeyspillere sammenlignet med både innendørs fotballspillere og den sveitsiske populasjonen forøvrig, hvorav 34,6% av ishockeyspillerne og 20,8% av innendørs fotball spillerne hadde en positive metakolin bronkial provokasjonstest. Sveitsiske populasjonen forøvrig hadde en forekomst på 16,4%. (81) Årsaken til denne høye forekomsten har flere grunner. For det første utføres idretten med høy intensitet og høy minuttventilasjon hos både ishockeyspillere, og skøyteløpere samtidig som ishaller holder en temperatur mellom 5 og 10 grader celsius som ofte er kaldere enn utendørs. (81) For det andre benyttes isprepareringsmaskiner en gang hver time så lenge ishaller er åpen for aktiviteter hver dag, for å preparere isen. Isprepareringsmaskinene er oftest drevet på fossilt brensel og slipper ut både eksos i form av CO og NO<sub>2</sub>, men samtidig høye verdier av ultrafine partikler. Dette svevestøvet i kombinasjon med høy ventilasjonshastighet hos utøvere gjør at de som driver aktiviteter i ishaller er spesielt utsatt for partikkel eksponering og utvikling av anstrengelsesutløst astma og bronkonkonstriksjon. (58) Det ble gjort en studie på 10 forskjellige amerikanske ishaller der det ble målt forskjell i ultrafine partikler inne i ishaller og utenfor hvor man så en sterk signifikant opphopning av luftveisirritanter som kom fra isprepareringsmaskiner drevet på bensin eller propan. (82) Konsentrasjonen av partiklene var spesielt høy direkte etter at isbilen hadde preparert isen. Noe variasjon var det mellom ishaller som kan tenkes å være grunnet ventilasjon i hallen og antallet av isprepareringer i løpet av en dag. I snitt var det 30 ganger større mengder ultrafine partikler i ishaller med fossilt brensel sammenlignet med målinger utført utenfor ishaller eller i ishaller med elektriske isprepareringsmaskiner. Etter hvert som disse tallene har blitt kjent førte dette til at det kun ble bruk elektrisk drevende isprepareringsmaskiner for å bedre luftkvaliteten under vinter OL i Vancouver i 2010.(58)

Thunqvist et al., undersøkte utbredelsen av astma og respiratoriske symptomer hos svenske barn mellom 8-16 år for eksponering fra isprepareringsmaskiner fulgt over 3år. Det ble målt nitrogen dioxide verdier i ishaller med både fossilt brensel drevende- og elektrisk drevende- isbiler, hvor av gjennomsnittet av



Bilde 3, Kilde: Nydaily.com

NO<sub>2</sub> konsentrasjon i ishaller med propandrevende isbiler var 276 (28 til 1015) mot 11 (2 til 30) µg per kvadratmeter i arenaer med elektriske-drevende isbiler. Resultatet ble at det ikke var signifikant forskjell i utbredelsen av bronkial obstruksjon mellom de to gruppene, men høyere symptomer hos de som trente under veldig høye NO<sub>2</sub> verdier. En bias i studien var at barna som trente i ishaller med elektrisk drevende isbiler spilte kamper og turneringer i ishaller med fossilt brensel drevende maskiner, og vil derfor få en eksponering gjennom dette. (83) Allikevel hadde alle barna i studien i snitt en høyere forekomst på ca 16% totalt for bronkial hyperreaktivitet, sammenlignet med svenske barn forøvrig som er angitt til 10,8%. (84)

En fire års retrospektiv studie av 14 kvinnelige ishockeyspillere og 9 kvinnelige langrennsutøvere viste, tross få deltagere, at risikoen for å trene daglig i en ishall med isprepareringsmaskiner drevet på fossilt brensel gir større sannsynlighet for å utvikle anstrengelsesastma enn de som trente i ishaller med elektrisk drevende isbiler og de som trente i kald, tørr luft utendørs blant kontrollene. (85) Det var et fall i lungefunksjon ved daglig trening i ishaller med høygradig forekomst av partikler i motsetning til langrennskontrollene som trente like mange timer og som opprettholdt sin lungefunksjon. Rundell et al fant at nesten 40% av kvinnelige topptrene skøyteløpere hadde symptomer på astma, mens kun 21% viste positiv test på bronkial hyperreaktivitet. Forskningsgruppen fant allikevel en lav FEF<sub>25-75</sub> testverdi hos atletene og så på dette som en indikasjon for en tidlig dysfunksjon i de små luftveiene grunnet partikkeleksposisjonen. (86)

#### *Andre vinteridretter som eksponeres for kald luft, hva med de?*

Vinterutholdenhets idretter og spesielt langrenn stod for størst andel av astmatiske toppidrettsutøvere som deltok i vinterolympiadene i 2002, 2006 og 2010. (17) Det faktum at man finner en opphopning på fire ganger økt forekomst hos kombinert utøvere der skihopp kombineres med langrenn sammenlignet med en ren skihopp øvelse hos toppidrettsutøvere, poengterer igjen årsaken til at man ser en opphopning av astmasymptomer i utholdenhetsidretter. Det er altså ikke kun den kalde luften som forklarer mekanismen bak. (17) Studier i Oslo viser at fysisk utholdenhetstrening over flere år, spesielt kombinert med kaldt klima vil øke risikoen for å utvikle både bronkial hyperreaktivitet og anstrengelsesutløst astma hos toppidrettsutøvere. (87) Samt at forekomsten øker etter år med trening utendørs på det norske landslaget i ski. (88) I Sverige fant man en økning av bronkial hyperreaktivitet og symptomer på astma hos langrennsutøvere, sammenlignet med friske kontroller. (11) Sue-Chu et al., så på forskjellen hos unge langrennsutøvere i kyststrøket rundt Trondheim og kaldere, tørrere, innlandsklima i Jämtland, Sverige. Her ble det funnet en signifikant forskjell i bronkial hyperreaktivitet der de svenske innlands langrennsutøverene hadde en forekomst på opptil 43% mot 12% i Trondheim. Dette styrker teorien om at hard trening og høy respirasjonshastighet i kald luft provoserer bronkokonstriksjon hos unge utøvere, og jo tørrere luften er desto større forekomst ser vi av EIA. (89) Ved bronkoskopiundersøkelse ble det også funnet høyre grader av bronkial inflammasjon hos skiløperne, som var forskjellig fra friske kontroller som ikke trente under disse forholdene. Skiløperne har altså en inflammatorisk reaksjon på den kalde luften. (32) I det kalde klimaet i Norge er det ikke usannsynlig at mange unge og eldre fysisk aktive kan ha intensive treningsøkter i



Bilde 4, kilde: Osmarka-ski.com



temperaturer som strekker seg ned og forbi minus 15 grader celsius. Og det er ikke bare langrennsutøvere som er eksponert. En studie på fjellskiklatrere som var eksponerte for kaldt ekstremvær, viste at nesten halvparten hadde en anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon med FEV1 fall på minimum 10% ved spirometri. Tre fjerdedeler var ikke diagnostisert og heller ikke adekvat behandlet.(90) Langtidseffekten av eksponering for kald luft over tid er vist hos tre topptrente langrennsløpere hvor det ble funnet progressiv utvikling av luftveisobstruksjon som kan føre til permanente bronkiale sykdommer, etter trening med høy ventilasjonsgrad i kald luft.(91) Og sammen med den høye eksponeringen over tid har det blitt vist at partikkeleksponering også utgjør en forurensningskilde ved preparering av ski. Smelting av varm fluor voks som smeltes for å preparere ski med varmejern fører til en kraftig økning av fluorpartikler i luften. Da fluor har vist skadelige effekter både på dyr og på lungefunksjon hos mennesker, og aktive ungdom, som driver med ski aktivt, prepper skiene sine daglig over flere år, fører dette til en stor samlet eksponering som kan være med på å trigge utvikling av luftveissymptomer(92). Som et resultat av den høye forekomsten av anstrengelsesutløst astma samt de sterke assosiasjonene mellom aktivitet i kaldt vær og hard trening har dette blitt et viktig tema for trenende ungdom som driver vinteridretter.

