

Terhelés indukálta bronchoconstrictio

Vizi Éva, Csoma Zsuzsanna, Huszár Éva

EXERCISE-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION

A terhelés indukálta bronchoconstrictio kifejezésen a megerőltető fizikai terhelésre bekövetkező, átmeneti légúti szűkületet értjük. Bár nem ismert a mechanizmus minden pontja, de úgy tűnik, hogy alapvető szerepet játszik a légutak lehülése és kiszáradása. A reakció súlyossága függ a belégzett levegő hőmérsékletétől és páratartalmától, a levegőben lévő különféle szennyezőanyagok fajtájától és azok koncentrációjától, valamint a terhelés intenzitásától. A terhelés indukálta bronchoconstrictio igazolásához terheléses provokációs vizsgálatot végzünk: szabad levegőn való futással, illetve laboratóriumban kerékpár-ergométerrel vagy futószalagon. Ezután összehasonlítjuk a terhelés előtti és utáni spirometriás értékeket. Igazoltnak tekintjük a diagnózist, ha a terhelés után az 1 másodperc alatt kilégzett levegő (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) 10-15%-nál nagyobb – laboratóriumi terhelés esetén 10%, szabadtéri futás esetén 15% – csökkenést mutat. A fizikai terhelés hatására bekövetkező légúti obstrukció hátterében feltételezhető a légutak vízvesztése, lehülése, majd a terhelés utáni ismételt felmelegedése, illetve a következményesen felszabaduló mediátorok szerepe. A terhelés indukálta bronchoconstrictio az esetek nagy részében könnyen diagnosztizálható és kezelhető. Megfelelő kezelés mellett az asthmások sportolhatnak, még akár versenyszerűen is.

**terhelés indukálta bronchoconstrictio,
oszmolaritás, dehidráció, légutak lehülése**

Exercise-induced bronchoconstriction describes the transient narrowing of the airways occurring during and most often after vigorous exercise. The mechanism of exercise-induced bronchoconstriction remains elusive, although airway drying and cooling plays a prominent role. The severity of this reaction depends on the temperature and the water content of the inspired air, the type and concentration of air pollutants inspired and the intensity of the exercise. Diagnosis of exercise-induced bronchoconstriction should include baseline spirometry followed by an exercise challenge test. The exercise can be a free-running test or a laboratory based test using a cycle-ergometer or a treadmill. Pre- and post-exercise pulmonary function should be compared, 10%-15% post-exercise fall in forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) is used as a diagnostic criteria (10% in laboratory test, 15% in free-running test). Heat loss, water loss, post exertional airway rewarming and the role of several mediators have been proposed as possible mechanisms responsible for the airway obstruction induced by exercise. Exercise-induced bronchoconstriction can be easily diagnosed and treated in the majority of patients. When properly treated, asthmatic individuals should be able to participate or compete in the majority of sports.

**exercise-induced bronchoconstriction,
osmolarity, dehydration, airway cooling**

dr. Vizi Éva (levelező szerző/correspondent), dr. Csoma Zsuzsanna, dr. Huszár Éva:
Országos Korányi Tbc- és Pulmonológiai Intézet/National Korányi Institute for TB and Pulmonology,
1529 Budapest, Pihenő u. 1. Telefon: 391-3270, fax: 200-2880. E-mail: vizeva@koranyi.hu

Érkezett: 2003. szeptember 3.

Elfogadva: 2003. október 9.

Az asthma bronchiale az egyik leggyakoribb légzőszervi betegség; a betegetek mindennapi életvitelükben az akut dekompenzációt kiváltó számtalan provokáló tényező közül a fizikai terhelés korlátozhatja leginkább. A fizikai terhelés indukálta obstrukció kórfolyamata sajátos, eltér például az anti-gén kiváltotta bronchoconstrictiótól. A fő szerepet itt tisztán fizikai tényezők – a hő- és a páratartalom – játsszák. A légúti szűkület kialakulásának módja is eltér

az allergiás asthmáétól. Nagyobb szerepet játszanak a vascularis tényezők, a kapilláristágulat és az érfalát-eresztés. A szakirodalomban a terhelés indukálta asthma (exercise-induced asthma, EIA), illetve a terhelés indukálta bronchoconstrictio (exercise-induced bronchoconstriction, EIB) kifejezést terjedt el. Dolgozatunkban az utóbbi elnevezést használjuk.

