

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η διάγνωση βρογχικού άσθματος σε αθλητές υψηλών επιδόσεων Εκτός από τη σπιρομέτρηση*

Η άσκηση αποτελεί έναν από τους πλέον συνηθισμένους εκλυτικούς παράγοντες βρογχόσπασμου. Ο βρογχόσπασμος κατά την άσκηση αποτελεί ιδιαίτερα συχνό πρόβλημα σε αθλητές υψηλών επιδόσεων και μπορεί να επηρεάζει σημαντικά τις αθλητικές επιδόσεις. Στα άτομα αυτά, η διάγνωση άσθματος ή βρογχόσπασμου κατά την άσκηση αποτελεί σοβαρή πρόκληση, καθώς η παρουσία συμπτωμάτων έχει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα, ενώ η σπιρομέτρηση πριν και μετά από βρογχοδιαστολή συνήθως δεν είναι διαγνωστική. Σε πολλές περιπτώσεις, η τεκμηρίωση της διάγνωσης είναι εφικτή μόνο με δοκιμασίες πρόκλησης (άσκηση, εκούσιος ευκαπνικός υπεραερισμός, εισπνοή σκόνης μανιτόλης ή εκνεφώματος υπέρτονου χλωριονατριούχου ορού). Παραμένει ανοικτό το θέμα του συστηματικού ελέγχου όλων των αθλητών υψηλών επιδόσεων για βρογχόσπασμο κατά την άσκηση, ανεξάρτητα από την παρουσία συμπτωμάτων.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το βρογχικό άσθμα είναι μια νόσος ιδιαίτερα δεδομένη στο γενικό πληθυσμό, με επιπολασμό που φαίνεται να αυξάνεται προοδευτικά τα τελευταία έτη.¹ Η άσκηση αποτελεί έναν από τους πλέον συνηθισμένους εκλυτικούς παράγοντες ασθματικής παρόξυνσης («άσθμα επαγόμενο από την άσκηση», «βρογχόσπασμος επαγόμενος από την άσκηση»)²⁻⁶ Βρογχόσπασμος κατά την άσκηση μπορεί να εμφανιστεί έως και στο 90% των ασθενών με γνωστό άσθμα, ενώ η παρουσία του αποτελεί ένδειξη πλημμελούς ελέγχου της νόσου.^{3,5,7,8}

Το πρόβλημα φαίνεται ότι είναι πολύ πιο συνηθισμένο σε αθλητές υψηλών επιδόσεων απ' ό,τι σε άτομα που δεν ασκούνται ή αθλούνται ερασιτεχνικά.⁹⁻²⁰ Από μελέτες ασθενούς-μάρτυρα (case-controlled) προκύπτει ότι η συχνότητα άσθματος/βρογχόσπασμου κατά την άσκηση είναι έως και διπλάσια σε αθλητές επιδόσεων απ' ό,τι σε άτομα της ίδιας ηλικίας και φύλου στο γενικό πληθυσμό.^{21,22} Ο επιπολασμός βρογχόσπασμου κατά την άσκηση σε

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(2):188-198
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(2):188-198

**Ν. Μάρκου,¹
Π. Μυριανθεύς,²
Γ. Μπαλτόπουλος²**

¹ΜΕΘ, Λάτσειο Κέντρο Εγκαυμάτων,
«Θριάσιο» Νοσοκομείο, Αθήνα

²Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστημιακή
ΜΕΘ, ΓΝΑ «ΚΑΤ», Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα

The diagnosis of bronchial
asthma in elite athletes

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αθλητές
Άσκηση
Βρογχικό άσθμα
Δοκιμασίες πρόκλησης
Σπιρομέτρηση

Υποβλήθηκε 12.5.2010
Εγκρίθηκε 2.7.2010

αθλητές υψηλών επιδόσεων ποικίλλει από 10-50%, με τα υψηλότερα ποσοστά να απαντώνται σε άτομα που επιδίδονται σε υψηλής έντασης αερόβια άσκηση (αθλήματα αντοχής, ιδίως σε υγρό στίβο ή με έκθεση σε ψυχρό περιβάλλον).¹⁰⁻²⁰

Το βασικό ερέθισμα για την εμφάνιση βρογχόσπασμου κατά την άσκηση είναι ο υπεραερισμός που συνοδεύει την έντονη άσκηση. Εξ αιτίας του υπεραερισμού, ο εισπνεόμενος αέρας δεν αποκτά την επιθυμητή υγρασία και θερμοκρασία, με αποτέλεσμα εξάτμιση νερού και δημιουργία υπερωσμωτικού περιβάλλοντος στην επιφάνεια των αεραγωγών. Η υπερωσμωτικότητα οδηγεί σε ενεργοποίηση επιθηλιακών και σιτευτικών κυττάρων, καθώς και σε ελευθέρωση μεσολαβητών, που προκαλούν βρογχόσπασμο, αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και υπερέκκριση βλέννας. Η απώλεια θερμότητας που προκαλεί ο υπεραερισμός στους αεραγωγούς ακολουθείται από αντιδραστική υπεραϊμία κατά την επαναθέρμανση μετά από την άσκηση, που μπορεί επίσης να συμβάλει στο βρογχόσπασμο.^{23,24} Αν και ο υψηλός κατά λεπτό αερισμός

* Η μελέτη χρηματοδοτήθηκε εν μέρει από τον ΟΠΑΠ

είναι ο βασικός υπεύθυνος της πρόκλησης βρογχόσπασμου κατά την άσκηση, στην εμφάνιση του φαινομένου μπορεί επίσης να συμβάλλουν ο αυξημένος παρασυμπαθητικός τόνος σε αθλητές επιδόσεων, τυχόν προϋπάρχουσα ατοπία ή βρογχική υπεραντιδραστικότητα, καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες σχετιζόμενοι με ορισμένα αθλήματα (π.χ. η έκθεση σε ψυχρό αέρα επιτείνει την εξάτμιση από την επιφάνεια των αεραγωγών, το χλώριο στο νερό πισίνας δρα ερεθιστικά, η έκθεση σε αλλεργιογόνα ή σε αέρα με υψηλά επίπεδα μόλυνσης μπορεί να πυροδοτήσει κρίση άσθματος σε ευαίσθητα άτομα). Επίσης, έχει υποστηριχθεί ότι σε αθλητές υψηλών επιδόσεων οι ακραίες συνθήκες αερισμού μπορούν να προκαλέσουν μηχανικό stress και βλάβη αεραγωγών, με απελευθέρωση μεσολαβητών που συμβάλλουν στη φλεγμονή, στο βρογχόσπασμο στην άσκηση, στην αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας και στην αναδιαμόρφωση (remodeling) των αεραγωγών.^{16,23,25–27}

Ο βρογχόσπασμος κατά την άσκηση μπορεί να εμφανίζεται ως (α) υποκείμενο χρόνιο άσθμα που δεν ελέγχεται επαρκώς και το οποίο εμφανίζει περαιτέρω επιδείνωση κατά την άσκηση, (β) υποκείμενο άσθμα κατά τα άλλα καλά ελεγχόμενο, αλλά με βρογχόσπασμο στην άσκηση και (γ) φαινόμενο απομονωμένο μόνο στην άσκηση.⁵

Σε πρόσφατο κλινικό εργαστήριο (workshop),³ η απόφραξη αεραγωγών που πυροδοτείται με την άσκηση χαρακτηρίζεται ως (α) άσθμα επαγόμενο από την άσκηση (exercise-induced asthma), όταν υπάρχουν και άλλες εκδηλώσεις άσθματος, και (β) βρογχόσπασμος κατά την άσκηση (exercise-induced bronchospasm), όταν απουσιάζει από το ιστορικό οποιαδήποτε άλλη εκδήλωση άσθματος. Δεν υπάρχει ομοφωνία για το κατά πόσον ο βρογχόσπασμος κατά την άσκηση είναι μια ιδιαίτερη μορφή άσθματος ή –τουλάχιστον σε κάποιες περιπτώσεις– διακριτή οντότητα σχετιζόμενη με βλάβη των αεραγωγών λόγω της έντονης άσκησης.^{3,4,6,8,19,27–30} Ωστόσο, καθώς οι κλινικές εκδηλώσεις, οι διαγνωστικοί προβληματισμοί και η θεραπευτική αντιμετώπιση δεν διαφέρουν, στην παρακάτω συζήτηση δεν θα χρησιμοποιηθεί η διάκριση μεταξύ βρογχόσπασμου και άσθματος επαγόμενου από την άσκηση.