### Diagnose:

For å diagnostisere anstrengelsesindusert bronkokonstriksjon(EIB) brukes oftest en standardisert treningstest ved høy intensitet opp mot 95% av maksimal intensitet, målt ved hjertefrekvens. Testen bør være standardisert ovenfor temperatur i rommet og fuktighet i luften. (93, 94) Det er vist at løping er foretrukket, og for de fleste formål er tredemølle med en helning på 5,5% å foretrekke for å få en standardisert test. For mindre barn vil aktiv lek kunne gi tilsvarende utbytte. Svømming og sykling har blitt sett på som mindre proaktive og dermed mindre fordelaktige for diagnostiseringsformål.(95) Testobjektet presses opp til 95% av maks puls og holder denne intensiteten i 4-6 minutter, deretter måles FEV1 etter 3, 6, 10, og 15 minutter etter endt trening. Som nevnt innledningsvis vil et fall på 10% eller mer etter trening indikere anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon (EIB). Testen gir samtidig et godt mål på hvor godt han eller hun klarer fysisk aktivitet, men gir ikke mål på anstrengelsesrelatert astma som provoseres i miljø der sporten utføres. (96) Derfor kan det utføres spesifikke idrettsbelastningstester hvor lungefunksjon måles før og etter en aktivitet ute i det faktiske miljøet hvor utøveren til vanlig utøver sin trening.

Andre tester som kan gi en indikasjon på EIA, men som ofte ikke er diagnostiske for EIA, deles ofte i direkte og indirekte tester.(97) Den direkte testen går ut på at pasienten inhalerer et preparat som virker direkte på slimhinnen og forårsaker muskelkontraksjon i luftveiene, mens de indirekte testene virker gjennom en kaskade av forskjellige prosesser som tilslutt fører til en bronkokonstriksjon. Sistnevnte er altså et mer virkelighetsnært mål på luftveienes hyperreaktivitet. Dette kan eksemplifiseres med en direkte metakolin-test ved at pasienten inhalerer metakolin/histamin gradvis helt til man ser et fall i FEV1 på 20% fra premålingen. Den samlede dosen som må til for å få PD<sub>20</sub>, beregnes for å kunne uttale seg om økt eller nedsatt bronkial hypereaktivitet. Den indirekte mannitol testen virker indirekte ved å påføre væsketap i luftveiene til pasienten etter provokasjon av inhalert hypertont saltvann og mannitol. Positiv test er fall på 15% eller mer på FEV1 fra pretest-FEV1.

EVH test (eukapnisk hyperventilasjonstest), er en provokasjonstest som forskning har vist å være både sensitiv og spesifikk for diagnostisering av EIA hos idrettsutøvere, og er anbefalt av den Internasjonale Olympiske komité. (98) Testen utføres ved hyperventilasjon av væskefattig gass som inneholder 5% CO<sub>2</sub> og ca- 21% O<sub>2</sub>, samt balanserte verdier av NO<sub>2</sub> over 6-8 minutter med minuttventilasjon på 85% av maksimal frivillig ventilasjon (MVV). (19) Dette er en fysisk krevende test samt dyr i bruk, men har vist seg å ha både høyest spesifisitet og sensitivitet for å diagnostisere EIA hos idrettsutøvere. Testen brukes lite hos barn og unge.

### Differensialdiagnoser:

EIA er preget av ekspiratorisk dyspné med hørbare pipelyder ved auskultasjon samt respiratoriske inndragninger. Symptomene opptres oftest raskt etter endt trening, og lindres med bronkodilatatorer. Andre sykdommer og tilstander kan ligne EIA og det vil være viktig terapeutisk å kunne skille disse mellom hverandre.

Anstrengelsesutløst stemmebåndsdysfunksjon (VCD) er en tilstand som opptrer oftest under maksimal intensitet, oftest hos unge godt trenende jenter. Symptomene forsvinner oftest når treningen avtar og ender. Denne tilstanden er i motsetning til EIA preget av inspiratorisk dyspné. Og dermed høres også inspiratoriske auskultatoriske lyder over laryngeal området og det er ingen tegn på bronkial obstruksjon. Det er også vært å merke seg at de som lider av denne sykdommen har ingen effekt av premedisinering med inhalasjon av en bronkodilatator. Tilstanden kan bekreftes med en laryngoskopisk treningstest. (99, 100) Av andre tentative differensialdiagnoser bør kroniske både respiratoriske og kardielle sykdommer utelukkes, samt vil testresultatet til en dårlig trent person gi tilsvarende dårlige resultater.

### Betydningen av fysisk aktivitet:

Det er funnet varierende grad av fysisk aktivitet hos barn med astmatiske plager. I Norge ble det funnet aerobisk fysisk trening og deltagelse i idrett på lik linje med friske kontroller (101), mens det i andre studier er vist lavere aktivitet hos barn med astma. (102) Det er imidlertid vet er at aktivitet og trening er den største risikofaktoren for å utvikle anstrengelsesutløst astma, og de som er disponert forverrer symptomene ved trening. (11) Allikevel oppfordres barn til å være fysisk aktive. Vahlkvist et al sammenlignet daglig fysisk aktivitet hos barn med nydiagnostisert astma med friske kontroller, og fulgte dem et år etter oppstart med adekvat medisinsk behandling samt et tilpasset treningsprogram. (103) Studien viste ingen signifikant forskjell i daglig aktivitet, da begge gruppene var like fysisk aktive etter 1 år med behandling. Dog var  $\beta_2$ -reversibilitet og fall i lungefunksjon etter trening signifikant høyere i astmagruppen. I en senere publisert artikkel viste de samme forfatterne også at dårlig astma-behandlingskontroll var assosiert med redusert fysisk aktivitet, sammenlignet med astmatikere med god astmakontroll. (4) Dette illustrerer poenget av god behandling samt det å holde barna aktive. En nylig spørreundersøkelse blant 106 gymlærere i Trondheim som underviser i både barne-, ungdoms- og videregående skole viste at hele 89% av lærerne ønsker mer informasjon om anstrengelsesastma da hele 78% av lærerne hadde en eller flere elever med astma i sine klasser og 41% hadde opplevd en akutt forverring av astma under undervisning. (104) Det å delta i systematisk fysisk aktivitet hos barn og unge og spesielt aerobisk trening har blitt vist i flere studier å ha en positiv effekt på livskvalitet (*Quality of Life*), samt maksimal minuttventilasjon, hos både barn og voksne med anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon og astma. (105) En portugisisk forskningsgruppe publiserte nylig en systematisk oversikt over artikler som var skrevet

om dette emnet, der så godt som alle studiene viste en positiv effekt på livskvalitet av et tilpasset treningstilbud. (106) Blant studiene var det kun en studie som så på astmatiske barn og deltagelse i lagidrett, hvor en fant en stor økning i barnas tilfredshet da barna fikk delta på et basketballag der alle hadde like respiratoriske plager og der de følte de ble forstått og tatt med i gruppen på lik linje som andre.

Barn som starter opp med behandling mot anstrengelsesutløst astma utvikler kontroll over de første 5 mnd av studien, noe som ble sett i studien til Vahlquist et al, og den økte aktiviteten hos barna kom sterkest de siste 5 månedene av det året de ble fulgt opp.

(103) Hvorfor tok det så lang tid før det ble sett en økt aktivitet hos barna? En plausibel forklaring er at barna trengte tid med kontrollert astma før de tok skrittet og deltok fullverdig i aktiviteter. Foreldre lar også barn ofte slippe aktiviteter fordi de er bekymret, og det er vist at lærere lar elevene stå på sidelinjen fordi de ikke vil ta ansvaret dersom noe skulle skje (107). Barn med anstrengelsesrelatert astma har ofte en redsel for å delta i aktiviteter, men hvis de føler seg mer trygge på sin tilstand, vil de også ha mindre begrensninger for å delta i sport og fysiske aktiviteter. Dette eksemplifiserer viktigheten av god informasjon angående sykdommen.