A terhelés indukálta bronchoconstrictióra a fizikai terhelés befejezése után 3–10 perccel kialakuló légúti

szűkület jellemző; spirometriás vizsgálattal minimum 10%-os FEV₁-csökkenés igazolható. Egyesek a 15%-os csökkenést tekintik diagnosztikusnak; különösen érvényes ez a szabadtéri futásra. A bronchospaszmust követően körülbelül háromórás refrakter periódus figyelhető meg (1). Ez alatt az idő alatt végzett újabb fizikai terhelés kisebb mértékű légúti obstrukciót vált ki. A terhelés indukálta bronchoconstrictio spontán szűnik, még a súlyosabb rohamok is oldódnak fél-egy órán belül. Az antigén indukálta asthmás roham esetében ez nem így van, ilyenkor többnyire gyógyszeres beavatkozás szükséges. Terhelés indukálta, halálos kimenetelű bronchoconstrictiós rohamról nem található adat az irodalomban, ezzel szemben az antigén indukálta asthma fatális is lehet. [Ezzel együtt a pollenallergiás beteg szabad levegőn történő fizikai aktivitása halálos asthmás rohamot provokálhat, ha nagy az allergén-expozíció. Ez magyarázza annak a fiatal egyetemista sportolónak a halálát is, aki labdarúgó mérkőzés közben kapott végzetes kimenetelű asthmás rohamot (2).]

Epidemiológia

A terhelés indukálta bronchoconstrictio előfordulási aránya az átlagnépességben nem ismert. Egyes felmérések szerint a prevalencia az asthmás betegek között 80-90%, az allergiás rhinitiseselek között 40%, az egészségeseknél pedig 12-15% (3, 4). A vizsgálatok azt mutatják, hogy a versenysportolók között gyakoribb a terhelés indukálta bronchoconstrictio. Az 1998-as téli olimpián a versenyzők között 23%-os incidenciát találtak. A leggyakrabban a sífutók között észlelték előfordulását, itt az incidencia 50% volt (nők: 57%, férfiak: 43%) (5, 6). Az utóbbi időben végzett vizsgálatok alapján ennek hátterében az állhat, hogy a hideg, száraz levegőn végzett rendszeres edzés következtében a hörgőkben krónikus gyulladás alakul ki. *Davis* és *Freed* kutya-kísérletükben azt igazolták, hogy öt napon keresztül hideg, száraz levegővel történt hiperventilációs periódusok hatására a kis légutakban gyulladás, hiperreaktivitás és obstrukció alakult ki (7).

Bár nem állítható, hogy a fizikai terhelés önmagában asthmát okozna, az feltehetőleg igaz, hogy egyes embereknél hozzájárulhat a légúti hiperreaktivitás kialakulásához.

Patomechanizmus

Az utóbbi 15 évben élénk vita folyik arról, hogy a fizikai terhelés milyen módon vált ki légúti szűkületet. A hyperpnoe minden bizonnyal alapvető szerepet játszik. Asthmásoknál az akaratlagos hiperventiláció és a terhelés egyforma mértékben provokál légúti obstrukciót (8). Bár bizonyosnak tűnik, hogy a hyperpnoe a fő stimulus az asthmás roham kiváltásában, egyéb tényezők – például a megemelkedett testhőmérséklet vagy a fokozott bronchialis keringés – módosíthatják a terhelésre adott légúti választ.

Abból a tényből kiindulva, hogy a hideg, száraz levegő belégzése bronchoconstrictiót provokál, a mechanizmus magyarázatára két fő teória született: az egyik a hővesztés-, a másik a vízvesztés-elmélet (9-12).

A hővesztés-elmélet szerint a provokáló tényező a légutak lehülése, illetve a terhelés befejezése után az újra felmelegedés. A teória szerint ilyenkor a hörgők ereiben reaktív hyperaemia és hörgőfali oedema alakul ki. A légúti szűkület ezeknek a keringési hatásoknak az egyenes következménye. E szerint az elmélet szerint a bronchoconstrictióban a légúti simaizmok nem vesznek részt, és a gyulladáshoz vezető mediátorok szerepe sem értelmezhető.