Στους αθλητές επιδόσεων, ο βρογχόσπασμος κατά την άσκηση επηρεάζει αρνητικά τις αθλητικές επιδόσεις,^{31,32} ενώ, όταν εμφανίζεται στο πλαίσιο ανεπαρκώς ελεγχόμενου βρογχικού άσθματος, επηρεάζει και τη συνολική ποιότητα ζωής.² Αξίζει να σημειωθεί ότι σε νεαρούς αθλητές, ακόμη και με ιστορικό ήπιου άσθματος, έχουν αναφερθεί θάνατοι που σχετίζονται με ασθματική παρόξυνση κατά την αθλητική συνάντηση ή αμέσως μετά από αυτή.³³ Επί πλέον, υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι η μακροχρόνια,

υψηλής έντασης, προπόνηση σε αθλήματα αντοχής μπορεί όχι μόνο να εκλύει βρογχόσπασμο κατά την άσκηση αλλά και να ευνοεί την εμφάνιση μονιμότερης βρογχικής υπεραντιδραστικότητας και άσθματος με αναδιαμόρφωση (remodeling) αεραγωγών.^{20,24,30,34–36} Για τους παραπάνω λόγους, στους αθλητές πρέπει να επιδιώκεται η έγκαιρη διάγνωση και η αντιμετώπιση τόσο του πιθανού βρογχικού άσθματος όσο και του αμιγούς βρογχόσπασμου κατά την άσκηση. Από το 2001 η Διεθνής Ολυμπιακή Επιτροπή θέτει αυστηρούς περιορισμούς στη χρήση εισπνεόμενων φαρμάκων και θεωρεί ότι η αντικειμενική τεκμηρίωση άσθματος ή και βρογχόσπασμου κατά την άσκηση αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση για την άδεια χρήσης εισπνεόμενων β₂-διεγερτών σε αθλητές που συμμετέχουν στους Ολυμπιακούς αγώνες. Η συγκεκριμένη προσέγγιση έχει υιοθετηθεί πλέον στις περισσότερες μεγάλες αθλητικές διοργανώσεις.²³

Ωστόσο, στους αθλητές επιδόσεων η διάγνωση βρογχικού άσθματος αποτελεί σοβαρή πρόκληση, επειδή τα συνηθισμένα εργαλεία διάγνωσης άσθματος –κλινική εκτίμηση, σπιρομέτρηση πριν και μετά από βρογχοδιαστολή– εμφανίζουν σοβαρούς περιορισμούς στην εν λόγω ομάδα. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στους Ολυμπιακούς αγώνες του 2004 στην Αθήνα, για τεκμηρίωση της ανάγκης χρήσης εισπνεόμενου β₂-διεγέρτη, η σπιρομέτρηση πριν και μετά από τη βρογχοδιαστολή αρκούσε μόλις στο 17% των περιπτώσεων, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν αναγκαίες πιο εξειδικευμένες δοκιμασίες (κυρίως εκούσιος ευκαπνικός υπεραερισμός [EVH] ή πρόκληση με άσκηση).³⁵

Στη συνέχεια, θα συζητηθούν τα προβλήματα που μπορούν να απαντηθούν στη διάγνωση βρογχόσπασμου κατά την άσκηση/βρογχικού άσθματος σε αθλητές επιδόσεων, καθώς και τις εξειδικευμένες δοκιμασίες που συνήθως απαιτούνται για τεκμηρίωση της διάγνωσης στους αθλητές.

2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Το ιστορικό και η κλινική εκτίμηση έχουν κεντρικό ρόλο στη διάγνωση του βρογχικού άσθματος.²

Επίσης, το ιστορικό είναι χαρακτηριστικό σε ασθενείς με άσθμα που εμφανίζουν επεισόδια βρογχόσπασμου κατά την άσκηση: Μετά από 6–8 min έντονης και συνεχούς αερόβιας άσκησης, μπορεί να εμφανιστεί βήχας, συριγμός, δύσπνοια, συσφιγκτικό αίσθημα στο θώρακα ή υπερέκκριση βλέννας. Τα συμπτώματα αυτά παρατηρούνται συνήθως 5–10 min από το πέρας της άσκησης, αν και ενδέχεται να εμφανίζονται έως και 30 min μετά.^{2,5}

Ωστόσο, το ιστορικό δεν έχει την ίδια αξία σε αθλητές υψηλών επιδόσεων. Σε αυτή την ομάδα, η εμφάνιση συμπτωμάτων δεν είναι ούτε ευαίσθητος αλλά ούτε και ειδικός δείκτης παρουσίας αντικειμενικά βεβαιωμένου βρογχόσπασμου κατά την άσκηση.^{17,37-42} Τέτοια συμπτώματα μπορεί να θέτουν υποψία του προβλήματος αλλά δεν είναι αρκετά ειδικά ώστε να ταυτοποιούν, με ασφάλεια, αθλητές με αντικειμενικό πρόβλημα.^{17,39} Ο έλεγχος των συμπτωμάτων με προληπτική (πριν από την άσκηση) ή θεραπευτική χορήγηση β₂-διεγέρτη ενισχύει την υποψία του βρογχόσπασμου κατά την άσκηση,⁴³ αλλά η εν λόγω προσέγγιση δεν έχει τύχει συστηματικότερης μελέτης σε αθλητές υψηλών επιδόσεων.

Επί πλέον, αρκετοί αθλητές εμφανίζουν αντικειμενικά τεκμηριωμένο βρογχόσπασμο κατά την άσκηση χωρίς να αναφέρουν αντίστοιχα συμπτώματα (κατ' αναλογία, με "poor perceivers" στο χρόνιο άσθμα).^{11,40-42} Έτσι, σε 107 αθλητές που υποβλήθηκαν σε πρόκληση με ακούσιο ευκαπνικό υπεραερισμό, διαπιστώθηκε βρογχόσπασμος κατά την άσκηση στο 35% των συμπτωματικών ατόμων αλλά και στο 36% των αθλητών χωρίς συμπτώματα.¹⁷ Σε άλλη μελέτη, ενώ περίπου οι μισοί αθλητές ορειβατικού σκι εμφάνιζαν βρογχόσπασμο επαγόμενο από την άσκηση, το 73% από αυτούς δεν είχε συμπτώματα.⁴¹ Έτσι, αναγνωρίζεται πλέον ότι η παρουσία συμπτωμάτων κατά την άσκηση χωρίς αντικειμενική επιβεβαίωση δεν αρκεί για τη διάγνωση άσθματος επαγόμενου από την άσκηση σε αθλητές υψηλών επιδόσεων.^{3,4,44} Αξίζει να σημειωθεί ότι η απαίτηση της Διεθνούς Ολυμπιακής Επιτροπής να παρέχουν όλοι οι ασθματικοί ασθενείς αντικειμενική απόδειξη άσθματος για να τους επιτρέπεται η χρήση β₂-διεγερτών, κατέδειξε ότι η διάγνωση δεν μπορούσε να τεκμηριωθεί στο 21% των έως τότε χαρακτηρισμένων ως ασθματικών αθλητών, ενώ αρκετοί αθλητές, χωρίς κλινική υποψία άσθματος, είχαν θετικές δοκιμασίες για βρογχόσπασμο κατά την άσκηση.⁴⁵

Υπενθυμίζεται ότι σε αθλητές υψηλών επιδόσεων που αναφέρουν αναπνευστικά συμπτώματα κατά την άσκηση, η διαφορική διάγνωση μπορεί να περιλαμβάνει εκτός από το βρογχόσπασμο κατά την άσκηση μια εξαιρετικά μεγάλη ποικιλία διαταραχών:⁴⁶⁻⁴⁹

α) *Λαρυγγική δυσλειτουργία κατά την άσκηση*, (exercise-induced laryngeal dysfunction): Σε πολύ έντονη άσκηση μπορεί να παρατηρηθεί παράδοξη στένωση του ανώτερου αεραγωγού με εισπνευστικό συριγμό και δύσπνοια που λύεται εντός 5 min από τη διακοπή της άσκησης. Συνήθως, οφείλεται είτε σε σύμπτωση των τοιχωμάτων του λάρυγγα κατά την άσκηση λόγω των έντονα αρνητικών ενδοαυλικών πιέσεων που μπορούν να εμφανιστούν στην

εισπνοή είτε σε δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών. Το πρόβλημα αποκαλύπτεται στη διάρκεια δοκιμασίας πρόκλησης με άσκηση: Σε επίπεδα πολύ υψηλού κατά min αερισμού, παρατηρείται στην καταγραφή της καμπύλης ροής όγκου άμεσος και αιφνίδιος περιορισμός εισπνευστικών και εκπνευστικών ροών, ενώ η μέγιστη καμπύλη ροής όγκου καταδεικνύει επιπέδωση της εισπνευστικής ροής. Συνυπάρχει αύξηση τελοεκπνευστικού CO₂, υποκορεσμός, ενώ ο αθλητής εμφανίζει εισπνευστικό συριγμό, δύσπνοια και ενίοτε αίσθημα ότι «κλείνει ο λαιμός». Χαρακτηριστικά, αμέσως μετά από τη διακοπή της άσκησης εξαφανίζεται το πρόβλημα.

β) *Βήχας και δύσπνοια προκαλούμενα από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση* (είναι συνηθισμένη στην έντονη άσκηση).