Nyere svensk forskning av Romberg et al., på ungdom mellom 13 og 20 år, viser som tidligere kjent en økt forekomst av astma og rhinitt, samt anstrengelsesutløst pustebesvær diagnostisert hos svømmere i motsetning til jevnaldrende kontroller. (108) Det interessante med denne undersøkelsen var at tross deres økte forekomst av pustebesvær ble det funnet en klart økt selvfølelse og velvære hos svømmerne og de aktive i motsetning til de fysiske inaktive kontrollene. Svømmerne rapporterte også om mindre forbruk av røyk, alkohol og mer helseriktige kostvaner, og tross deres mange timer (gjennomsnitt 18timer i uken) i svømmehallen, følte de seg ikke mer slitne, eller en følelse av å ha mye å gjøre i forhold til stillesittende kontroller.

Fysiske aktive barn føler seg altså i bedre form etter trening og aerob trening har vist seg å maksimalisere oksygenopptak og gi en bedret lungefunksjon slik at de under mild og moderat trening vil ha en mindre minuttventilasjon og dermed sjeldnere bli kortpustet og utvikle bronkial konstriksjon (109). Denne teorien ble styrket da Rasmussen et al fant at nedsatt fysisk aktivitet i barndommen var assosiert med høyere risiko for å utvikle astmatiske plager som ungdom i en 10 år oppfølgingsstudie. (110)

Emtner et al undersøkte tjueen voksne med mild til moderat astma i alderen 27-59 som deltok i et 10 ukers rehabiliteringsopplegg som bestod av tilpasset svømmetrening to ganger ukentlig samt informasjon om sykdommen, mestring og behandlingsprinsipper. I forkant av studien var deres livssituasjon preget av angst og pusteproblemer ved trening, angst for medisiner og bivirkninger og angst for fremtidig helse. I løpet av 10-ukers perioden fant deltagerne at de klarte å utføre fysisk aktivitet, lærte evner til stressreduksjon og pusteteknikker som førte til en bedret livssituasjon etter behandling. Etter en tre års oppfølging fant alle deltagerne at fysisk aktivitet reduserte deres begrensninger i dagliglivet og antallet sykedager var redusert. (111, 112)

Hos barn har senere studier vist at fysisk trening er fundamentalt for barn og langtidshelse samt at barna kan ha et mer aktivt og morsomt liv når de deltok i varierte treningsprogrammer. (113, 114) Dette er viktig da det har blitt antydnet at barn med anstrengelsesastma både i 6-7års alderen og 13-14 alderen i en stor Japansk spørreundersøkelse har en lavere livskvalitet når det kommer til fysisk funksjon og deltagelse i skoleaktiviteter. (2)

I sammenhengen fysisk aktivitet og astma bør det også nevnes at det har forekommet fatale anfall av astma under og etter trening hos både barn og voksne med astma. Hele

61 ut av 263 sportsrelaterte dødsfall, i perioden 1993 til 2000, var relatert til astma som var provosert av fysisk aktivitet. De fleste dødsfallene var hos ungdom yngre enn 20 år, med størst forekomst i alderen 10-14 år. Kun tre av disse 61 dødsfallene var adekvat behandlet med inhalsjonssteroider. (115) Dette poengterer alvorligheten av medikasjon, kontroll og oppfølgingen av astmatikere i fysisk aktivitet.

### Forebygging og behandling:

Det er altså mange miljøfaktorer som virker inn på dagliglivet for unge trenede barn. Ikke-farmakologisk behandling av personer med anstrengelsesastma er å anbefale fysisk trening kun under optimale forhold. Dette gjelder både når barnet selv ikke er plaget med obstruksjon, samt at miljøforholdene ligger til rette. Fysisk aktivitet er et av hovedmålene for astmatiske barn og unge og det skal jobbes for å tilrettelegge muligheter slik at de kan delta fullt i sport og fysiske aktiviteter. (204)

Som nevnt innledningsvis er EIA og astma-forekomsten høy også hos barn som vegrer seg for å delta i aktiviteter. Det er dermed viktig å få fastsatt en diagnose og starte opp adekvat behandling tidlig slik at barn holdes fysisk aktive og bedrer både fysisk og psykisk velvære og livskvalitet. (se betydning av fysisk aktivitet)

Betydning av god oppvarming er viktig hos anstrengelsesastmatikere, der en anbefaling er oppvarming på 50-60% intensitet i minimum 10-15 minutter til 30-40min. (116) (205) Hos 40-50% av de med anstrengelsesutløst astma har det blitt vist en refraktær periode der de trenende opplever mindre nedre luftveisbesvær i en periode 30 min til 3 timer etter oppvarmingen. (15, 117). Prostaglandin E<sub>2</sub> virker å ha en del i denne effekten da en kan motvirke toleranseeffekten ved å gi prostaglandinheimmere. (118) Studier har også vist viktigheten av en gradvis nedtrapping av trening mot slutten av fysisk aktivitet for å lindre symptomer etter endt trening. Det bør samtidig velges idretter som barn trives med og fortrinnsvis aerobiske idretter da disse har vist å ikke påvirke lungefunksjon og bronkial hyperreaktivitet, så lenge intensiteten holdes moderat.(6)

Ved inhalasjon av kald luft på -20 celsius i forhold til vanlig værelsestemperatur, vil lungefunksjonsfallet dobles hos barn med EIB. (119) Derfor bør denne temperaturforskjellen tas på alvor og det bør anbefales å ikke drive utendørs aktivitet hos barn i kulde under -15 grader. Bruk av maske anbefales ved trening i kaldt vær, som virker ved å varme og fukte luften. Eksempler på slike er Lungplus (Lungplus AB, Hörby, Sverige) og Jonasmasker (Suomen Jonas Oy, Helsinki, Finland), som har vist å kunne varme og fukte luften fra -10 grader celsius og helt opp til 19 grader celsius og dermed minske dehydreringen på luftveisslimhinnen og virke protektivt mot anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon. (120, 121) Det internasjonale skiforbundet (FIS) har foreslått kuldeanbefalingsgrense for konkurranser på -16 grader ved 30km løp eller lengre, -18 og -20 grader ved kortere løp og sprint. Lignende regler er også satt ved skiskyting, og det er spesifisert at ved temperaturer under 15 minus grader, bør vind og luftfuktighet tas med i beregningen, for å kartlegge effektive kuldegrader. (206,207)

Carbonelle et al. har vist i en studie at hvis NCl<sub>3</sub> verdien målt i innendørs svømmehaller holdes under 0,3mg/m<sub>3</sub> vil dette motvirke utviklingen av redusert lungefunksjon og økt luftveisepermeabilitet hos aktive svømmere (122). Dette indikerer at strengere regler for krav til utlufting av svømmehaller bør initieres, og det er foreslått en innluftning av frisk luft på minimum 60 kubikkmeter per time. (123) Andre ikke farmakologiske intervensjoner som bør følges går på strengere oppfølging av

hygieneregler for de som oppsøker svømmehaller, da dette vil redusere mengden organisk materiale fra mennesker som reagerer med klor og danner nitrogentriklorid gass. Eksempler på slike er å respektere områder hvor man går barfotet, bruke svømmebekledning som kun benyttes i svømmehall, bruk av badehette, adekvat vask med såpe før man går inn i bassengområdet, fjerne kosmetikk og bade uten undertøy. (123) Videre trengs ytterligere forståelse av toksikologi av andre desinfeksjonsmidler som ozon, kvikksølv osv, for å kunne finne mer skånsomme, men fortsatt like effektiv desinfeksjon i svømmehaller.