A vízvesztés- vagy ozmotikus elmélet szerint a hiperventiláció során a légutak kiszáradnak, és emelkedik a légúti felületi folyadék (airway surface liquid: ASL) ozmolaritása. E szerint az elmélet szerint a fokozott mértékű vízpárolgás következményeként kialakult ozmolaritásnövekedés hatására számtalan mediátor áramlik ki a környezetben lévő különböző sejtekből, és ez bronchialis simaizomgörcsöt és légúti szűkületet okoz. A légúti obstrukciót a kísérő nyálkahártya-oedema is fokozza. Bár kísérletes körülmények között a légutak hőmérsékletét és páratartalmát nem könnyű egymástól függetlenül változtatni, *Ingenito* és *Argyros* elegáns kísérletei a vízvesztés elsődleges szerepét igazolták (13, 14).

A hővesztés és a vízvesztés mediátorait keresve többféle biokémiai faktort vizsgáltak. Bár egyértelműnek látszik, hogy a gyulladáshoz vezető kaszkád részt vesz a bronchospasmus kiváltásában, még mindig nem rajzolódtott ki a szereplő mediátorok teljes képe.

A hisztamin – rövid felezési ideje miatt – nehéz kimutatni a bronchusosó folyadékban vagy a vérben. Az antihisztaminokkal és a hízósejtmembrán-stabilizátorokkal végzett vizsgálatok eredményei ellentmondásosak; ennek ellenére feltételezhető a hisztamin szerepe a súlyos terhelés indukálta bronchoconstrictio kiváltásában (15).

A részben bronchoconstrictor, részben bronchodilatator prostanoidderivátumok közötti egyensúly megváltozása is terhelés indukálta bronchoconstrictióhoz vezethet. A tromboxán A₂-gátlóval nem tudták ugyan megelőzni a bronchospaszmust, de a ciklooxygenázgátlók valamennyire gyengítik a rohamot. Egyértelműnek látszik, hogy a bronchodilatator prosztoglandin E₂ szerepet játszik a terhelés indukálta asthma utáni refrakter periódusban (16).

Egyre több vizsgálat támasztja alá a leukotriének központi szerepét az allergén indukálta asthmában és a terhelés indukálta bronchoconstrictióban egyaránt. Terhelés indukálta bronchoconstrictióban a leukotriének forrásai feltehetően a hízósejtek és az eozinofil sejtek. Bár ellentmondásos közlemények jelentek meg az eozinofil sejteknek a terhelés indukálta bronchoconstrictióban játszott szerepéről, feltételezhető, hogy szere-

A terhelés indukálta bronchoconstrictióra a fizikai terhelés befejezése után 3-10 perccel kialakuló légúti szűkület jellemző.

pet játszanak a fokozott leukotriéntermelésben (15, 17). Egyes vizsgálatok a fizikai terhelés során a szervezetben nagy mennyiségben felszabaduló bronchoconstrictor hatású adozin szerepére mutatnak rá (18).

A legtöbb tanulmány ugyan tényként kezeli, hogy terhelés hatására bronchospasmus következik be, nincsenek egyértelmű bizonyítékok arra, hogy a légúti szűkületet valóban a bronchialis simaizmok aktív összehúzódása okozná. Bár a fő mechanizmus feltehetőleg valóban ez, egyes kutatók a vascularis tényezők szerepére mutatnak rá. Eszerint az erek kitágulása és a mucosa oedemája okozná a légúti szűkületet terhelés indukálta bronchoconstrictióban. *McFadden* szerint a légutak lehülése, majd különösen a terhelés utáni újra felmelegedése hyperaemiát és oedemát okoz. Ez szűkíti a légutakat, és a feltételezések szerint fokozza a bronchialis simaizomzat hisztaminérzékenységét (10).

Összefoglalva tehát elmondható, hogy bár terhelés alatt többféle inger éri a légutakat, a terhelés indukálta bronchoconstrictio kiváltásában a fő tényező a hyperpnoe. A lehülés, a kiszáradás – és talán az újra felmelegedés – hatására gyulladáshoz vezető mediátorok áramlanak ki; közülük a hisztamin, a

prostaglandinok és a leukotriének a legjelentősebbek. A légúti szűkület a terhelés befejezése után egyre fokozódik, legkifejezettebb a 3–10. percben. Az obstrukció 30–60 perc alatt magától múlik. Ez után – feltehetőleg a prosztoglandinok hatására – körülbelül háromórás refrakter periódus következik be.

Diagnózis

Mindenekelőtt különbséget kell tennünk az asthma bronchiale és az izolált terhelés indukálta bronchoconstrictio között. A legtöbb asthmásnál a bronchospasmus fizikai terhelésre kiváltható; az izolált, terhelés indukálta bronchoconstrictio esetén csak terheléskor jelentkeznek asthmás tünetek, máskor nem.