γ) *Ο πολύ έντονος υπεραερισμός κατά την άσκηση μπορεί να προκαλεί δύσπνοια ή και θωρακικό άλγος μη ισχαιμικής αιτιολογίας* (όχι όμως και βήχα, συριγμό ή απόχρεμψη). Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να αναπαραχθούν και με εκούσιο υπεραερισμό. Σε δοκιμασία πρόκλησης με άσκηση, ενώ απουσιάζει βρογχική υπεραντιδραστικότητα, έχει παρατηρηθεί στη μέγιστη άσκηση ασυνήθιστα μεγάλη αναπνευστική απόκριση με εκσεσημασμένη μείωση του τελοεκπνευστικού CO₂.

δ) *Περιορισμός εκπνευστικής ροής χωρίς βρογχόσπασμο*. Μπορεί να παρατηρηθεί σε αθλητές αντοχής με φυσιολογικούς αεραγωγούς και καμπύλες ροής-όγκου, αλλά που λόγω εξαιρετικά έντονης άσκησης απαιτούν τόσο υψηλό αερισμό και ροές ώστε να επέρχεται περιορισμός εκπνευστικής ροής (airflow limitation) και δυναμική υπερδιάταση με δύσπνοια.^{50,51}

ε) *Σημαντικός αποκορεσμός κοντά στην περιοχή της μέγιστης κόπωσης*. Πρόκειται για μεγέθυνση του φαινομένου της προοδευτικής διεύρυνσης του PA-aO₂ που παρατηρείται φυσιολογικά, με αυξανόμενη ένταση άσκησης. Μερικοί αθλητές υψηλών επιδόσεων σε ακραία επίπεδα άσκησης μπορούν να εμφανίζουν σημαντικό αποκορεσμό, που οφείλεται κυρίως σε ανεπαρκή διάχυση του οξυγόνου στον πνεύμονα λόγω ταχύτατης διέλευσης του αίματος από την πνευμονική κυκλοφορία. Επίσης, μπορεί να συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες, όπως η εμφάνιση κατά την άσκηση μικρών ενδοπνευμονικών διαφυγών (shunts) ή διαφυγών μέσω του ωοειδούς τρήματος: Ακόμη και μια μικρή διαφυγή της τάξης του 2-3% μπορεί να επηρεάσει την αρτηριακή οξυγόνωση στην πολύ έντονη άσκηση λόγω της μεγάλης μείωσης του SvO₂ (η O₂ER μπορεί να ανέλθει έως και 90% σε μέγιστη άσκηση). Υπερηχοκαρδιογράφημα αντίθεσης κατά την πρόκληση με άσκηση μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση.

στ) *Καρδιολογικά προβλήματα.*

ζ) *Αναφυλαξία επαγόμενη από την άσκηση:* Δύσπνοια στην άσκηση σε συνδυασμό με κνησμό, κνίδωση ή και καταπληξία. Μπορεί να πυροδοτηθεί από έντονη άσκηση, ψυχρό αέρα, ασπιρίνη. Ενίοτε, ευθύνεται ο συνδυασμός κατανάλωσης ορισμένων τροφών στις οποίες υπάρχει υπερευαισθησία (π.χ. όστρακα) με έντονη άσκηση, λίγες ώρες αργότερα.

η) *Πνευμονικό οίδημα κατά την κολύμβηση:* Έχει περιγραφεί σε αθλητές υγρού στίβου μετά από πολύ έντονη άσκηση. Υπάρχει τυπική συμπτωματολογία πνευμονικού οιδήματος και περιοριστικό σύνδρομο, που μπορεί να παραμείνει έως και μία εβδομάδα μετά από το εκλυτικό γεγονός.

Η πληθώρα των εναλλακτικών διαγνώσεων καθιστά ακόμη πιο επιτακτική τη διαγνωστική διερεύνηση και την αντικειμενική επιβεβαίωση του βρογχόσπασμου κατά την άσκηση σε συμπτωματικούς αθλητές υψηλών επιδόσεων.

3. ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ

Η σπιρομέτρηση πριν και μετά από τη βρογχοδιαστολή έχει κεντρική θέση στη διάγνωση του άσθματος² και, όπως ισχύει στο γενικό πληθυσμό, έτσι και στους αθλητές αποτελεί το πρώτο βήμα στην επιβεβαίωση της διάγνωσης.^{3,28} Ωστόσο, οι περισσότεροι αθλητές με άσθμα/βρογχόσπασμο στην άσκηση έχουν φυσιολογική σπιρομέτρηση.^{12,22,28,37,38,52–55}

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της σπιρομέτρησης στους αθλητές πρέπει να λαμβάνει υπ' όψη ότι οι προβλεπόμενες τιμές βασίζονται σε δεδομένα από το γενικό πληθυσμό, που δεν μπορούν να μεταφερθούν αυτόματα και στους αθλητές υψηλών επιδόσεων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ακόμη και σχετικά ήπια φυσική δραστηριότητα στο γενικό πληθυσμό συνδέεται με ελαφρά υψηλότερες σπιρομετρικές τιμές και βραδύτερη μείωση της FEV₁ με το χρόνο.^{56–60} Αυτή η τάση είναι πολύ πιο έντονη σε αθλητές, με αποτέλεσμα πολύ συχνή FEV₁ εκτός από το φυσιολογικό εύρος τιμών για το γενικό πληθυσμό (10–20% μεγαλύτερη).^{9,17,25,52,53,61} Έτσι σε αθλητές, μια φαινομενικά σχετικά καλή σπιρομέτρηση μπορεί να οδηγεί σε υποεκτίμηση του πραγματικού βαθμού απόφραξης, που αποκαλύπτεται στην περίπτωση σπιρομέτρησης μετά από βρογχοδιαστολή. Θα είχε ενδιαφέρον η προσπάθεια διατύπωσης προβλεπόμενων σπιρομετρικών τιμών σε αθλητές υψηλών επιδόσεων, αν και δεν είναι ακριβώς γνωστό πόσο θα επηρέαζε κάτι τέτοιο τη διαγνωστική αξία της σπιρομέτρησης στη συγκεκριμένη ομάδα ατόμων.

4. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ

Στην πλειοψηφία των αθλητών με βρογχικό άσθμα/βρογχόσπασμο στην άσκηση, η διάγνωση βασίζεται σε δοκιμασίες πρόκλησης που ελέγχουν την αντιδραστικότητα των αεραγωγών σε συνθήκες ανάλογες με αυτές της έντονης άσκησης.

Η πλέον άμεση από αυτές τις προσεγγίσεις είναι η πρόκληση με άσκηση. Ο σχετικός έλεγχος μπορεί να γίνει είτε σε εργαστήριο εργοσπιρομετρίας με άσκηση σταθερού έργου σε τάπητα ή εργομετρικό ποδήλατο είτε με ελεύθερη άσκηση σε πραγματικές συνθήκες άθλησης. Επίσης, μπορεί να ελεγχθεί η μη ειδική βρογχική αντιδραστικότητα με άμεση βρογχοπρόκληση με μεταχολίνη ή να χρησιμοποιηθούν διάφορες μορφές έμμεσης πρόκλησης (εκούσιος ευκαπνικός υπεραερισμός, εισπνοή υπέρτονων ουσιών ή AMP).^{3,4}

Σε αντίθεση με τη μεταχολίνη, οι έμμεσες μορφές πρόκλησης, στις οποίες κατατάσσεται και η πρόκληση με άσκηση, δεν ασκούν άμεση δράση στις λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων αλλά προκαλούν βρογχόσπασμο μέσω απελευθέρωσης μεσολαβητών στους αεραγωγούς.^{3,4} Στην πρόκληση με μανιτόλη ή με εισπνοή υπέρτονου χλωριονατριούχου ορού δημιουργείται υπέρτονο περιβάλλον στην επιφάνεια των αεραγωγών, αναπαράγοντας έτσι το βασικό μηχανισμό πρόκλησης βρογχόσπασμου κατά την άσκηση. Τον ίδιο μηχανισμό αναπαράγει και ο εκούσιος ευκαπνικός υπεραερισμός.^{3,4,23,24}

Οι έμμεσες προκλήσεις φαίνεται ότι είναι περισσότερο αποτελεσματικές από την άμεση βρογχοπρόκληση για τη διάγνωση βρογχόσπασμου κατά την άσκηση σε αθλητές υψηλών επιδόσεων,^{30,62} ενώ τα αποτελέσματά τους σχετίζονται καλύτερα με τα αποτελέσματα πρόκλησης με άσκηση απ' ό,τι η άμεση πρόκληση με μεταχολίνη.^{63–66} Ωστόσο, αν ο στόχος της πρόκλησης είναι η διάγνωση χρόνιου άσθματος και όχι βρογχόσπασμου κατά την άσκηση, οι έμμεσες προκλήσεις μπορεί να μην είναι αρκετά ευαίσθητες για την ανίχνευση πολύ ήπιας ή υποκλινικής νόσου.^{63,67}