Tilsvarende reguleringer bør bli gjennomført i ishaller for å forhindre skadelig forurensning. Innendørs ishaller bør bli kontinuerlig undersøkt for mengde av ultrafine partikler og nitrogen dioksid, som begge har vist skadelig effekt på luftveiseepitel hos aktive ishockeyspillere, kunstløpere og skøytetrenende. Økt ventilasjon i ishaller og bruk av elektriske til fordel for fossildrevende isbiler bør være en minimum for å forhindre opphopning av astma hos barn og unge samt topptrenede i ishaller. (58, 120) Dette grunnet dokumentasjon om at lukkede ishaller og dårlig utlufting bidrar til dårlig innendørs luftkvalitet.(124)

Når det gjelder sommeridretter bør det settes oppfordringer til når og hvor det anbefales å utføre utholdenhetsidretter. Det er bevist fordelaktig for både syklistene og langdistanseløpere å trene tidlig om morgenen hvor konsentrasjonen av trafikkpartikler er lavere, samt det å trene minst 250 meter fra store hovedveier. (120)

Informasjon til foreldre, trenere, og barna selv, har vist seg å være viktig, da anstrengelsesastma er et hyppig fenomen. Et sted for opplæring kan være i skoletiden eller å lære opp gymlærere og sportstrenere i forskjellige aktiviteter. Det å få både de unge selv, samt apparatet rundt til å forstå alvorligheten av riktig behandling for å kontrollere anstrengelsesastmaen og for å oppmuntre til å få barna i full aktivitet i sport og andre fysiske aktiviteter, bør være et viktig mål videre.

### Farmakologisk behandling

Ved funn av symptomer og objektiv funn av anstrengelsesrelatert bronkokonstriksjon og astma bør det initieres farmakologisk behandling etter retningslinjer for astma for å få kontrollert lungefunksjonen. Tidlig diagnose og tidlig oppstart med medisinsk behandling har vist god effekt hos toppidrettsutøvere som kan ha en lang idrettskarriere og oppleve symptomfrihet ved endt karriere. (79, 125) Medikamentene har også vist god effekt på barn hvor målet er å få astmatiske barn til å delta i fysisk aktivitet og sport på lik linje som andre. Behandling er viktig fordi progredierende sykdom uten anti-inflammatorisk behandling kan føre til redusert lungefunksjon, økende BHR og økende symptomer.

Den medikamentelle behandlingen deles i to hovedgrupper med såkalte "controller" og "relievers", altså de som kontrollerer sykdommen over tid og de som gir en lindring av besværet på kortere sikt. (204)

Inhalasjonssteroider er den viktigste *controller*-behandlingen da den anti-inflammatoriske virkningen reduserer luftveissymptomer, inflammasjon og reduserer bronkialhyperaktivitet. (126) Inhalasjonssteroidene har også blitt antatt til å øke tilhelingen av epitelskade.(51) Inhalasjonssteroidene har imidlertid liten effekt ved administrering rett før trening, og bør derfor gis til daglig bruk for å ha en signifikant

beskyttende rolle mot anstrengelsesrelatert bronkokonstriksjon. (127) Det skal være understreket at for pasienter med underliggende astma er dette den beste behandlingen. Hos pasienter med anstrengelsesutløst bronkialkonstriksjon og kun symptomer ved trening vil kunne ha større nytte av ikke-farmakologisk behandling, men medikamentell behandling oppfordres også hos disse. (205)

Bronkodilatorer anbefales for bruk etter behov (204), enten som premedikasjon før anstrengelse (kortidsvirkende  $\beta_2$ -agonister-SABA) eller som tilleggsbehandling med langtidsvirkende  $\beta_2$ -reseptor agonister(LABA) i tillegg til inhalasjonssteroider. Ved bronkodilatorene skal det rettes oppmerksomhet for toleranseutviklingen. Dette er årsaken til at LABA behandling aldri skal gis som monoterapi, men i kombinasjon med kortikosteroider dersom dette ikke fører til mål. (127) De kortidsvirkende  $\beta_2$  agonistene bør tas minimum 10-20 minutter før anstrengelse, og har vist en effekt på 1-2 timer etter inhalasjon. (29) SABA har vist å ha en meget høy virkning på anstrengelsesastma. (128) Hos toppidrettsutøvere kan ipratropiumbromid brukes som bronkodilatorer før trening grunnet den økte parasympatikusaktiviteten. (49) Det er også vist at montelukast som er en leukotrienantagonist (Singulair®), kan ha en beskyttende effekt i kombinasjon med inhalasjonssteroider, og at disse ikke viser den samme toleranseutviklingen som for  $\beta_2$ -agonister. (129)

Med riktig medisinsk behandling vil de fleste barn med astma ha akkurat lik mulighet til å ta delta i fysisk aktivitet som friske barn. (130) (se figur 2)

For toppidrettstrenende ungdommer, er det viktig å kommentere doping-reglementet. De siste årene har reglementet for hva som er tillatt i toppidrett endret seg drastisk, fra en streng profil tidlig på 2000-tallet til å godkjenne flere preparater. Fra 1.1.2012 har WADA (world-anti-doping agency) bestemt at beta<sub>2</sub>-agonistene: salbutamol, formoterol og salmeterol er godkjent i bruk i toppidrett. (208) Fra tidligere er inhalerte corticosteroider, anti-leuotriener, nasale kortikosteroider, antihistaminer, inhalert eller nasalt ipratropium bromid og nasal administrering av efedrin godkjent til bruk av regelverket til WADA per 1.1.2012. Dette gjør at også topptrenede idrettsutøvere kan behandles enklere etter retningslinjer for astma.

Medikamentklasse:	Preparater	Beskyttelse mot EIB	Rolle	Bivirkninger
Inhalasjonssteroider (ICS)	Beclomethasone Budesonide Ciclesonide Fluticasone	Controller: Høy	Hovedkontroll av astma og EIB. Brukes daglig, og ikke før anstrengelse	Systemiske effekter som for kortikosteroider
$\beta_2$ -agonister (kortidsvirkende)	Salbutamol Terbutalin	Reliver: Veldig høy	Hovedsakelig lindrende medikasjon, tas før anstrengelse, gir 1-2 timers beskyttelse.	Toleranse, overforbruk
$\beta_2$ -agonister (langtidsvirkende)	Formoterol Salmeterol	Reliver: Høy	Kontroll terapi for astma sammen med inhalasjonssteroider. Lang virkning, brukes ikke som monoterapi	Toleranse.
Leukotrien reseptor antagonister	Montelukast Zafirlukast Cinalukast	Controller: Moderat	Brukar tilleggsbehandling til ICS og kortidsvirkende $\beta_2$ -agonister.	Ingen relevante
Chromones	Chromoglicat Neodocromil	Controller: Moderat	Brukar tilleggsbehandling til ICS og kortidsvirkende $\beta_2$ -agonister. Brukes før trening som nesespray.	Smak Bronkospasme (sjelden)

Figur 2 etter figur i Fitch, KD 2010 Pharmacotherapy for exercise-induced asthma. (127)



## Avslutning/konklusjon:

Anstrengelsesutløst astma og luftveisplager ved og etter anstrengelse er utbredt blant både barn og unge, og spesielt aktive ungdom og topptrente idrettsutøvere. Det er også vist at de som har disse plagene oftere tar del i mer moderat- til lav-intensitet idretter, da deres pusteproblemer fører til en usikkerhet og vegring fra å delta i aktiviteter med høy intensitet. (131) Dagens viten om mekanismer bak og adekvat moderne anti-inflammatorisk behandling, har vist at dette ikke lenger trenger å være tilfelle. Barn vil kunne, på lik linje som andre jevnaldrende, ta del i mesteparten av trening og sport de måtte ønske. Allikevel bør ikke-farmakologisk behandling benyttes aktivt for å gjøre deltagelsen minst mulig problematisk. Det bør legges vekt på god informasjon om tilstanden, samt god oppfølging, spesielt hos de som ønsker deltagelse på et kompetitivt nivå. Riktig oppvarming og et tilpasset treningstilbud som øker den fysiske formen til barn samt en rolig nedtrapping av treningsøkter vil kunne være med på å minske respiratoriske symptomer. Fitch viste en økt forekomst av medaljer tatt av utøvere som har brukt antiinflammatorisk og bronkodilaterende behandling i sammenheng med hvor mange som hadde godkjent bruk av disse legemidlene fra de siste olympiske lekene. (17) Forskning har vist at astmabehandling ikke fremmer kompetitiv evne hos utøvere som ikke har noen form for astma, og behandlingen er etter 1.1.2012 godkjent av (WADA) (208). Dette viser to ting, det første er at det å trene på et høyt kompetitivt nivå vil øke risikoen for å utvikle anstrengelsesastma, mens den andre likeså viktige informasjonen er at disse tross sykdom kan konkurrere på et høyt internasjonalt nivå og prestere.