A diagnózis felállításához provokációs tesztet végzünk. A lehetőségektől függ, hogy milyen terhelési módot alkalmazunk. A két fő módszer a szabadban végzett és a laboratóriumi terhelés. A legegyszerűbben kivitelezhető és a legkevesebb speciális felszerelést igénylő teszt a szabadtéri futás. Bár a bronchospasmus mértéke függ a környezeti tényezőktől, a terhelés intenzitásától és időtartamától, ennek ellenére az eredmények meglepően megbízhatók, és jól korrelálnak a laboratóriumi vizsgálatokkal (19). Laboratóriumban a terhelést kerékpár-ergométeren vagy futószalagon végzik 6–8 percig, a maximális szívfrekvencia 85–90%-án, vagy meghatározott mértékű hiperventiláció mellett (a normális FEV₁-érték 15–22-szerese percenként), miközben a vizsgált személy száraz, hideg levegőt lélegzik be. Légzésfunkciós vizsgálatokat végzünk a terhelés előtt, majd

a terhelés befejezése után 5, 10, 15 és 30 perccel. Kórosnak számít, ha a FEV₁ a kiindulási értékhez képest 10%-kal esett; egyesek a 15%-os, mások a 20%-os FEV₁-csökkenést tekintik diagnosztikusnak (20). *Anderson* ajánlása szerint a 10–25%-os csökkenés enyhe, a 25–35%-os csökkenés mérsékelt, a 35–50%-os közepesen súlyos, az 50% feletti FEV₁-csökkenés pedig súlyos, terhelés indukálta bronchoconstrictiónak tartható (3).

Kezelés

Terhelés indukálta bronchoconstrictióban a cél tulajdonképpen a megelőzés. Az asthmások között a terhelés indukálta bronchoconstrictio prevalenciája – a kritériumoktól függően – 40–90%. Évtizedekkel ezelőtt az asthmásokat – a terhelés rohamot kiváltó hatására hivatkozva – eltiltották a sportolástól. Valóban, egy rosszul beállított vagy kezeltlen asthmásnál akár kis terhelés is bronchospasmust provokálhat. Ez circulus vitiosushoz vezet: a beteg kerüli a fizikai aktivitást, amitől romlik a kondíciója, edzetlenné válik, így tovább romlik terhelhetősége. A terhelés indukálta bronchoconstrictio megfelelő terápiával megelőzhető; a beteg sportolhat, ezt az olimpiai játékokon részt vevő, terhelés indukálta bronchoconstrictióban szenvedő versenyzők is igazolják. A terhelés indukálta bronchoconstrictio optimális kezelése egyrészt a nem gyógyszeres kezelés megfelelő alkalmazásából, másrészt az ésszerű gyógyszerhasználatból áll; itt első helyen a profilaxis szerepel (21).

Nem gyógyszeres kezelés

Klimatikus viszonyok

A terhelés indukálta bronchoconstrictio patogenezisében a jelenlegi elméletek szerint a páratartalom fontos szerepet játszik. A legerősebb kiváltó inger a hideg, száraz levegő. Normális légzés esetén a levegőt az orr és a trachea párasítja és melegíti fel, emelkedett ventilációnál azonban ez lejjebb tolik az intrathoracalis légutakra. Ha a sportoló figyel arra, hogy orron keresztül lélegezzen, csökkenhet a terhelés utáni bronchoconstrictio. Néhány sporttevékenységgel járó emelkedett ventilációhoz azonban nem elégséges az orrlégzés. A maszk – mint egy reservoir – a kilégzett levegő hőmérsékletével és páratartalmával felmelegíti és nedvesíti a belégtett levegőt. A maszkkal való légzés csökkenti a légutak hő- és vízvesztését, ezzel mérsékelheti a terhelés indukálta bronchoconstrictiót (22). Ezt a módszert leginkább hideg környezetben érdemes alkalmazni.