Ένα σοβαρό πρόβλημα στις προκλήσεις με άσκηση είναι η ανεπαρκής προτύπωση –ιδίως στην ελεύθερη άσκηση σε πραγματικές συνθήκες άθλησης– και η μεγάλη ποικιλία των πρωτοκόλλων.⁴ Πάντως, επειδή το βασικό ερέθισμα για το βρογχόσπασμο στην άσκηση είναι η δημιουργία υπερωσμωτικού περιβάλλοντος στους αεραγωγούς μέσω υπεραερισμού, θεωρείται ότι η πρόκληση με άσκηση παρέχει πιο αξιόπιστα και αναπαραγώγιμα αποτελέσματα όταν (α) έχει ως στόχο την επίτευξη συγκεκριμένων επιπέδων κατά min αερισμού και (β) ο εξεταζόμενος εισπνέει αντί του αέρα του περιβάλλοντος, που δεν έχει ελεγχόμενη

υγρασία, ξηρό αέρα, ο οποίος παρέχεται από φιάλη.⁴ Με αυτές τις προϋποθέσεις, και για παρόμοιο κατά min αερισμό, η πρόκληση με άσκηση παρέχει παρόμοια αποτελέσματα με τον εκούσιο ευκαπνικό υπεραερισμό.⁶⁸⁻⁷⁰

Σε όλες τις δοκιμασίες πρόκλησης, ως κριτήριο θετικής απόκρισης λαμβάνεται μεταβολή της FEV₁ μεγαλύτερη της μέσης τιμής ± δύο σταθερών αποκλίσεων της μεταβολής που παρατηρείται στη μέγιστη πρόκληση σε υγιή άτομα χωρίς άσθμα και χωρίς συμπτώματα στην άσκηση.⁴ Ωστόσο, η εφαρμογή του συγκεκριμένου κριτηρίου σε αθλητές υψηλών επιδόσεων μπορεί να είναι προβληματική, καθώς δεν είναι γνωστό αν το εύρος των φυσιολογικά αναμενόμενων μεταβολών της FEV₁ σε μια δοκιμασία πρόκλησης είναι το ίδιο με αυτό που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό.⁷¹ Εξ άλλου, σήμερα είναι γνωστό ότι η απουσία συμπτωμάτων κατά την έντονη άσκηση σε αθλητές υψηλών επιδόσεων δεν αποκλείει βρογχόσπασμο κατά την άσκηση.¹⁷ Αυτό σημαίνει ότι οι προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές για δοκιμασίες πρόκλησης μπορεί να είναι υπερεκτιμημένες, ακόμη και αν βασίζονται σε ασυμπτωματικούς αθλητές υψηλών επιδόσεων χωρίς γνωστό ιστορικό άσθματος. Πιθανόν να προκύψουν περισσότερο αξιόπιστα αποτελέσματα στην περίπτωση όπου η ομάδα ελέγχου ορίζεται με αυστηρότερα κριτήρια (π.χ. να έχει επί πλέον αρνητικό οικογενειακό ιστορικό άσθματος και απουσία ατοπίας,^{54,55} αφού αναφέρεται ότι οι ατοπικοί έχουν 25 και πλέον φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο [relative risk] για βρογχόσπασμο στην άσκηση απ' ό,τι μη ατοπικά άτομα).⁷²

Ένα παράδειγμα είναι το κριτήριο της μείωσης FEV₁ ≥10% που προτείνεται για την πρόκληση με άσκηση.⁷³ Η τιμή βασίστηκε σε ευρήματα από πληθυσμούς ασυμπτωματικών παιδιών, στρατευμένων και αθλητών.⁷³ Η μεταβολή αυτή είναι ένα λογικό διαχωριστικό όριο, καθώς απ' ενός ο συντελεστής μεταβλητότητας (coefficient of variation) σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις FEV₁ είναι 6% και απ' ετέρου η φυσιολογική ανταπόκριση ενός υγιούς ατόμου στην άσκηση είναι η αύξηση και όχι η μείωση της FEV₁.⁷³ Ωστόσο, όταν σε αθλητές χειμερινών αθλημάτων το κριτήριο θετικής απόκρισης στην πρόκληση με άσκηση σε πραγματικές συνθήκες βασιζόταν σε «μη ασθματική» ομάδα ελέγχου αθλητών με ανάλογες επιδόσεις, το όριο φυσιολογικής μεταβολής της FEV₁ μετά από την πρόκληση ήταν μόλις 7%.⁵³ Επίσης, σε δρομείς που ελέγχονταν με πρόκληση με άσκηση σε πραγματικές συνθήκες, όταν η ομάδα ελέγχου απαρτιζόταν από δρομείς ανάλογων επιδόσεων ενώ αποκλείονταν άτομα με άσθμα, οικογενειακό ιστορικό άσθματος ή ατοπία, το κριτήριο θετικής απόκρισης ήταν μεταβολή FEV₁ >6,5%.^{54,55} Ωστόσο, το όριο του 10% εξακολουθεί να γίνεται αποδεκτό, με το σκεπτικό

ότι οι μετρήσεις της FEV₁ έχουν έτσι κι αλλιώς μια εγγενή μεταβλητότητα και ότι μειώσεις FEV₁ ≥10% είναι πιθανότερο να έχουν φυσιολογική σημασία και να επηρεάζουν τις αθλητικές επιδόσεις.⁷¹

Επίσης, έχει εξεταστεί η χρήση εναλλακτικών δεικτών απόκρισης στις διάφορες προκλήσεις αντί της μεταβολής της FEV₁. Η χρήση της μεσοεκπνευστικής ροής δεν φαίνεται να πλεονεκτεί.⁷⁴ Η ταλαντωσιμετρία (impulse oscillometry) θα μπορούσε να αποτελεί εναλλακτική προσέγγιση αντί της σπιρομέτρησης και έχει το πλεονέκτημα ότι απαιτείται μικρότερη συνεργασία.^{69,75} Σύμφωνα με ορισμένες ενδείξεις, η ταλαντωσιμετρία (impulse oscillometry) αποτελεί πιο ευαίσθητο μέτρο μεταβολής στη λειτουργία των αεραγωγών έναντι της σπιρομέτρησης.⁶⁸

4.1. Πρόκληση με άσκηση στο εργαστήριο εργοσπιρομετρίας

Εφαρμόζεται πρωτόκολλο άσκησης σταθερού έργου, διάρκειας 8 min, σε τάπητα ή εργομετρικό ποδήλατο. Πρωτόκολλα καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης με αυξανόμενη ένταση άσκησης είναι ανεπαρκή για έλεγχο στην άσκηση, επειδή δεν παρέχουν αρκετό χρόνο άσκησης υψηλής έντασης ώστε να εκλυθεί βρογχόσπασμος.^{3,4,73,76}

Στο γενικό πληθυσμό, το επίπεδο της άσκησης καθορίζεται έτσι ώστε να επιτυγχάνεται στα πρώτα 2-4 min της άσκησης καρδιακή συχνότητα >80-90% της προβλεπόμενης μέγιστης τιμής, αλλά στους αθλητές υψηλών επιδόσεων καλό είναι να επιδιώκεται καρδιακή συχνότητα >95% της προβλεπόμενης μέγιστης τιμής,^{3,4,76} καθώς με αυξανόμενη ένταση άσκησης αυξάνει πολύ η ευαισθησία της δοκιμασίας.^{77,78} Μέτρηση του κατά min αερισμού (V_E) δεν είναι αναγκαία,⁷³ αλλά με δεδομένο τον καθοριστικό ρόλο του υψηλού κατά min αερισμού στην πρόκληση βρογχόσπασμου, είναι επιθυμητή.⁷⁶ Στο γενικό πληθυσμό, ένας κατά min αερισμός ~60% του υπολογιζόμενου μέγιστου εκούσιου αερισμού [maximal voluntary ventilation, MVV (=35×FEV₁)] μπορεί να είναι επαρκής,⁷³ αλλά τιμές >85% του MVV έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε αθλητές υψηλών επιδόσεων.⁷⁶

Έχει δειχθεί ότι το αποτέλεσμα της πρόκλησης σχετίζεται κυρίως με το βαθμό υγρασίας και όχι με τη θερμοκρασία του εισπνεόμενου αέρα.⁶⁸⁻⁷⁰ Κατ' ελάχιστον, πρέπει να εισπνέεται αέρας με σχετική υγρασία <50%, η οποία πρέπει να μετράται και να καταγράφεται.⁷³ Ωστόσο, προτιμάται η εισπνοή ξηρού αέρα (<5 mg H₂O/L) από φιάλη αερίου.⁷⁶

Σπιρομέτρηση γίνεται πριν από την άσκηση, ενώ μετά την ολοκλήρωση αυτής επιτελούνται επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ανά 3-5 min έως και 30 min μετά από το πέρας της άσκησης. Σε κάθε χρονικό σημείο απαιτούνται δύο

αναπαραγώγιμες μετρήσεις, με διαφορά <3%. Αξιολογείται μείωση της FEV₁ ≥10%.^{3,4,73,76} Σε υποψία λαρυγγικής δυσλειτουργίας, συστήνεται κατ' ελάχιστον αμέσως μετά από την ολοκλήρωση της πρόκλησης καμπύλη ροής όγκου στην οποία αναζητείται επιπέδωση του εισπνευστικού σκέλους.^{48,79}