En annen viktig anbefaling er å ta hensyn til miljøirritanter som kan virke forverrende for trenende barn. Dette vil si for eksempel å ikke drive aktiv fysisk aktivitet under ekstremt kaldt vær under -15 grader, og i slikt vær bruke varmevekslere (masker) for å minske den kalde eksponeringen på luftveiene. Hos svømmere vil en minskning av eksposisjon for klorholdige biprodukter bedre utbredelsen av symptomene, samt ta hygieniske hensyn både ved bruk av svømmehette og badedrakt som kun brukes i svømmehaller, samt såpevask av hele kroppen og fjerning av sminke før man går i bassenget føre til mindre irriterende klor-biprodukter i luften. I ishaller bør elektrisk drevende isbiler brukes for å minske konsentrasjonen av svevestøv, samt også her vil en større utluftning gi utslag i mindre luftveisplager hos disponerte. Et krav til målbare partikkel og gassverdier i luften i både is- og svømmehall bør bli vurdert som et minimum da det er vist klar opphopning av luftveisplager ved høyere eksposisjon.

For barn er det viktig å kunne ha daglig beskyttelse med medisiner, slik at de ikke er avhengig av premedikasjon før treningsaktiviteter, da barn er svært aktive i varierte idretter. Det vil derfor være viktig å benyttet fast langtidsvirkende medikasjon som vil føre til økt deltagelse i idretter og større compliance, da barn ofte ikke kan ta ansvar for egen kortidsvirkende medisin som skal brukes rett før aktiviteter.

Retningslinjer både internasjonalt og nasjonalt har som et av sine hovedmål å diagnostisere og behandle anstrengelsesastma hos barn, da adekvat sykdomskontroll og behandling har vist at barn kan opprettholde fysisk aktivitet på lik linje som friske jevnaldrende. (132, 133) Det er altså viktig å få barna til å kunne utvikle seg fullt ut og få dem til å oppnå sitt fulle potensialet i sportsaktiviteter til tross deres sykdom.

### TAKK TIL:

Jeg vil rekke en stor takk til min veileder Kai-Håkon Carlsen som har stilt opp og møtt meg ukentlig, og hjulpet meg med å få fullført oppgaven slik den ble.

## Kildeliste

1. 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;61(4):454-60. Epub 2006/03/04.
2. Kojima N, Ohya Y, Futamura M, Akashi M, Odajima H, Adachi Y, et al. Exercise-induced asthma is associated with impaired quality of life among children with asthma in Japan. *Allergol Int*. 2009;58(2):187-92. Epub 2009/02/26.
3. Strunk RC, Mrazek DA, Fukuhara JT, Masterson J, Ludwick SK, LaBrecque JF. Cardiovascular fitness in children with asthma correlates with psychologic functioning of the child. *Pediatrics*. 1989;84(3):460-4. Epub 1989/09/01.
4. Vahlkvist S, Inman MD, Pedersen S. Effect of asthma treatment on fitness, daily activity and body composition in children with asthma. *Allergy*. 2010;65(11):1464-71. Epub 2010/06/19.
5. Basaran S, Guler-Uysal F, Ergen N, Seydaoglu G, Bingol-Karakoc G, Ufuk Altintas D. Effects of physical exercise on quality of life, exercise capacity and pulmonary function in children with asthma. *J Rehabil Med*. 2006;38(2):130-5. Epub 2006/03/21.
6. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al. 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*. 2008;63(4):387-403. Epub 2008/03/05.
7. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capao-Filipe M, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1349-58. Epub 2007/04/17.
8. Brasholt M, Baty F, Bisgaard H. Physical activity in young children is reduced with increasing bronchial responsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1007-12. Epub 2010/04/16.
9. Vilozni D, Bentur L, Efrati O, Barak A, Szeinberg A, Shoseyov D, et al. Exercise challenge test in 3- to 6-year-old asthmatic children. *Chest*. 2007;132(2):497-503. Epub 2007/06/19.
10. Jones RS, Buston MH, Wharton MJ. The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma. *Br J Dis Chest*. 1962;56:78-86. Epub 1962/04/01.
11. Larsson K, Ohlson P, Larsson L, Malmberg P, Rydstrom PO, Ulriksen H. High prevalence of asthma in cross country skiers. *BMJ*. 1993;307(6915):1326-9. Epub 1993/11/20.
12. Sue-Chu M, Karjalainen EM, Altraja A, Laitinen A, Laitinen LA, Naess AB, et al. Lymphoid aggregates in endobronchial biopsies from young elite cross-country skiers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(2):597-601. Epub 1998/08/12.
13. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child*. 1989;64(10):1452-6. Epub 1989/10/01.
14. Haby MM, Peat JK, Mellis CM, Anderson SD, Woolcock AJ. An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability. *Eur Respir J*. 1995;8(5):729-36. Epub 1995/05/01.
15. Lee TH, Anderson SD. Heterogeneity of mechanisms in exercise induced asthma. *Thorax*. 1985;40(7):481-7. Epub 1985/07/01.
16. Bierman EW, Kawabori I, Pierson WE. Incidence of exercise-induced asthma in children. *Pediatrics*. 1975;56(5 pt-2 suppl):847-50. Epub 1975/11/01.



17. Fitch KD. An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes. *Br J Sports Med.* 2012;46(6):413-6. Epub 2012/01/10.
18. Wilber RL, Rundell KW, Szmedra L, Jenkinson DM, Im J, Drake SD. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(4):732-7. Epub 2000/04/25.
19. Stadelmann K, Stensrud T, Carlsen KH. Respiratory symptoms and bronchial responsiveness in competitive swimmers. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(3):375-81. Epub 2010/08/07.
20. Helenius IJ, Tikkanen HO, Haahtela T. Occurrence of exercise induced bronchospasm in elite runners: dependence on atopy and exposure to cold air and pollen. *Br J Sports Med.* 1998;32(2):125-9. Epub 1998/06/19.
21. Bernard A, Nickmilder M, Voisin C, Sardella A. Impact of chlorinated swimming pool attendance on the respiratory health of adolescents. *Pediatrics.* 2009;124(4):1110-8. Epub 2009/09/16.
22. Riiser A, Hovland V, Carlsen KH, Mowinckel P, Lodrup Carlsen KC. Does Bronchial Hyperresponsiveness in Childhood Predict Active Asthma in Adolescence? *Am J Respir Crit Care Med.* 2012. Epub 2012/07/17.
23. Sue-Chu M. Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure. *Br J Sports Med.* 2012;46(6):397-401. Epub 2012/01/24.
24. Niinimaa V, Cole P, Mintz S, Shephard RJ. The switching point from nasal to oronasal breathing. *Respir Physiol.* 1980;42(1):61-71. Epub 1980/10/01.
25. Heir T, Larsen S. 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.* 1995;5(3):152-9. Epub 1995/06/01.
26. Deal EC, Jr., McFadden ER, Jr., Ingram RH, Jr., Strauss RH, Jaeger JJ. Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma. *J Appl Physiol.* 1979;46(3):467-75. Epub 1979/03/01.
27. Strauss RH, McFadden ER, Jr., Ingram RH, Jr., Jaeger JJ. Enhancement of exercise-induced asthma by cold air. *N Engl J Med.* 1977;297(14):743-7. Epub 1977/10/06.
28. Deal EC, Jr., McFadden ER, Jr., Ingram RH, Jr., Jaeger JJ. Hyperpnea and heat flux: initial reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Appl Physiol.* 1979;46(3):476-83. Epub 1979/03/01.
29. Storms WW. Review of exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(9):1464-70. Epub 2003/09/16.
30. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(3):453-9. Epub 2000/09/13.
31. Brebbia DR, Goldman RF, Buskirk ER. Water vapor loss from the respiratory tract during outdoor exercise in the cold. *J Appl Physiol.* 1957;11(2):219-22. Epub 1957/09/01.
32. Sue-Chu M, Larsson L, Moen T, Rennard SI, Bjermer L. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage findings in cross-country skiers with and without "ski asthma". *Eur Respir J.* 1999;13(3):626-32. Epub 1999/05/08.
33. Bougault V, Loubaki L, Joubert P, Turmel J, Couture C, Laviolette M, et al. Airway remodeling and inflammation in competitive swimmers training in indoor chlorinated swimming pools. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):351-8, 8 e1. Epub 2011/12/27.
34. Davis MS, McKiernan B, McCullough S, Nelson S, Jr., Mandsager RE, Willard M, et al. Racing Alaskan sled dogs as a model of "ski asthma". *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(6):878-82. Epub 2002/09/17.