A refrakter periódus kiváltása

A terhelés indukálta bronchoconstrictió betegek 40–50%-ánál megfigyelhető egy refrakter periódus: a fizikai terhelést követően – általában 2–3 órán át – az újabb fizikai terhelés nem vált ki bronchospasmust. Ez a

tachifilaxis csak a következő terheléses provokációra vonatkozik, mert például allergénnel ebben az időszakban is kiváltható az asthmás roham (23). A mechanizmus nem pontosan ismert; feltételezések szerint a bronchialis keringés megváltozása vagy az első terhelés során képződő protektív prosztaglandinok állhatnak a háttérben. Ezt a jelenséget ki lehet használni: megfelelő bemelegítéssel csökkenthető a terhelés indukálta bronchoconstrictio. A bemelegítés időtartamát és intenzitását egyénileg kell megállapítani, általában a nem túl nagy intenzitású – a normális szívfrekvencia 60%-án végzett –, körülbelül 15 percig tartó bemelegítés a leghatásosabb. Körülbelül 30 percnyi várakozási idő után érdemes elkezdni a megerőltetőbb edzést (24).

A sportág megválasztása

Annak a valószínűsége, hogy fellép-e terhelés indukálta bronchoconstrictio valakinél, nagymértékben függ attól, hogy milyen típusú sporttevékenységet végez. A magas percventilációval járó sportágak – például: hosszútávfutás, kerékpározás, kosárlabda, labdarúgás – vagy a száraz, hideg levegőn végzett sportok – jégheki, korcsolya, sífutás – sokkal inkább asztmogének, mint azok, amelyek alacsony percventilációval járnak – baseball, rövidtávfutás, golf –, vagy a meleg, párás levegőn űzött sportok (például úszás, vízilabda) (25). Ha a beteg allergiás, akkor allergénmentes környezetet válasszon a sportoláshoz!

Gyógyszeres kezelés

Egyes esetekben a terhelés indukálta bronchoconstrictio tünetei izoláltak, csak terheléskor jelentkeznek. Az esetek nagyobb részében azonban a terhelés csak az egyik a bronchospasmust kiváltó okok közül. Ez utóbbi eseteknél a terhelés indukálta bronchoconstrictio megelőzése csak akkor optimális, ha egyidejűleg mérsékeljük a krónikusan fennálló hörgő-hiperreaktivitást és a légúti gyulladást is.

Béta₂-agonisták

Egy sor antiasztmatikumról igazolták, hogy kivédi vagy csökkenti a terhelés indukálta bronchoconstrictiót. Első helyen az inhalatív β -agonistákat – például a salbutamolt – kell említeni. E szereket a testedzés előtt 20–30 perccel befújva, a terhelés indukálta bronchoconstrictiós betegek 90%-ánál kivédi a bronchospasmust. Hatásuk három-négy órán keresztül tart, a maximum körülbelül 60 percnél észlelhető (26, 27). A hosszú hatású β -agonistákat a terhelés előtt 30–60 perccel javasolt befújni, hatásuk körülbelül 12 óráig áll fenn (28).

Inhalatív kortikoszteroidok

A rendszeresen edző, terhelés indukálta bronchoconstrictióban szenvedő sportolóknál krónikus légúti gyulladás alakul ki; az ő esetükben a kezelésben helyet kapnak

az inhalatív kortikoszteroidok: az asthmás kaszkádot több ponton gátolják, csökkentik a citokintermelődést, a gyulladáshoz vezető mediátorok kiáramlását, a légúti eozinofilek számát. Rendszeres használatuk (>3 hét) asthmás betegeknek javíthatja a kiindulási FEV₁-értékeket és a csúcsáramlást, fokozza a terhelhetőséget (29).

Kromonok

Az inhalatív nátrium-kromoglikát és a nedokromil egyaránt jól használhatók a terhelés indukálta bronchoconstrictio tüneteinek csökkentésére (30). Hatásuk a hízósejtekből való mediátorkiáramlás gátlásán alapul. Kelly és munkatársai randomizált kontrollált vizsgálatokat végeztek a kromoglikátnak és a nedokromilnak a terhelés indukálta bronchoconstrictióban kifejtett hatásával kapcsolatban. Megállapították, hogy a két gyógyszer között sem hatásában, sem mellékhatásában nincs érdemi különbség, a terhelés indukálta bronchoconstrictio súlyosságát mindkét gyógyszer körülbelül 15%-kal csökkenti, a terhelés utáni bronchoconstrictio idejét 30 percről 15 percre rövidíti (31).