Γενικά, τα αποτελέσματα της πρόκλησης με άσκηση σταθερού έργου στο εργαστήριο εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο.⁶⁸⁻⁷⁰ Το πλήθος των πρωτοκόλλων και η ελλιπή προτύπωση είναι σημαντικό πρόβλημα της μεθόδου.⁴ Πάντως, όταν χρησιμοποιείται ως μέτρο έντασης της πρόκλησης ο κατά min αερισμός αντί της καρδιακής συχνότητας και εξασφαλίζεται εισπνοή αέρα με ελεγχόμενη σχετική υγρασία, η μέθοδος έχει ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα, καθώς και ικανοποιητική αναπαραγωγιμότητα αποτελεσμάτων.⁶⁸⁻⁷⁰

Σε συμπτωματικό αθλητή υψηλών επιδόσεων, αν η πρόκληση με άσκηση είναι αρνητική, πρέπει να εξετάζεται κατά πόσο οι συνθήκες κατά τη δοκιμασία είναι ανάλογες με τις συνθήκες στις οποίες εκλύονται συνήθως τα συμπτώματα και αν εξασφαλίζεται ίδια ένταση άσκησης.⁸⁰

4.2. Άσκηση σε πραγματικές συνθήκες εκτός εργαστηρίου

Ο αθλητής επιδίδεται στο άθλημά του, ιδανικά σε περιβάλλον παρόμοιο με εκείνο στο οποίο αναφέρει συμπτώματα κατά την άσκηση. Ελεύθερο τρέξιμο ή δεκάλεπτο τροχαδάκι (~1 km) μπορεί να είναι αρκετό για κατάδειξη βρογχόσπασμου κατά την άσκηση σε ερασιτέχνες, ενώ αποτελεί εύκολο και οικονομικό τρόπο για προσυμπτωματική εξέταση (screening) μεγάλων πληθυσμών.^{4,5} Σε αθλητές υψηλών επιδόσεων, σύντομης διάρκειας άθληση σε πραγματικές συνθήκες αποτελεί έγκυρη προσέγγιση,^{81,82} ενώ σε αθλητές χειμερινών αθλημάτων ενδεχομένως μπορεί να είναι περισσότερο ευαίσθητη από την άσκηση στο εργαστήριο.^{59,83} Οι επιφυλάξεις για την ευαισθησία της μεθόδου^{80,84} σχετίζονται με το γεγονός ότι δεν εξασφαλίζει ελεγχόμενες συνθήκες ούτε για το μέγεθος της πρόκλησης ούτε για τις περιβαλλοντικές συνθήκες.⁴ Γενικά, αξιολογείται ως θετική απόκριση μια πτώση FEV₁ ≥10% έως και 30 min από το πέρας της άσκησης.⁵ Σε μεγάλες ομάδες, επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί για screening η μεταβολή της μέγιστης εκπνευστικής ροής (peak expiratory flow, PEF) (αντί της FEV₁) με την άσκηση.³ Ωστόσο, η εν λόγω προσέγγιση δεν θεωρείται αξιόπιστη.⁸⁵

4.3. Έλεγχος μη ειδικής βρογχικής αντιδραστικότητας με μεταχολίνη

Η πρόκληση με μεταχολίνη είναι μια δοκιμασία που

συνήθως βρίσκεται θετική σε άτομα με υποκείμενο άσθμα, ακόμη και όταν η σπιρομέτρηση στην ηρεμία είναι φυσιολογική.^{2,73} Ωστόσο, αν και πολλά άτομα με άσθμα και βρογχική υπεραντιδραστικότητα εμφανίζουν βρογχόσπασμο στην άσκηση, η απόκριση στη μεταχολίνη δεν σχετίζεται απαραίτητα με θετικές δοκιμασίες για βρογχόσπασμο επαγόμενο από την άσκηση.⁵ Έτσι, σε αθλητές υψηλών επιδόσεων η ευαισθησία της μεταχολίνης για βρογχόσπασμο κατά την άσκηση δεν φαίνεται να υπερβαίνει το 40-70%.^{8,86-88} Πιθανόν, τα αποτελέσματα της πρόκλησης με μεταχολίνη να είναι καλύτερα σε αθλητές που ασκούνται σε ψυχρό και ξηρό περιβάλλον,⁷⁷ αν και δεν υπάρχει ομοφωνία για το σχετικό ζήτημα.⁸⁷

4.4. Εκούσιος ευκαπνικός υπεραερισμός (eucapnic voluntary hyperpnea)

Ουσιαστικά, η μέθοδος αυτή αναπαράγει στο εργαστήριο το βασικό μηχανισμό βρογχόσπασμου κατά την άσκηση: Ο υπεραερισμός προκαλεί ξήρανση της επιφάνειας των αεραγωγών, με αύξηση της ωσμωτικότητας και ελευθέρωση μεσολαβητών από φλεγμονώδη κύτταρα, με αποτέλεσμα βρογχόσπασμο.⁴

Η μέθοδος συνίσταται σε εκούσια εισπνοή ξηρού αέρα με περιεκτικότητα 4,5-5% σε CO₂. Με συνεχή μέτρηση του κατά min αερισμού εξασφαλίζεται ένα προκαθορισμένο επίπεδο αερισμού (60-85% του υπολογιζόμενου MVV – ειδικά για αθλητές υψηλών επιδόσεων, τουλάχιστον 85% του MVV) για 6 min.^{3,4,64} Το CO₂ στο μείγμα προστίθεται για την αποφυγή υποκαπνίας, που μπορεί επίσης να ευνοήσει την εμφάνιση βρογχόσπασμου.⁴ Δεν είναι αναγκαία η χρήση ψυχρού μείγματος αέρα.^{64,65} Τον υπεραερισμό ακολουθούν επανειλημμένες σπιρομετρήσεις κατά τακτά χρονικά διαστήματα, όπως και με την πρόκληση με άσκηση.⁴ Συνήθως, ο MVV υπολογίζεται ως (=30 ή 35×FEV₁).⁴ Ωστόσο, έχειδειχθεί ότι σε αθλητές υψηλών επιδόσεων, ενώ υπάρχει καλή συσχέτιση του υπολογιζόμενου MVV με το μετρούμενο στην καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης μέγιστο κατά min αερισμό (VE_{max}), σε μια σημαντική μειοψηφία αθλητών ο υπολογιζόμενος MVV δίνει τιμές χαμηλότερες από το μετρούμενο VE_{max}, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα στην πρόκληση με υπεραερισμό. Έτσι, στους αθλητές υψηλών επιδόσεων έχει προταθεί να χρησιμοποιείται αερισμός στο 85% του μετρούμενου VE_{max}, όπου υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης.⁸⁹

Ο εκούσιος ευκαπνικός υπεραερισμός έχει υψηλή ευαισθησία για διάγνωση βρογχόσπασμου κατά την άσκηση.^{8,80,84,90} Επί πλέον, είναι μια προσέγγιση αρκετά απλούστερη από τις προκλήσεις με άσκηση, πρακτική και καλά

προτυπωμένη. Η Ιατρική Επιτροπή της Διεθνούς Ολυμπιακής Επιτροπής (ΔΟΕ) θεωρεί ότι ο εκούσιος ευκαπνικός υπεραερισμός είναι η δοκιμασία εκλογής για τεκμηρίωση βρογχόσπασμου κατά την άσκηση.^{3,44}

4.5. Πρόκληση με υπέρτονο χλωριονατριούχο ορό

Η νεφελοποίηση υπέρτονου φυσιολογικού ορού προκαλεί βρογχόσπασμο σε άτομα με προδιάθεση, μέσω αύξησης της ωσμωτικότητας στην επιφάνεια των αεραγωγών.⁴ Αρχικά, ο εξεταζόμενος εισπνέει εκνέφωμα διαλύματος υπέρτονου χλωριονατριούχου ορού 4,5% για 30 sec και μετά από 60 sec ακολουθεί σπιρομέτρηση. Η συγκεκριμένη διαδικασία επαναλαμβάνεται με προοδευτική αύξηση της διάρκειας έκθεσης (1, 2, 4, 8 min) μέχρι πτώσης $\geq 15\%$ της αρχικής FEV₁ –που εκλαμβάνεται ως θετική απόκριση– ή έως 15,5 min συνολικής έκθεσης (συνολικά 22,5 mL υπέρτονου διαλύματος) χωρίς σημαντική μείωση της FEV₁.⁴ Σε ασθενείς με άσθμα έχει ανάλογη αξία με την πρόκληση με άσκηση και τον εκούσιο ευκαπνικό υπεραερισμό, αν και δεν υπάρχουν ιδιαίτερες μελέτες που να επικεντρώνονται στο βρογχόσπασμο που επάγεται στην άσκηση σε αθλητές.⁴ Θεωρείται ότι η δοκιμασία είναι περισσότερο ασφαλής από την πρόκληση με άσκηση και τον εκούσιο ευκαπνικό υπεραερισμό, αφού είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσει απότομη μείωση της FEV₁.⁴

