

Diplomarbeit

**Belastungsinduzierte Bronchokonstriktion im
Hochleistungssport**

eingereicht von

Philip Kozar

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Dr.ⁱⁿrer.nat. Eva Sturm

Graz, am 17.08.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 17.08.2022

Philip Kozar eh.

Danksagungen

Hiermit möchte ich mich recht herzlich bei Dr.ⁱⁿ Eva Sturm für die ausgezeichnete und engagierte Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken.

Besonderer Dank kommt meinen Eltern Wilfried und Anna zu, die mir diese Ausbildung an der Medizinischen Universität ermöglichten und mir stets den wertvollen Rückhalt gegeben haben. Eure Unterstützung weiß ich besonders zu schätzen.

Einen sehr wichtigen Beitrag leistete auch meine Freundin Maria, die mir meine gesamte Studienzeit die notwendige Kraft gab und mir mit wertvollen Ratschlägen beiseite stand.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen beiden Schwestern Victoria und Christina für das jahrelange Daumendrücken und für das Abnehmen der vielen unerlässlich kleinen Dinge im Alltag bedanken.

Zu guter Letzt sei auch meinen Freunden und Studienkollegen gedankt, die dazu beitrugen, diesen Lebensabschnitt unvergesslich zu machen.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Glossar und Abkürzungen	iv
Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	vii
Zusammenfassung	viii
Abstract	x
1 Einleitung	1
1.1 Anatomie des Atmungssystems	1
1.1.1 Trachea	1
1.1.2 Bronchien und Bronchioli	2
1.1.3 Lunge	2
1.1.4 Mikroskopische Anatomie	4
1.1.5 Gefäßsystem der Lunge	7
1.1.6 Vegetative Innervation	8
1.2 Physiologie	9
1.2.1 Einfluss des autonomen Nervensystems	13
1.2.2 Atmungsregulation	17
1.3 Asthma bronchiale	18
1.3.1 Epidemiologie	18
1.3.2 Risikofaktoren	19
1.3.3 Extrinsisch- allergisches Asthma	20
1.3.4 Intrinsisches Asthma	22
1.4 Belastungsinduzierte Bronchokonstriktion	23
1.4.1 Ätiologie und Pathogenese	24
1.4.2 Diagnose und Therapie	25
2 Ziel der Studie	29
3 Material und Methoden	30
4 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen	31
4.1 Inhalative β_2 - Agonisten als Therapie bei Athlet*innen mit EIB	31
4.2 Inhalative Kombinationstherapie mit β_2 - Agonisten	34
4.3 Wirkung der inhalativen Kortikosteroide	36
4.4 Therapie mittels Montelukast	40
4.5 Effekt von Ipratropium bei EIC	43
4.6 Wirkung des Mastzellstabilisators Cromoglicinsäure	45
5 Diskussion	47
5.1 Inhalative β_2 - Agonisten	47
5.2 Inhalative Kombinationstherapie mit β_2 - Agonisten	50
5.3 Inhalative Kortikosteroide	51
5.4 Leukotrien Rezeptor Antagonist	53
5.5 Anticholinergika bei EIC	54
5.6 Mastzellstabilisator Cromoglicinsäure	56
5.7 Limitationen	58
5.8 Conclusio	59
Literaturverzeichnis	61

Glossar und Abkürzungen

µg	Mikrogramm
9α,11β-PGF ₂	Metabolite von PGD ₂
ACh	Acetylcholin
AHR	Atemwegshyperreagibilität (airway hyperresponsiveness)
AMP	Alveolarmakrophage
ATP	Adenosintriphosphat
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CysLT	Cysteinyl Leukotrien
CysLT1-Rezeptor	Cysteinyl Leukotrien Rezeptor
EIB	Exercise induced bronchoconstriction
EIC	Exercise induced cough
ERV	expiratorisches Reservevolumen
EVH	Eucapnic voluntary hyperpnea
EX	körperlicher Belastungstest
FRC	Reservekapazität
GPCR	G-Protein-gekoppelter-Rezeptor
HFA-BDP	Hydrofluoralkan-Beclometason Dipropionat
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IOC MC	International Olympic Committee Medical Commission
IRV	inspiratorisches Reservevolumen
Kg	Kilogramm
Kg KG	Kilogramm Körpergewicht
Km	Kilometer
LTE ₄	Leukotrien E ₄
MCC	Mukoziliäre Clearance
Min	Minuten
mL	Milliliter
Non-AHR	ohne Atemwegshyperreagibilität (Non-hyperresponsiveness)
O ₂	Sauerstoff
p	p-Wert (Signifikanzwert)
P _A	Alveolardruck