Leukotriénantagonisták

Az utóbbi időben egyre nő jelentőségük a terhelés indukálta bronchoconstrictio kezelésében; körülbelül 50–60%-kal mérséklék a terhelés indukálta obstrukciót. Tartós kezelés mellett sem alakul ki tolerancia. Edelman és munkatársai vizsgálata szerint nyolchetes montelukasztatéria után is megmaradt a broncho-protectív hatás (32).

Orális teofillin és inhalatív antikolinerg szerek

Ezek a szerek a hörgőtágító kategóriába tartoznak; ha egyéb terápia nem bizonyult elégségesnek, megkísérlelhető az adásuk. A gyorsan kiürülő teofillint 1–2 órával a terhelés előtt kell bevenni, az inhalatív antikolinerg szereket 30 perccel a terhelés előtt érdemes alkalmazni. A tartós hatású teofilinek inkább a napi profilaxishoz használhatók (33, 34).

Egyéb gyógyszerek

Az orális antihisztaminok csökkentik a terhelés indukálta bronchoconstrictiót, de csak a terhelés előtt, nagy dózisban adva (35).

Az inhalatív furosemid egyes betegeknek hatásos lehet (14–30 mg), az orális furosemid hatástalan. A furosemid ismert diuretikum, de bronchoprotectiv hatása ettől független; a mechanizmus feltehetőleg a nátrium-, klorid- és káliumion-csatornák megváltoztatásán, illetve a nonadrenerg, noncholinerg neurotransmisszió módosításán alapul. Akut asthmában a furosemid hatástalan (36).

Az antikoagulánsként megismert heparinról az utóbbi időben igazolták, hogy hat az immunrendszerre, és gyulladáscsökkentő effektusa is van (37). Nagy dózisú inhalatív heparin kivédi a terhelés indukálta

bronchoconstrictiót, anélkül, hogy gátolná a hisztamin indukálta hörgőgörcsöt.

Egyes vizsgálatokban az inhalatív kalciumcsatorna-blokkolóknak – például a verapamilnak – a terhelés indukálta bronchoconstrictiót kivédő hatását igazolták (38).

Összefoglalás

A terhelés indukálta bronchoconstrictio igen gyakori az asthmások között; viszonylag nagy számban fordul elő olyan egyéneknél is, akiknek egyéb-

ként nincsenek asthmás tünetek. A terhelés indukálta bronchoconstrictio még az igen reaktív asthmások esetében is kezelhető, így növelhető a fizikai terhelhetőség. A terhelés indukálta bronchoconstrictio még a profi sportolást sem korlátozza; ezt igazolják az olimpiai játékokon részt vevő, terhelés indukálta bronchoconstrictióban szenvedő versenyzők is. Óvatosság ajánlott azonban atópiás asthmásoknak allergéndús környezetben végzett sportolásakor; az is fontos, hogy edzetlen emberek csak kidolgozott edzésterv alapján, fokozatosan kezdjék el a testedzést.