4.6. Πρόκληση με εισπνεόμενημανιτόλη σε σκόνη

Η εισπνοήμανιτόλης σε σκόνη προκαλεί, όπως και η εισπνοή υπέρτονου χλωριονατριούχου ορού, βρογχόσπασμο σε ευαίσθητα άτομα μέσω δημιουργίας υπέρτονου περιβάλλοντος στην επιφάνεια των αεραγωγών. Η αρχική δόση είναι 5 mg και προοδευτικά διπλασιάζεται έως τα 160 mg. Ένα min μετά από κάθε εισπνοή ακολουθεί σπιρομέτρηση (δύο προσπάθειες). Η δοκιμασία θεωρείται θετική σε μείωση της FEV₁ $\geq 15\%$.⁴

Είναι πολύ ενδιαφέρουσα προσέγγιση, αφού δεν απαιτείται ιδιαίτερος εξοπλισμός,⁴ ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι είναι χρήσιμη στην ανίχνευση βρογχικής υπεραντιδραστικότητας.⁹¹ Σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, που δεν αφορούσε σε αθλητές, η εισπνοήμανιτόλης έδειξε συγκρίσιμα αποτελέσματα με την πρόκληση με μεταχολίνη για την ανίχνευση βρογχόσπασμου σχετιζόμενου με άσκηση.⁸⁸

4.7. Πρόκληση με εισπνοή AMP

Το AMP εισπνεόμενο μετατρέπεται σε αδενοσίνη, που προκαλεί αποκοκκίωση σιτευτικών κυττάρων στους αεραγωγούς και βρογχόσπασμο. Χορηγείται σε προοδευτικά

διπλασιαζόμενες δόσεις, σε ένα εύρος συγκεντρώσεων από 0,09–800 mg/mL, ενώ ως θετική απόκριση θεωρείται πτώση FEV₁ $\geq 20\%$.⁴ Υπάρχει η εντύπωση ότι σε ασθενείς με άσθμα η πρόκληση με AMP οδηγεί σε αποτελέσματα παρόμοια με την πρόκληση μεμανιτόλη, ενώ σχετίζεται καλύτερα με την παρουσία φλεγμονής στους αεραγωγούς απ' ό,τι η πρόκληση με μεταχολίνη.⁴ Έχει χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση βρογχικής υπεραντιδραστικότητας σε αθλητές δρόμων αντοχής με σκι,⁹² αλλά προς το παρόν δεν γίνεται δεκτή ως έγκυρη δοκιμασία για βρογχόσπασμο κατά την άσκηση από τη ΔΟΕ.⁴

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στους αθλητές υψηλών επιδόσεων, το ιστορικό και η σπιρομέτρηση πριν και μετά από βρογχοδιαστολή συχνά δεν αρκούν για την τεκμηρίωση της διάγνωσης βρογχικού άσθματος ή βρογχόσπασμου κατά την άσκηση και μπορεί να απαιτηθεί η χρήση εξειδικευμένων δοκιμασιών πρόκλησης. Στον πίνακα 1 παρατίθενται τα κριτήρια της ΔΟΕ για διάγνωση βρογχόσπασμου κατά την άσκηση.⁵ Οπωσδήποτε, υπάρχουν ακόμη σοβαρά ερωτήματα όσον αφορά σε αυτές τις δοκιμασίες, την καλύτερη προτύπωσή τους και τη διαγνωστική εφαρμογή τους σε αθλητές υψηλών επιδόσεων. Για παράδειγμα, δεν είναι απόλυτα σαφές ποιος βαθμός βρογχικής αντιδραστικότητας αποτελεί μη φυσιολογική αντίδραση σε αθλητές ή σε τι βαθμό πρέπει να αξιολογούνται αντικειμενικές ενδείξεις βρογχικής αντιδραστικότητας χωρίς συνοδά συμπτώματα σε αθλητές υψηλών επιδόσεων.

Πάντως, σε αθλητές με γνωστό βρογχικό άσθμα που αναφέρουν συμπτώματα είτε σε ηρεμία είτε κατά την άσκηση συνιστάται κατ' αρχήν να εξασφαλίζεται βέλτιστη αγωγή για το βρογχικό άσθμα. Αν παρ' όλα αυτά επιμένουν τα συμπτώματα κατά την άσκηση, συστήνεται εφαρμογή δοκιμασιών πρόκλησης ώστε να επιβεβαιωθεί η διάγνωση άσθματος επαγόμενου από την άσκηση ή να

Πίνακας 1. Κριτήρια της ΔΟΕ για διάγνωση βρογχόσπασμου κατά την άσκηση.

- Αύξηση FEV₁ $\geq 12\%$ της τιμής εκκίνησης ή της προβλεπόμενης (και κατ' απόλυτη τιμή >200 mL), μετά από βρογχοδιαστολή
- Πτώση FEV₁ $\geq 10\%$ σε ανταπόκριση στην άσκηση ή σε εκούσια ευκαπνική υπέρπνοια (EVH)
- Πτώση FEV₁ $\geq 15\%$ μετά από εισπνοή 22,5 mL NaCl 4,5% ή ≤ 635 mgμανιτόλης
- Πτώση FEV₁ $\geq 20\%$ με μεταχολίνη: PC20 ≤ 4 mg/mL (≤ 16 mg/mL σε άτομα που λαμβάνουν στεροειδή για τουλάχιστον 1 μήνα)

ΔΟΕ: Διεθνής Ολυμπιακή Επιτροπή

αναζητηθούν εναλλακτικές διαγνώσεις.⁴³ Σε αθλητές με γνωστό αλλά καλά ελεγχόμενο άσθμα, οι οποίοι έχουν αρνητική απάντηση στις διάφορες δοκιμασίες βρογχοπρόκλησης, όπου δεν διαπιστώνεται άλλη παθολογία και που ζητούν να συνεχίσουν να χρησιμοποιούν εισπνεόμενους β₂-διεγέρτες, λαμβάνονται αποφάσεις κατά περίπτωση, μετά από προσεκτική εκτίμηση όλου του ιστορικού του ασθενούς και όλων των εργαστηριακών εξετάσεων.⁵

Σε αθλητή υψηλών επιδόσεων χωρίς ιστορικό άσθματος αλλά με συμπτώματα συμβατά με βρογχόσπασμο κατά την άσκηση, πρέπει να αναζητείται αντικειμενική τεκμηρίωση με μία από τις δοκιμασίες πρόκλησης. Η αντικειμενική επιβεβαίωση άσθματος ή βρογχόσπασμου κατά την άσκηση αποτελεί πλέον αναγκαία προϋπόθεση για χρήση εισπνεόμενων β₂-διεγερτών σε ασθενείς υψηλών επιδόσεων.

Σε απουσία αντικειμενικής επιβεβαίωσης και εφ' όσον τα συμπτώματα παραμένουν, ο έλεγχος μπορεί κατά περίπτωση να γίνει περισσότερο εξειδικευμένος (καμπύλες ροής-όγκου στην πρόκληση με άσκηση, υπερηχοκαρδιογράφημα στην άσκηση) ώστε να εξεταστούν και άλλες εναλλακτικές διαγνώσεις.⁴⁶

Τα τελευταία χρόνια, η διαπίστωση ότι το ιστορικό δεν έχει ούτε ευαισθησία ούτε ειδικότητα για την ανίχνευση βρογχόσπασμου επαγόμενου κατά την άσκηση στους

αθλητές υψηλών επιδόσεων, έχει οδηγήσει στην πρόταση να γίνεται έλεγχος όλων των αθλητών με δοκιμασίες πρόκλησης –κυρίως εκούσιο υπερκαπνικό υπεραερισμό– ώστε να εξασφαλίζεται καλύτερη προπόνηση και υψηλότερες επιδόσεις.^{45,84,93} Μια δυνατή προσέγγιση για καλύτερη αξιοποίηση των διαθέσιμων πόρων θα μπορούσε να είναι η επικέντρωση σε ομάδες πολύ υψηλού κινδύνου (π.χ. ατοπικοί), στους οποίους έχει αναφερθεί 25 και πλέον φορές μεγαλύτερος σχετικός κίνδυνος απ' ό,τι σε μη ατοπικά άτομα.⁷²

Ένας αρνητικός έλεγχος δεν κατοχυρώνει σε βάθος χρόνου, επειδή έχει δειχθεί ότι βρογχόσπασμος επαγόμενος από την άσκηση μπορεί να εμφανιστεί στην πορεία σε αθλητές που αρχικά ήταν αρνητικοί,³⁶ ενώ ενδέχεται να υπάρχουν και διακυμάνσεις σχετιζόμενες με περιβαλλοντικές συνθήκες.⁹⁴ Δεν είναι σαφές κατά πόσο κάτι τέτοιο επιβάλλει περιοδικό έλεγχο.