PGD ₂	Prostaglandin D ₂
Rpm	Umdrehung pro Minute (round per minute)
TLC	Totalkapazität
VO _{2max}	maximale Sauerstoffaufnahme (in Milliliter Sauerstoff pro Minute)
VK	Vitalkapazität
Vv	Venae
WADA	World Anti-Doping Agency
W	Watt

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lungenvolumina und Lungenkapazitäten	vi
Abbildung 2: Sprint- Test Leistung am Schwimmergometer in den Gruppen mit und ohne Atemwegsreagibilität (AHR, non-AHR).....	35
Abbildung 3: Abfall der FEV ₁ post-EVH.....	39
Abbildung 4: Durchschnittlicher Abfall der FEV ₁ nach den Provokationstests (EVH, Belastung, Histamin).	40
Abbildung 5: Durchschnittliche Abfall der FEV ₁ (in Prozent).	42
Abbildung 6: Prozentuale Veränderung FEV ₁ nach EVH/EX.....	43
Abbildung 7: Abfall der FEV ₁ nach EVH. Bearbeitet aus (54).....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der Athlet*innen zwischen Placebo und Medikamentengruppe	45
--	----

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit werden die Grundlagen von Asthma bronchiale erörtert, die bestehende Literatur über die therapeutischen Möglichkeiten der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion gesammelt, analysiert und interpretiert. Dadurch soll ein Überblick zur Rolle der medikamentösen Asthmatherapie im Leistungssport geschaffen werden.

Ausdauerathlet*innen im Hochleistungssport leiden häufig unter belastungsinduzierter Bronchokonstriktion. Dieses Phänomen gehört neben dem allergischen oder extrinsischen Asthma zur Gruppe des intrinsischen Asthmas. Es manifestiert sich während oder nach sportlicher Belastung und wird definiert als vorübergehende reversible Bronchokonstriktion. Atemnot, Husten, Engegefühl in der Brust und Giemen gehören zu den typischen respiratorischen Symptomen. Getriggert wird diese Verengung des Bronchialsystems von speziellen Expositionen wie trockene Luft, Kälte, Feinstaub oder Chloramine. Deshalb sind hauptsächlich Wintersportathlet*innen wie Skilangläufer*innen aber auch Sommersportler*innen und auch Schwimmer*innen betroffen.

Diagnostiziert wird die EIB mittels Belastungsuntersuchungen, Aerosole wie Mannitol oder eukapnischer Hyperventilationstests. Letzteres empfiehlt die IOC MC bei olympischen Athlet*innen aufgrund der hohen Sensitivität.

In erster Linie ist das Ziel der medikamentösen Therapie bei Athlet*innen mit EIB die Kontrolle der Asthmabeschwerden. Ein sicheres Ausüben der Sportart sowie das Erlangen der gewöhnlichen Leistung im Wettkampf kann mithilfe von medikamentöser Behandlung gewährleistet werden.

Medikamentengruppen wie β_2 - Agonisten und inhalative Glukokortikoide zeigen in den Studien bei Athlet*innen mit EIB sehr gute Effekte. Die Lungenfunktion kann während der physischen Belastung verbessert werden und die Leistungsfähigkeit bleibt den Hochleistungssportler*innen erhalten. Es ist jedoch auf die genaue Dosis des Wirkstoffes zu achten, da es bei Überdosierungen zu einer möglichen Überstimulation der Rezeptoren kommen und somit ein leistungsmindernder Effekt resultieren kann. Die gleichzeitige Applikation von mehreren β_2 - Agonisten wie Salbutamol, Formoterol und Salmeterol ist im Wettkampfsport kritisch zu betrachten, da bei Schwimmer*innen über eine Kurzdistanz nicht nur die

Verbesserung der FEV₁, sondern auch der Leistung zu beobachten war. Montelukast ist ein Leukotrien-Rezeptor-Antagonist und stellt eine weitere Therapieoption dar, um die Atemwege prophylaktisch vor einer bronchialen Hyperreagibilität bei Athlet*innen mit EIB zu schützen. Cromoglicinsäure wirkt, ähnlich wie Beclometason, als Mastzellstabilisator und verbessert die respiratorische Symptomatik. Durch Anticholinergika wie Ipratropium konnte bei Sportler*innen kein wirksamer Effekt beobachtet werden. Wichtig ist auch der Blick auf die „Prohibited List“ der WADA, die dazu beiträgt, einen potentiellen Medikamentenmissbrauch im Leistungssport zu verhindern.

Abstract

In this thesis, we discuss the basics of bronchial asthma, collect, analyse and interpret the existing literature about the therapeutic opportunities for exercise induced bronchoconstriction. It is an overview for the medical treatment for elite athletes in competitive sports.