35. Anderson SD, Kippelen P. Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5(2):116-22. Epub 2005/02/03.
36. 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;33(4):740-6. Epub 2009/01/09.
37. Kippelen P, Anderson SD. Airway injury during high-level exercise. *Br J Sports Med.* 2012;46(6):385-90. Epub 2012/01/17.
38. Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Bjermer L, Laitinen LA. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(6):2086-91. Epub 2000/06/14.
39. Chimenti L, Morici G, Paterno A, Bonanno A, Siena L, Licciardi A, et al. Endurance training damages small airway epithelium in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(5):442-9. Epub 2006/12/23.
40. Morici G, Bonsignore MR, Zangla D, Riccobono L, Profita M, Bonanno A, et al. Airway cell composition at rest and after an all-out test in competitive rowers. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(10):1723-9. Epub 2004/12/15.
41. Bonsignore MR, Morici G, Riccobono L, Insalaco G, Bonanno A, Profita M, et al. Airway inflammation in nonasthmatic amateur runners. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001;281(3):L668-76. Epub 2001/08/16.
42. Bonsignore MR, Morici G, Riccobono L, Profita M, Bonanno A, Paterno A, et al. Airway cells after swimming outdoors or in the sea in nonasthmatic athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(7):1146-52. Epub 2003/07/04.
43. Chimenti L, Morici G, Paterno A, Santagata R, Bonanno A, Profita M, et al. Bronchial epithelial damage after a half-marathon in nonasthmatic amateur runners. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2010;298(6):L857-62. Epub 2010/04/07.
44. Lumme A, Haahtela T, Ounap J, Ryttila P, Obase Y, Helenius M, et al. Airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness and asthma in elite ice hockey players. *Eur Respir J.* 2003;22(1):113-7. Epub 2003/07/29.
45. Hallstrand TS, Moody MW, Wurfel MM, Schwartz LB, Henderson WR, Jr., Aitken ML. Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(6):679-86. Epub 2005/06/11.
46. Besnard AG, Togbe D, Couillin I, Tan Z, Zheng SG, Erard F, et al. Inflammasome-IL-1-Th17 response in allergic lung inflammation. *J Mol Cell Biol.* 2012;4(1):3-10. Epub 2011/12/08.
47. Vanhoutte PM. Epithelium-derived relaxing factor(s) and bronchial reactivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;83(5):855-61. Epub 1989/05/01.
48. Hallstrand TS, Debley JS, Farin FM, Henderson WR, Jr. Role of MUC5AC in the pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(5):1092-8. Epub 2007/02/27.
49. Knopfli BH, Bar-Or O. Vagal activity and airway response to ipratropium bromide before and after exercise in ambient and cold conditions in healthy cross-country runners. *Clin J Sport Med.* 1999;9(3):170-6. Epub 1999/10/08.
50. Park C, Stafford C, Lockette W. Exercise-induced asthma may be associated with diminished sweat secretion rates in humans. *Chest.* 2008;134(3):552-8. Epub 2008/07/22.
51. Freishtat RJ, Watson AM, Benton AS, Iqbal SF, Pillai DK, Rose MC, et al. Asthmatic airway epithelium is intrinsically inflammatory and mitotically dyssynchronous. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;44(6):863-9. Epub 2010/08/14.

52. Goldie RG, Fernandes LB, Farmer SG, Hay DW. Airway epithelium-derived inhibitory factor. *Trends Pharmacol Sci.* 1990;11(2):67-70. Epub 1990/02/01.
53. Holroyde MC. The influence of epithelium on the responsiveness of guinea-pig isolated trachea. *Br J Pharmacol.* 1986;87(3):501-7. Epub 1986/03/01.
54. Bernard A. Chlorination products: emerging links with allergic diseases. *Curr Med Chem.* 2007;14(16):1771-82. Epub 2007/07/14.
55. Bernard A, Carbonnelle S, Michel O, Higuete S, De Burbure C, Buchet JP, et al. Lung hyperpermeability and asthma prevalence in schoolchildren: unexpected associations with the attendance at indoor chlorinated swimming pools. *Occup Environ Med.* 2003;60(6):385-94. Epub 2003/05/29.
56. Romberg K, Bjermer L, Tufvesson E. Exercise but not mannitol provocation increases urinary Clara cell protein (CC16) in elite swimmers. *Respir Med.* 2011;105(1):31-6. Epub 2010/08/11.
57. Campen MJ, Lund AK, Doyle-Eisele ML, McDonald JD, Knuckles TL, Rohr AC, et al. A comparison of vascular effects from complex and individual air pollutants indicates a role for monoxide gases and volatile hydrocarbons. *Environ Health Perspect.* 2010;118(7):921-7. Epub 2010/03/04.
58. Rundell KW. Effect of air pollution on athlete health and performance. *Br J Sports Med.* 2012;46(6):407-12. Epub 2012/01/24.
59. Daigle CC, Chalupa DC, Gibb FR, Morrow PE, Oberdorster G, Utell MJ, et al. Ultrafine particle deposition in humans during rest and exercise. *Inhal Toxicol.* 2003;15(6):539-52. Epub 2003/04/15.
60. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, Stewart-Evans J, Malliarou E, Jarup L, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med.* 2007;357(23):2348-58. Epub 2007/12/07.
61. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, London SJ, Islam T, Gauderman WJ, et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet.* 2002;359(9304):386-91. Epub 2002/02/15.
62. Medelli J, Lounana J, Messan F, Menuet JJ, Petitjean M. Testing of pulmonary function in a professional cycling team. *J Sports Med Phys Fitness.* 2006;46(2):298-306. Epub 2006/07/11.
63. Holguin F. Traffic, outdoor air pollution, and asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28(3):577-88, viii-ix. Epub 2008/06/24.
64. Bar-Or O, Inbar O. Swimming and asthma. Benefits and deleterious effects. *Sports Med.* 1992;14(6):397-405. Epub 1992/12/01.
65. Fitch KD, Morton AR, Blanksby BA. Effects of swimming training on children with asthma. *Arch Dis Child.* 1976;51(3):190-4. Epub 1976/03/01.
66. Wang JS, Hung WP. The effects of a swimming intervention for children with asthma. *Respirology.* 2009;14(6):838-42. Epub 2009/08/26.
67. Inbar O, Naiss S, Neuman E, Daskalovich J. The effect of body posture on exercise- and hyperventilation-induced asthma. *Chest.* 1991;100(5):1229-34. Epub 1991/11/01.
68. Matsumoto I, Araki H, Tsuda K, Odajima H, Nishima S, Higaki Y, et al. Effects of swimming training on aerobic capacity and exercise induced bronchoconstriction in children with bronchial asthma. *Thorax.* 1999;54(3):196-201. Epub 1999/05/18.
69. Nemery B, Hoet PH, Nowak D. Indoor swimming pools, water chlorination and respiratory health. *Eur Respir J.* 2002;19(5):790-3. Epub 2002/05/28.
70. Weisel CP, Richardson SD, Nemery B, Aggazzotti G, Baraldi E, Blatchley ER, 3rd, et al. Childhood asthma and environmental exposures at swimming pools: state of the