Είναι, τέλος, αρκετός λόγος η βελτιστοποίηση της αθλητικής απόδοσης για να αρχίσει έλεγχος όλων των αθλητών υψηλών επιδόσεων; Ποια ακριβώς είναι η φυσική ιστορία του ασυμπτωματικού βρογχόσπασμου κατά την άσκηση; Ένας ασυμπτωματικός βρογχόσπασμος στην άσκηση που μένει χωρίς αγωγή μπορεί, σε βάθος χρόνου, να εξελιχθεί σε επίσημο άσθμα; Προς το παρόν, στην εν λόγω ερώτηση δεν υπάρχει απάντηση.

ABSTRACT

The diagnosis of bronchial asthma in elite athletes

N. MARKOU,¹ P. MYRIANTHEFS,² G. BALTOPOULOS²

¹ICU, "Thrasio" Hospital, Athens, ²Faculty of Nursing, University ICU, "KAT" General Hospital of Athens, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(2):188–198

Exercise is one of the most common triggers of bronchospasm. Exercise-induced bronchospasm is a particularly common problem in elite athletes and may have significant impact on their athletic performance. The diagnosis of asthma or exercise-induced bronchospasm in this group can be challenging, as symptoms of asthma are of low sensitivity and specificity, while their spirometry performance before and after bronchodilation is often within normal limits. In many cases, documentation of exercise-induced bronchospasm is feasible only after bronchoprovocation (exercise, eucapnic voluntary hyperventilation, inhalation of mannitol or of nebulized hypertonic saline). There is no consensus on the need to screen all elite athletes, regardless of symptoms, for the presence of exercise-induced bronchospasm.

Key words: Asthma, Bronchoprovocation, Elite athletes, Spirometry

Βιβλιογραφία

1. EDER W, EGE MJ, VON MUTIUS E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006, 355:2226–2235
2. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. Global strategy for asthma management and prevention. GINA report, 2009 update. Available at: www.ginasthma.org
3. WEILER JM, BONINI S, COIFMAN R, CRAIG T, DELGADO L, CAPÃO-FILIPPE M ET AL. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Work Group report: Exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:1349–1358
4. RUNDELL KW, SLEE JB. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:238–246
5. SCHWARTZ LB, DELGADO L, CRAIG T, BONINI S, CARLSEN KH, CASALE TB ET AL. Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: A PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy* 2008, 63:953–961
6. PARSONS JP, MASTRONARDE JG. Exercise-induced asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2009, 15:25–28
7. RABE KF, ADACHI M, LAI CK, SORIANO JB, VERMEIRE PA, WEISS KB ET AL. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:40–47
8. HOLZER K, ANDERSON SD, DOUGLASS J. Exercise in elite summer athletes: Challenges for diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 110:374–380
9. KIPPELEN P, CAILLAUD C, COSTE O, GODARD P, PRÉFAUT C. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in amateur endurance-trained athletes. *Int J Sports Med* 2004, 25:130–132
10. WEILER JM, RYAN EJ 3rd. Asthma in United States olympic athletes who participated in the 1998 olympic winter games. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106:267–271
11. PARSONS JP, KAEDING C, PHILLIPS G, JARJOURA D, WADLEY G, MASTRONARDE JG. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in a cohort of varsity college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2007, 39:1487–1492
12. MANNIX ET, FARBER MO, PALANGE P, GALASSETTI P, MANFREDI F. Exercise-induced asthma in figure skaters. *Chest* 1996, 109:312–315
13. PROVOST-CRAIG MA, ARBOUR KS, SESTILI DC, CHABALCO JJ, EKINCI E. The incidence of exercise-induced bronchospasm in competitive figure skaters. *J Asthma* 1996, 33:67–71
14. WEILER JM, LAYTONT, HUNT M. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 102:722–726
15. 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, 32:732–737
16. LANGDEAU JB, TURCOTTE H, BOWIE DM, JOBIN J, DESGAGNÉ P, BOULET LP. Airway hyperresponsiveness in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161:1479–1484
17. RUNDELL KW, IM J, MAYERS LB, WILBER RL, SZMEDRA L, SCHMITZ HR. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Med Sci Sports Exerc* 2001, 33:208–213
18. RUNDELL KW, JENKINSON DM. Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete. *Sports Med* 2002, 32:583–600
19. TURCOTTE H, LANGDEAU JB, THIBAUT G, BOULET LP. Prevalence of respiratory symptoms in an athlete population. *Respir Med* 2003, 97:955–963
20. HELENIUS I, LUMME A, HAAHTELA T. Asthma, airway inflammation and treatment in elite athletes. *Sports Med* 2005, 35:565–574
21. NYSTAD W, HARRIS J, BORGES JS. Asthma and wheezing among Norwegian elite athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000, 32:266–270
22. ALARANTA A, ALARANTA H, PALMU P, ALHA P, PIETILÄ K, HELIÖVAARA M ET AL. Asthma medication in Finnish olympic athletes: No signs of inhaled beta2-agonist overuse. *Med Sci Sports Exerc* 2004, 36:919–924
23. ANDERSON SD, DAVISKAS E. The mechanism of exercise-induced asthma is ... *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106:453–459
24. LANGDEAU JB, BOULET LB. Prevalence and mechanisms of development of asthma and airway hyperresponsiveness in athletes. *Sports Med* 2001, 31:601–616
25. BELDA J, RICART S, CASAN P, GINER J, BELLIDO-CASADO J, TORREJON M ET AL. Airway inflammation in the elite athlete and type of sport. *Br J Sports Med* 2008, 42:244–248
26. TSCHUMPERLIN DJ, DRAZEN JM. Chronic effects of mechanical force on airways. *Annu Rev Physiol* 2006, 68:563–583
27. ANDERSON SD, KIPPELEN P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:225–235
28. FITCH KD, SUE-CHU M, ANDERSON SD, BOULET LP, HANCOX RJ, MCKENZIE DC ET AL. Asthma and the elite athlete: Summary of the International Olympic Committee's consensus conference, Lausanne, Switzerland, January 22–24, 2008. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:254–260
29. HERMANSEN CL, KIRCHNER JT. Identifying exercise-induced bronchospasm. Treatment hinges on distinguishing it from chronic asthma. *Postgrad Med* 2004, 115:15–16, 21–25
30. 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, 161:2086–2091
31. MANNIX ET, ROBERTS M, FAGIN DP, REID B, FARBER MO. The prevalence of airways hyperresponsiveness in members of an exercise training facility. *J Asthma* 2003, 40:349–355
32. STENSRUD T, BERNTSEN S, CARLSEN KH. Exercise capacity and exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in a cold environment. *Respir Med* 2007, 101:1529–1536
33. 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, 113:264–267
34. SUE-CHU M, HENRIKSEN AH, BJERMER L. Non-invasive evaluation of lower airway inflammation in hyper-responsive elite cross-country skiers and asthmatics. *Respir Med* 1999, 93:719–725
35. ANDERSON SD, KIPPELEN P. Exercise-induced bronchoconstriction: Pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005, 5:116–122