Exercise induced bronchoconstriction is a very common disease in endurance athletes. EIB belongs to the group of intrinsic asthma. Patients suffer from typical respiratory symptoms like dyspnea, cough, chest tightness or wheezing during or after physical load. This phenomenon is defined as transient reversible bronchoconstriction. Specific exposures for example dry and cold air, particulate matter or chloramines trigger the constriction of the bronchial system. Which is why especially winter sport athletes like cross country skiers, but also summer sport athletes and elite swimmers are affected. EIB can be diagnosed by stress tests, aerosols such as mannitol or eucapnic hyperventilation. The IOC MC for olympic athletes recommends using the EVH due to its high sensitivity.

The primary aim of drug therapy for athletes with EIB is to control asthma symptoms. With the help of drug treatment, it is possible to ensure athletes a safe practice of sports and to achieve the usual performance in competitions.

Different types of medical treatments like β_2 - agonists and corticosteroids show very good effects in studies in athletes with EIB. The pulmonary function can be improved during physical activities and the performance can be maintained in elite athletes. However, it is necessary to pay attention to the exact drug dose, otherwise overdoses can lead to possible overstimulation of the receptors and furthermore result in a performance-reducing effect. The concomitant application of multiple β_2 - agonists like salbutamol, formoterol and salmeterol increased the performance in swimmers. Due to that concomitant use of these drugs in competitive sports has to be viewed critically. The leukotriene receptor antagonist Montelukast represents another therapeutic option to prophylactically protect the airways from bronchial hyperresponsiveness in athletes with EIB. Disodium cromoglycate is a mast cell stabilizer and works in a similar way to beclometasone and both improve the respiratory complaints. Anticholinergics such as ipratropium

have not shown any positive effect in athletes with EIB. It is also very important to keep an eye at WADA's Prohibited List, which helps to prevent potential drug abuse in competitive sports.

1 Einleitung

1.1 Anatomie des Atmungssystems

Die Organe des Respirationstrakts, lat. Apparatus respiratorius haben primär die Aufgabe, Sauerstoff aus der Umgebungsluft aufzunehmen und Kohlenstoffdioxid aus dem Blut abzugeben. Aufgrund der Zusammensetzung des Atmungssystems aus gasaustauschenden Flächen und luftleitenden Wegen, ist dieser Vorgang im menschlichen Körper möglich (1). Die Gesamtoberfläche der gasaustauschenden Fläche beträgt circa 140 m², vergleichbar mit circa 200-400 Millionen Lungenbläschen (Alveolen). (2). Diese gewaltige Fläche besteht aus den blind endenden Lungenbläschen, die zugleich einen großen Teil der Lunge ausmachen. Das Atmungssystem kann klinisch in die oberen und unteren Luftwege gegliedert werden. Die oberen Luftwege liegen hauptsächlich im Kopf. Der Kehlkopf (Larynx) kann als Grenze zu den unteren Luftwegen betrachtet werden. Zu den Strukturen, die oberhalb des Kehlkopfes liegen, gehören die Nasenhöhlen, die in Verbindung mit den pneumatischen Räumen im Schädelknochen stehen, den sogenannten Nasennebenhöhlen und der Rachen (Pharynx) (1). Im Hals und Thorax befinden sich die unteren Luftwege, dazu gehören der Kehlkopf, Trachea, Hauptbronchien, Lappenbronchien, Segmentbronchien, kleine Bronchien, Bronchiolen und letztendlich die Alveolen, wo der eigentliche Gasaustausch stattfindet (1, 3).

1.1.1 Trachea

Die Trachea gilt als Verbindungsstück zwischen dem Ringknorpel des Kehlkopfes und den Hauptbronchien der Lunge (3). Sie ist röhrenförmig aufgebaut, ist circa 10-12 cm lang sowie circa 12 mm weit und ihre Wand setzt sich aus 16-20 hufeisenförmigen Knorpelspangen (Cartilagine trachealis) zusammen (1, 3). Die Knorpelspangen bestehen aus hyalinem Knorpel, zwischen denen wiederum kollagene und elastische Fasern gespannt sind. Die hufeisenförmigen Knorpelspangen sind zum Rücken hin geöffnet. Die Hinterseite, auch Paries membranaceus genannt, besteht aus einer bindegewebigen Platte und glatter Muskulatur (M. trachealis) (1). Bei ausgeprägter Inspiration dehnt sich die Trachea in Längsrichtung um 1,5 cm, da sie kaudal mit Perikard und Zwerchfell

(Diaphragma) verschmolzen ist. Beim Hustenreflex kommt es zur Kontraktion des M. trachealis, der Durchmesser der Luftröhre wird geringer und die Strömungsgeschwindigkeit der Luft nimmt zu, was eine Ablösung von Sekreten fördert (3).