- science and research recommendations. *Environ Health Perspect.* 2009;117(4):500-7. Epub 2009/05/15.
71. Fiks IN, Albuquerque AL, Dias L, Carvalho CR, Carvalho CR. Occurrence of asthma symptoms and of airflow obstruction in amateur swimmers between 8 and 17 years of age. *J Bras Pneumol.* 2012;38(1):24-32. Epub 2012/03/13.
  72. Bernard A, Carbonnelle S, de Burbure C, Michel O, Nickmilder M. Chlorinated pool attendance, atopy, and the risk of asthma during childhood. *Environ Health Perspect.* 2006;114(10):1567-73. Epub 2006/10/13.
  73. Stav D, Stav M. Asthma and whirlpool baths. *N Engl J Med.* 2005;353(15):1635-6. Epub 2005/10/14.
  74. Nickmilder M, Bernard A. Ecological association between childhood asthma and availability of indoor chlorinated swimming pools in Europe. *Occup Environ Med.* 2007;64(1):37-46. Epub 2006/07/19.
  75. Bernard A, Nickmilder M, Voisin C. Outdoor swimming pools and the risks of asthma and allergies during adolescence. *Eur Respir J.* 2008;32(4):979-88. Epub 2008/05/30.
  76. Massin N, Bohadana AB, Wild P, Hery M, Toamain JP, Hubert G. Respiratory symptoms and bronchial responsiveness in lifeguards exposed to nitrogen trichloride in indoor swimming pools. *Occup Environ Med.* 1998;55(4):258-63. Epub 1998/06/13.
  77. Thickett KM, McCoach JS, Gerber JM, Sadhra S, Burge PS. Occupational asthma caused by chloramines in indoor swimming-pool air. *Eur Respir J.* 2002;19(5):827-32. Epub 2002/05/28.
  78. Font-Ribera L, Villanueva CM, Nieuwenhuijsen MJ, Zock JP, Kogevinas M, Henderson J. Swimming pool attendance, asthma, allergies, and lung function in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(5):582-8. Epub 2010/10/05.
  79. Helenius I, Ryttila P, Sarna S, Lumme A, Helenius M, Remes V, et al. 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.* 2002;109(6):962-8. Epub 2002/06/14.
  80. Mannix ET, Farber MO, Palange P, Galassetti P, Manfredi F. Exercise-induced asthma in figure skaters. *Chest.* 1996;109(2):312-5. Epub 1996/02/01.
  81. Leuppi JD, Kuhn M, Comminot C, Reinhart WH. High prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in ice hockey players. *Eur Respir J.* 1998;12(1):13-6. Epub 1998/08/13.
  82. Rundell KW. High levels of airborne ultrafine and fine particulate matter in indoor ice arenas. *Inhal Toxicol.* 2003;15(3):237-50. Epub 2003/02/13.
  83. Thunqvist P, Lilja G, Wickman M, Pershagen G. Asthma in children exposed to nitrogen dioxide in ice arenas. *Eur Respir J.* 2002;20(3):646-50. Epub 2002/10/03.
  84. Bjorksten B, Dumitrascu D, Foucard T, Khetsuriani N, Khaitov R, Leja M, et al. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. *Eur Respir J.* 1998;12(2):432-7. Epub 1998/09/04.
  85. Rundell KW. Pulmonary function decay in women ice hockey players: is there a relationship to ice rink air quality? *Inhal Toxicol.* 2004;16(3):117-23. Epub 2004/06/19.
  86. Rundell KW, Spiering BA, Evans TM, Baumann JM. Baseline lung function, exercise-induced bronchoconstriction, and asthma-like symptoms in elite women ice hockey players. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(3):405-10. Epub 2004/04/13.
  87. Carlsen KH. [Bronchial hyperreactivity in athletes]. *Nord Med.* 1994;109(1):16-8. Epub 1994/01/01. Bronkial hyperreaktivitet blant idrettsutovere.

88. Stensrud T, Mykland KV, Gabrielsen K, Carlsen KH. Bronchial hyperresponsiveness in skiers: field test versus methacholine provocation? *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(10):1681-6. Epub 2007/10/03.
89. Sue-Chu M, Larsson L, Bjermer L. Prevalence of asthma in young cross-country skiers in central Scandinavia: differences between Norway and Sweden. *Respir Med.* 1996;90(2):99-105. Epub 1996/02/01.
90. Durand F, Kippelen P, Ceugniet F, Gomez VR, Desnot P, Poulain M, et al. Undiagnosed exercise-induced bronchoconstriction in ski-mountaineers. *Int J Sports Med.* 2005;26(3):233-7. Epub 2005/03/19.
91. Verges S, Flore P, Blanchi MP, Wuyam B. A 10-year follow-up study of pulmonary function in symptomatic elite cross-country skiers--athletes and bronchial dysfunctions. *Scand J Med Sci Sports.* 2004;14(6):381-7. Epub 2004/11/18.
92. Hoffman MD, Clifford PS, Varkey B. Acute effects of ski waxing on pulmonary function. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(10):1379-82. Epub 1997/11/05.
93. Carlsen KH, Engh G, Mork M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med.* 2000;94(8):750-5. Epub 2000/08/24.
94. Silverman M, Anderson SD. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child.* 1972;47(256):882-9. Epub 1972/12/01.
95. Anderson SD, Silverman M, Tai E, Godfrey S. Specificity of exercise in exercise-induced asthma. *Br Med J.* 1971;4(5790):814-5. Epub 1971/12/25.
96. Ali Z. How to diagnose exercise induced asthma? *Asian J Sports Med.* 2011;2(2):63-7. Epub 2012/03/01.
97. Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, Nichols S, Spector SL, Pearlman DS. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir Res.* 2009;10:4. Epub 2009/01/24.
98. Rundell KW, Slee JB. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):238-46; quiz 47-8. Epub 2008/08/06.
99. Heimdal JH, Roksund OD, Halvorsen T, Skadberg BT, Olofsson J. Continuous laryngoscopy exercise test: a method for visualizing laryngeal dysfunction during exercise. *Laryngoscope.* 2006;116(1):52-7. Epub 2006/02/17.
100. Kenn K, Balkissoon R. Vocal cord dysfunction: what do we know? *Eur Respir J.* 2011;37(1):194-200. Epub 2011/01/06.
101. Berntsen S, Carlsen KC, Anderssen SA, Mowinckel P, Hageberg R, Bueso AK, et al. Norwegian adolescents with asthma are physical active and fit. *Allergy.* 2009;64(3):421-6. Epub 2009/01/30.
102. Lang DM, Butz AM, Duggan AK, Serwint JR. Physical activity in urban school-aged children with asthma. *Pediatrics.* 2004;113(4):e341-6. Epub 2004/04/03.
103. Vahlkvist S, Pedersen S. Fitness, daily activity and body composition in children with newly diagnosed, untreated asthma. *Allergy.* 2009;64(11):1649-55. Epub 2009/06/06.
104. Sandsund M, Thomassen M, Reinertsen RE, Steinshamn S. Exercise-induced asthma in adolescents: challenges for physical education teachers. *Chron Respir Dis.* 2011;8(3):171-9. Epub 2011/03/26.
105. Ram FS, Robinson SM, Black PN. Effects of physical training in asthma: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2000;34(3):162-7. Epub 2000/06/15.