36. KNÖPFLI BH, LUKE-ZEITOUN M, VON DUVILLARD SP, BURKI A, BACHLECHNER C, KELLER H. High incidence of exercise-induced bronchoconstriction in triathletes of the Swiss national team. *Br J Sports Med* 2007, 41:486–491
37. RUPP NT, BRUDNO DS, GUILL MF. The value of screening for risk of exercise-induced asthma in high school athletes. *Ann Allergy* 1993, 70:339–342
38. CAPÃO-FILIPPE M, MOREIRA A, DELGADO L, RODRIGUES J, VAZ M. Exercise-induced bronchoconstriction and respiratory symptoms in elite athletes. *Allergy* 2003, 58:1196
39. 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, 36:405–410
40. MORRIS MJ, SCHWARTZ DS, NOHRENBERG JL, DOOLEY SN. Airway hyperreactivity in asymptomatic military personnel. *Mil Med* 2007, 172:1194–1197
41. 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, 26:233–237
42. MILLWARD D, PAUL S, BROWN M, PORTER D, STILSON M, COHEN R ET AL. The diagnosis of asthma and exercise-induced bronchospasm in division I athletes. *Clin J Sport Med* 2009, 19:482–486
43. 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, 40:224–245
44. ANDERSON SD, SUE-CHU M, PERRY CP, GRATZIOU C, KIPPELEN P, MCKENZIE DC ET AL. Bronchial challenges in athletes applying to inhale a beta2-agonist at the 2004 Summer Olympics. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:767–773
45. DICKINSON JW, WHYTE GP, McCONNELL AK, HARRIES MG. Impact of changes in the IOC-MC asthma criteria: A British perspective. *Thorax* 2005, 60:629–632
46. DEMPSEY JA, MCKENZIE DC, HAVERKAMP HC, ELDRIDGE MW. Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults. *Chest* 2008, 134:613–622
47. HAVERKAMP H, MILLER J, RODMAN J, ROMER L, PEGELOW D, SANTANA M ET AL. Extrathoracic obstruction and hypoxemia occurring during exercise in a competitive female cyclist. *Chest* 2003, 124:1602–1605
48. RUNDELL KW, SPIERING BA. Inspiratory stridor in elite athletes. *Chest* 2003, 123:468–474
49. DELGADO L, CARLSEN KH, LARSSON K. Asthma-like condition in athletes. *Eur Respir Mon* 2005, 33:67–72
50. JOHNSON BD, SAUPE KW, DEMPSEY JA. Mechanical constraints on exercise hyperpnea in endurance athletes. *J Appl Physiol* 1992, 73:874–886
51. GUENETTE JA, WITT JD, MCKENZIE DC, ROAD JD, SHEEL AW. Respiratory mechanics during exercise in endurance-trained men and women. *J Physiol* 2007, 581:1309–1322
52. HEIR T, OSEID S. Self-reported asthma and exercise-induced asthma symptoms in high-level competitive cross-country skiers. *Scand J Med Sci Sports* 1994, 4:128–133
53. RUNDELL KW, WILBER RL, SZMEDRA L, JENKINSON DM, MAYERS LB, IM J. Exercise-induced asthma screening of elite athletes: Field versus laboratory exercise challenge. *Med Sci Sports Exerc* 2000, 32:309–316
54. 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, 32:125–129
55. HELENIUS IJ, TIKKANEN HO, HAAHTELA T. Exercise-induced bronchospasm at low temperature in elite runners. *Thorax* 1996, 51:628–629
56. MCAULEY D, MCCRUM E, EVANS A, STOTT G, BOREHAM C, TRINICK T. Physical activity, physical fitness and respiratory function – exercise and respiratory function. *Ir J Med Sci* 1999, 168:119–123
57. JAKES RW, DAY NE, PATEL B, KHAW KT, OAKES S, LUBEN R ET AL. Physical inactivity is associated with lower forced expiratory volume in 1 second: European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk Prospective Population Study. *Am J Epidemiol* 2002, 156:139–147
58. CHENG YJ, MACERA CA, ADDY CL, SY FS, WIELAND D, BLAIR SN. Effects of physical activity on exercise tests and respiratory function. *Br J Sports Med* 2003, 37:521–528
59. GARCIA-AYMERICH J, LANGE P, BENET M, SCHNOHR P, ANTÓ JM. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 175:458–463
60. GALANIS N, FARMAKIOTIS D, KOURAKI K, FACHADIDOU A. Forced expiratory volume in one second and peak expiratory flow rate values in non-professional male tennis players. *J Sports Med Phys Fitness* 2006, 46:128–131
61. SALLAOUI R, CHAMARI K, MOSSA A, TABKA Z, CHTARA M, FEKI Y ET AL. Exercise-induced bronchoconstriction and atopy in Tunisian athletes. *BMC Pulm Med* 2009, 9:8
62. HENRIKSEN AH, TVEIT KH, HOLMEN TL, SUE-CHU M, BJERMER L. A study of the association between exercise-induced wheeze and exercise versus methacholine-induced bronchoconstriction in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2002, 13:203–208
63. JOOS GF, O'CONNOR B, ANDERSON SD, CHUNG F, COCKCROFT DW, DAHLÉN B ET AL. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003, 21:1050–1068
64. ANDERSON SD, ARGYROS GJ, MAGNUSSEN H, HOLZER K. Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 2001, 35:344–347
65. SMITH CM, ANDERSON SD. Inhalational challenge using hypertonic saline in asthmatic subjects: A comparison with responses to hyperpnoea, methacholine and water. *Eur Respir J* 1990, 3:144–151
66. COCKCROFT DW. Bronchoprovocation methods: Direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003, 24:19–26
67. BONINI S, BRUSASCO V, CARLSEN KH, DELGADO L, DEL GIACCO SR, HAAHTELA T ET AL. Diagnosis of asthma and permitted use of inhaled beta2-agonists in athletes. *Allergy* 2004, 59:33–36
68. EVANS TM, RUNDELL KW, BECK KC, LEVINE AM, BAUMANN JM. Impulse oscillometry is sensitive to bronchoconstriction after eucapnic voluntary hyperventilation or exercise. *J Asthma* 2006, 43:49–55

69. EVANS TM, RUNDELL KW, BECK KC, LEVINE AM, BAUMANN JM. Airway narrowing measured by spirometry and impulse oscillometry following room temperature and cold temperature exercise. *Chest* 2005, 128:2412–2419
70. EVANS TM, RUNDELL KW, BECK KC, LEVINE AM, BAUMANN JM. Cold air inhalation does not affect the severity of EIB after exercise or eucapnic voluntary hyperventilation. *Med Sci Sports Exerc* 2005, 37:544–549
71. ANDERSON SD, BRUSASCO V, HAAHTELA T, POPOV T. Criteria for diagnosis of asthma, EIB and AHR for athletes: Lessons from the Olympic games. In: Carlsen KH, Delgado L, DelGiacco S (eds) *Diagnosis, prevention and treatment of exercise-related asthma, respiratory and allergic disorders in sport (European respiratory monograph)*. European Respiratory Society Journals, 2005:48–66
72. HELENIUS IJ, TIKKANEN HO, SARNA S, HAAHTELA T. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: Atopy and sport event as risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 101:646–652
73. CRAPO RO, CASABURI R, COATES AL, ENRIGHT PL, HANKINSON JL, IRVIN CG ET AL. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161:309–329
74. DICKINSON JW, WHYTE GP, McCONNELL AK, NEVILL AM, HARRIES MG. Mid-expiratory flow versus FEV1 measurements in the diagnosis of exercise induced asthma in elite athletes. *Thorax* 2006, 61:111–114
75. RUNDELL KW, EVANS TM, BAUMANN JM, KERTESZ MF. Lung function measured by impulse oscillometry and spirometry following eucapnic voluntary hyperventilation. *Can Respir J* 2005, 12:257–263
76. 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, 63:387–403
77. STENSURDT, BERNTSEN S, CARLSEN KH. Humidity influences exercise capacity in subjects with exercise-induced bronchoconstriction (EIB). *Respir Med* 2006, 100:1633–1641
78. CARLSEN KH, ENGH G, MØRK M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med* 2000, 94:750–755
79. NEWMAN KB, MASON UG 3rd, SCHMALING KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152:1382–1386
80. RUNDELL KW, ANDERSON SD, SPIERING BA, JUDELSON DA. Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. *Chest* 2004, 125:909–915
81. HABY MM, ANDERSON SD, PEAT JK, MELLIS CM, TOELLE BG, WOOLCOCK AJ. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: Comparison with histamine challenge. *Eur Respir J* 1994, 7:43–49
82. OGSTON J, BUTCHER JD. A sport-specific protocol for diagnosing exercise-induced asthma in cross-country skiers. *Clin J Sport Med* 2002, 12:291–295
83. 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, 32:732–737
84. DICKINSON JW, WHYTE GP, McCONNELL AK, HARRIES MG. Screening elite winter athletes for exercise induced asthma: A comparison of three challenge methods. *Br J Sports Med* 2006, 40:179–182
85. JOHANSSON H, FOUCARD T, PETTERSSON LG. Exercise tests in large groups of children are not a suitable screening procedure for undiagnosed asthma. *Allergy* 1997, 52:1128–1132
86. PEDERSEN L, WINTHER S, BACKER V, ANDERSON SD, LARSEN KR. Airway responses to eucapnic hyperpnea, exercise, and methacholine in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 2008, 40:1567–1572
87. 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, 33:740–746
88. ANDERSON SD, CHARLTON B, WEILER JM, NICHOLS S, SPECTOR SL, PEARLMAN DS ET AL. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir Res* 2009, 10:4
89. SPIERING BA, JUDELSON DA, RUNDELL KW. An evaluation of standardizing target ventilation for eucapnic voluntary hyperventilation using FEV1. *J Asthma* 2004, 41:745–749
90. ELIASSON AH, PHILLIPS YY, RAJAGOPAL KR, HOWARD RS. Sensitivity and specificity of bronchial provocation testing. An evaluation of four techniques in exercise-induced bronchospasm. *Chest* 1992, 102:347–355
91. BRANNAN JD, ANDERSON SD, PERRY CP, FREED-MARTENS R, LASSIG AR, CHARLTON B; ARIDOL STUDY GROUP. The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: A phase 3 comparison study with hypertonic (4.5%) saline. *Respir Res* 2005, 6:144
92. MOHSEIN A, BLACKBURN MR. Adenosine signaling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2006, 12:54–59
93. HULL JH, ANSLEY L, GARROD R, DICKINSON JW. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes – should we screen? *Med Sci Sports Exerc* 2007, 39:2117–2124
94. KOH YI, CHOI IS. Seasonal difference in the occurrence of exercise-induced bronchospasm in asthmatics: Dependence on humidity. *Respiration* 2002, 69:38–45

Corresponding author:

N. Markou, 24 Scholiou street, GR-153 42 Agia Paraskevi, Greece
e-mail: nikolaos_markou@hotmail.com