IRODALOM

1. Beck KC, Hyatt RE, Mpougas P, et al. Evaluation of pulmonary resistance and maximal expiratory flow measurements during exercise in humans. *J Appl Physiol* 1999;86(4):1388-95.
2. Beck KC, Joyner MJ, Scanlon PD. Exercise-induced asthma: diagnosis, treatment, and regulatory issues. *Exer Sport Sci Rev* 2001;30:1-3.
3. Anderson SD. Exercise-induced asthma: the state of art. *Chest* 1985;87(Suppl5):191S-5S.
4. McFadden Jr ER, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994;330(19):1362-7.
5. Voy RO. The US Olympic Committee experience with exercise-induced bronchospasm, 1984. *Med Sci Sports Exerc* 1986;18(3):328-30.
6. Wilber RL, Rundell KW, Szmedra L, et al. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med Sci Sport Exerc* 2000;32(4):732-7.
7. Davis MS, Freed AN. Repeated hyperventilation causes peripheral airways inflammation, hyperreactivity, and impaired bronchodilation in dogs. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(5):785-9.
8. Gilbert IA, Fouke JM, McFadden Jr ER. Intra-airway thermodynamics during exercise and hyperventilation in asthmatics. *J Appl Physiol* 1988;64(5):2167-74.
9. McFadden Jr ER, Ingram Jr RH. Exercise-induced asthma: observations on the initiating stimulus. *N Engl J Med* 1979;301(14):763-9.
10. McFadden Jr ER. Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet* 1990;335(8694):880-3.
11. Anderson SD, Daviskas E. The airway microvasculature and exercise-induced asthma. *Thorax* 1992;47(9):748-52.
12. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is ... *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(3):453-9.
13. Ingenito E, Solway J, Lafleur J, Lombardo A, Drazen JM, Pichurko B. Dissociation of temperature-gradient and evaporative heat loss during cold gas hyperventilation in cold-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:540-6.
14. Argyros GJ, Phyllips YY, Rayburn DB, Rosenthal RR, Jaeger JJ. Water loss without heat flux in exercise-induced bronchospasm. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1419-24.
15. Anderson SD, Brannan JD. Exercise-induced asthma: Is there still a case for histamine? *JACI* 2002;109:771-3.
16. Wollák A, Magyar P. Összefüggés a terheléses asztma és a hipertóniás KCl-oldat inhalációjával kiváltott bronchospasmus patomechanizmusa között. *Med Thor* 1995;50:239-44.
17. Gotshall RW. Exercise-induced bronchoconstriction. *Drugs* 2002;62(12):1725-39.
18. Vizi É, Huszár É, Csoma Zs, Böszörményi Nagy Gy, Barát E. Plasma adenosine concentration increases during exercise: A possible contributing factor in exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:446-8.
19. Kukafka DS, Lang DM, Porter S, et al. Exercise-induced bronchospasm in high school athletes via free running test: incidence and epidemiology. *Chest* 1998;114(6):1613-22.
20. American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
21. Parry DE, Lemanske RF. Prevention and treatment of exercise induced asthma. In: McFadden Jr ER. Exercise-induced asthma. New York: Marcell Dekker; 1999. p. 287-319.
22. Nisar M, Spence DPS, West D, et al. A mask to modify inspired air temperature and humidity and its effect on exercise-induced asthma. *Thorax* 1992;47:446-50.
23. Weiler-Ravell D, Godfrey S. Do exercise- and antigen-induced asthma utilise the same pathways? Antigen provocation in patients rendered refractory to exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:391-7.
24. Reiff DB, Choudry NB, Pride NB, Ind PW. The effect of prolonged submaximal warm-up exercise on exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:479-84.
25. Cypcar D, Lemanske Rf Jr. Asthma and exercise. *Clin Chest Med* 1994;15:351-68.
26. Anderson SD, Rozea PJ, Dolton R, Lindsay DA. Inhaled and oral bronchodilator therapy in exercise-induced asthma. *Aust NZ J Med* 1975;5:544-50.
27. Boulet LP, Turcotte H, Tennina S. Comparative efficacy of salbutamol, ipratropium, and cromoglycate in the prevention of bronchospasm induced by exercise and hyperosmolar changes. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:882-7.
28. Tattersfield AE. Clinical pharmacology of long-acting beta-receptor agonists. *Life Sci* 1993;52:2161-9.
29. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EEM, Gerritsen J, Duiverman EJ, Kerrebijn DF, Knol K. The effect of an inhaled corticosteroid (budesonid) on exercise-induced asthma in children. *Eur Respir J* 1993;6:652-6.
30. Barnes PJ, Holgate ST, Laitinen LA, Pauwels R. Asthma mechanism, determinants of severity and treatment: the role of nedocromil sodium. *Clin Exp Allergy* 1995;25:771-87.
31. Kelly KD, Spooner CH, Rowe BH. Nedocromil sodium vs sodium cromoglycate in treatment of exercise-induced bronchoconstriction: a systematic review. *Eur Respir J* 2001;17(1):39-45.
32. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction: a randomised, double-blind trial. *Exercise Study Group. Ann Intern Med* 2000;132(2):97-104.
33. Ellis EF. Inhibition of exercise-induced asthma by theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:690-2.
34. Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in the management of asthma: time for a reappraisal? *Eur Respir J* 1994;7:579-91.
35. Finnerty JP, Holgate ST. Evidence for the roles of histamine and prostaglandins as mediators in exercise-induced asthma: the inhibitory effect of terfenadine and flurbiprofen alone and in combination. *Eur Respir J* 1990;3:540-7.
36. Lockhart A, Slutsky AS. Furosemide and loop diuretics in human asthma. *Chest* 1994;106:244-9.
37. Garrigo J, Danta I, Ahmed T. Time course the protective effect of inhaled heparin on exercise-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1702-7.
38. Barnes PJ, Wilson NM, Brown MJ. A calcium antagonist, nifedipine, modifies exercise-induced asthma. *Thorax* 1981;36:726-30.