106. Pacheco DR, Silva MJ, Alexandrino AM, Torres RM. Exercise-related quality of life in subjects with asthma: a systematic review. *J Asthma*. 2012;49(5):487-95. Epub 2012/05/05.
107. Milgrom H, Taussig LM. Keeping children with exercise-induced asthma active. *Pediatrics*. 1999;104(3):e38. Epub 1999/09/02.
108. Romberg K, Tufvesson E, Bjermer L. Asthma is more prevalent in elite swimming adolescents despite better mental and physical health. *Scand J Med Sci Sports*. 2012;22(3):362-71. Epub 2010/09/03.
109. Ram FS, Robinson SM, Black PN, Picot J. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD001116. Epub 2005/10/20.
110. Rasmussen F, Lambrechtsen J, Siersted HC, Hansen HS, Hansen NC. Low physical fitness in childhood is associated with the development of asthma in young adulthood: the Odense schoolchild study. *Eur Respir J*. 2000;16(5):866-70. Epub 2001/01/12.
111. Emtner M, Herala M, Stalenheim G. High-intensity physical training in adults with asthma. A 10-week rehabilitation program. *Chest*. 1996;109(2):323-30. Epub 1996/02/01.
112. Emtner M, Hedin A, Stalenheim G. Asthmatic patients' views of a comprehensive asthma rehabilitation programme: a three-year follow-up. *Physiother Res Int*. 1998;3(3):175-93. Epub 1998/10/23.
113. Scheett TP, Nemet D, Stoppani J, Maresh CM, Newcomb R, Cooper DM. The effect of endurance-type exercise training on growth mediators and inflammatory cytokines in pre-pubertal and early pubertal males. *Pediatr Res*. 2002;52(4):491-7. Epub 2002/10/03.
114. Flapper BC, Duiverman EJ, Gerritsen J, Postema K, van der Schans CP. Happiness to be gained in paediatric asthma care. *Eur Respir J*. 2008;32(6):1555-62. Epub 2008/07/11.
115. Becker JM, Rogers J, Rossini G, Mirchandani H, D'Alonzo GE, Jr. Asthma deaths during sports: report of a 7-year experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(2):264-7. Epub 2004/02/10.
116. Miller MG, Weiler JM, Baker R, Collins J, D'Alonzo G. National Athletic Trainers' Association position statement: management of asthma in athletes. *J Athl Train*. 2005;40(3):224-45. Epub 2005/11/15.
117. Edmunds AT, Tooley M, Godfrey S. The refractory period after exercise-induced asthma: its duration and relation to the severity of exercise. *Am Rev Respir Dis*. 1978;117(2):247-54. Epub 1978/02/01.
118. Kosmas EN, Milic-Emili J, Polychronaki A, Dimitroulis I, Retsou S, Gaga M, et al. Exercise-induced flow limitation, dynamic hyperinflation and exercise capacity in patients with bronchial asthma. *Eur Respir J*. 2004;24(3):378-84. Epub 2004/09/11.
119. Carlsen KH, Engh G, Mork M, Schroder E. 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*. 1998;92(2):308-15. Epub 1998/06/09.
120. Kippelen P, Fitch KD, Anderson SD, Bougault V, Boulet LP, Rundell KW, et al. Respiratory health of elite athletes - preventing airway injury: a critical review. *Br J Sports Med*. 2012;46(7):471-6. Epub 2012/04/24.
121. Millqvist E, Bake B, Bengtsson U, Lowhagen O. A breathing filter exchanging heat and moisture prevents asthma induced by cold air. *Allergy*. 1995;50(3):225-8. Epub 1995/03/01.

122. Carbonnelle S, Bernard A, Doyle IR, Grutters J, Francaux M. Fractional exhaled NO and serum pneumoproteins after swimming in a chlorinated pool. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(8):1472-6. Epub 2008/07/11.
123. Bougault V, Boulet LP. Airway dysfunction in swimmers. *Br J Sports Med.* 2012;46(6):402-6. Epub 2012/01/17.
124. Yang C, Demokritou P, Chen Q, Spengler J. Experimental validation of a computational fluid dynamics model for IAQ applications in ice rink arenas. *Indoor Air.* 2001;11(2):120-6. Epub 2001/06/08.
125. Schwindt CD, Zaldivar F, Eliakim A, Shin HW, Leu SY, Cooper DM. Inhaled fluticasone and the hormonal and inflammatory response to brief exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(10):1802-8. Epub 2010/03/24.
126. Jonasson G, Carlsen KH, Hultquist C. Low-dose budesonide improves exercise-induced bronchospasm in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11(2):120-5. Epub 2000/07/13.
127. Fitch KD. Pharmacotherapy for exercise-induced asthma: allowing normal levels of activity and sport. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2010;3(1):139-52. Epub 2010/01/01.
128. Carlsen KH, Roksund O, Olsholt K, Nja F, Leegaard J, Bratten G. Overnight protection by inhaled salmeterol on exercise-induced asthma in children. *Eur Respir J.* 1995;8(11):1852-5. Epub 1995/11/01.
129. de Benedictis FM, del Giudice MM, Forenza N, Decimo F, de Benedictis D, Capristo A. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J.* 2006;28(2):291-5. Epub 2006/04/28.
130. Rice SG. Medical conditions affecting sports participation. *Pediatrics.* 2008;121(4):841-8. Epub 2008/04/03.
131. Chiang LC, Huang JL, Fu LS. Physical activity and physical self-concept: comparison between children with and without asthma. *J Adv Nurs.* 2006;54(6):653-62. Epub 2006/06/27.
132. Dahl R, Bjermer L. Nordic consensus report on asthma management. Nordic Asthma Consensus Group. *Respir Med.* 2000;94(4):299-327. Epub 2000/06/14.
133. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax.* 2008;63 Suppl 4:iv1-121. Epub 2008/05/28.
201. Adams F. The extant works of Aretaeus, the Cappodician. London, The Sydenham Society, 1856;pp. 316-319
202. Carlsen KH, Oseid S, Odden H, et al. The response to heavy swimming exercise in children with and without bronchial asthma. In: Morehouse CA, ed. *Children and Exercise XIII.* Champaign, Illinois: Human Kinetics Publishers 1989:351-60.
203. Carlsen KH. Hvorfor utvikler idrettsutøvere så ofte astma?. *Allergi i Praksis.* 2012;2:6-12.
204. GINA. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. Available from: <http://www.ginasthma.org/> (åpnet 23.09.2012)
205. Bjermer L, Romberg, K. Behandling av ansträngningsastma. *Allergi i Praksis.* 2012;2:22-26.
206. Federation internationale de SKI international ski competition rules: book II, cross country, 2008. [http://www.fis-ski.com/data/document/icr\\_cc\\_2008.pdf](http://www.fis-ski.com/data/document/icr_cc_2008.pdf) (åpnet 23.09.2012)

207. International Biathlon Union (IBU). IBU event and competition rules, 2010.  
[http://www.biathlonworld.com/media/files/downloads/Handbook2010\\_e\\_cap3IBUEventandCompetitionRules.pdf](http://www.biathlonworld.com/media/files/downloads/Handbook2010_e_cap3IBUEventandCompetitionRules.pdf) (åpnet 23.09.2012)
208. World Anti-doping Agency (WADA). The 2012 prohibited list, 2012)  
[http://www.wada-ama.org/Documents/World\\_Anti-Doping\\_Program/WADP-Prohibited-list/2012/WADA\\_Prohibited\\_List\\_2012\\_EN.pdf](http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-Prohibited-list/2012/WADA_Prohibited_List_2012_EN.pdf) (åpnet 28.09.2012)