1.1.2 Bronchien und Bronchioli

Insgesamt weist der Bronchialbaum 23 Teilungsgenerationen auf. Die Trachea teilt sich auf Höhe des 4. Brustwirbelkörpers (Bifurcatio tracheae) in einen rechten und linken Hauptbronchus. Der rechte Hauptbronchus ist kürzer und hat einen größeren Durchmesser als der linke. Außerdem ist er nicht so stark abgewinkelt wie der linke Hauptbronchus, das heißt er folgt eher der Richtung der Trachea. Klinisch betrachtet ist diese steilere Stellung des rechten Hauptbronchus der Grund, warum aspirierte Fremdkörperteilchen meist in der rechten Lunge zu finden sind (2). Die beiden Hauptbronchien teilen sich weiter in insgesamt fünf Lappenbronchien und diese wiederum in die Segmentbronchien. Es folgen weitere kleinere Verzweigungen, gleichzeitig nimmt sowohl der Durchmesser der Bronchien als auch der Knorpelgehalt in der Wand ab. Der Anteil an glatter Muskulatur sowie der Gehalt an elastischen Fasern nimmt zu, sodass sich ein Ringmuskelschlauch bildet. Die Endabschnitte der luftleitenden Atemwege nennt man Bronchioli terminales und weisen einen Durchmesser von weniger als 1 mm auf. Sie teilen sich weiter in Bronchioli respiratorii und in die Ductus alveolares, dort liegen die für den Gasaustausch eingerichteten Lungenbläschen (3).

1.1.3 Lunge

Die Lunge ist das zentrale Organ für die Sauerstoffaufnahme aus der Umgebungsluft sowie für die Kohlendioxidabgabe in den Alveolarraum. Dieser Austausch zwischen Atemluft und Blut wird als sogenannte äußere Atmung bezeichnet (3). Die Lunge besteht aus zwei Lungenflügeln, einem linken und einem rechten und ist in der Brusthöhle eingebettet (2, 3). Kaudal wird sie vom Zwerchfell (Facies diaphragmatica) begrenzt (3). Das Zwerchfell ist der zentrale Atemmuskel, er besteht aus Muskeln und Sehnen und grenzt die Brusthöhle von der Bauchhöhle ab. Bei der Einatmung (Inspiration) kontrahiert das Zwerchfell und die beiden Zwerchfellkuppeln ziehen Richtung Abdomen. Die Brusthöhle nimmt

dadurch an Volumen zu und die beiden Lungenflügel können sich entfalten. Bei der Ausatmung (Expiration) erfolgt die gegenteilige Bewegung (4). Die große äußere Lungenfläche (Facies costalis) ist konvex und den Rippen zugewandt. Die mediale Lungenoberfläche (Facies medialis) ist der Sagittalebene zugewandt und weist auf beiden Seiten eine Vertiefung (Impressio cardiaca) auf, die der direkt angrenzenden Herzoberfläche geschuldet ist. Die Facies medialis kann in eine ventral gelegene Facies mediastinalis sowie in eine dorsal gelegene Pars vertebralis unterteilt werden. Die Grenze zwischen diesen beiden Flächen bildet die Lungenpforte (Hilum pulmonis) (1). Hier treten gemeinsam als Lungenwurzel (Radix pulmonis) Gefäße wie Lungenvenen (V. pulmonalis) und Lungenarterien (A. pulmonalis) sowie Bronchien und Nerven in die Lunge ein (2). Kranial ragen die kuppelartigen Lungenspitzen (Apex pulmonis) durch die obere Thoraxapertur in den Halsbereich hinein (1). Die beiden gesamten Lungenoberflächen, mit Ausnahme der Lungenhili, werden unmittelbar von einer elastischen bindegewebigen Schicht umgeben, der Pleura visceralis. Diese seröse Haut ist an der Oberfläche mit einem Mesothel überzogen und lässt die Lunge daher glänzend und glatt erscheinen. Nicht nur die Lunge selbst, sondern auch die wandständigen Abschnitte der Brusthöhle werden von der Pleura ausgekleidet (Pleura parietalis). Die dazwischen liegende Pleurahöhle ermöglicht der Lunge ein wichtiges reibungsarmes gegeneinander Gleiten der Pleurablätter und damit die Bewegung der Lunge gegenüber der Thoraxwand bei Atembewegungen. Die Umschlagfalte der Pleura visceralis und parietalis liegt am Lungenhilum und dehnt sich nach kaudal als kleine hängende Aussackung aus (Ligamentum pulmonale) (4).

Die paarig angelegten Lungen gliedern sich in Lappen (Lobi), Segmente, Läppchen (Lobuli) und Azini (3). Die Lappen werden durch tief reichende Einschnitte (Fissuren) voneinander getrennt und sind während der Atmung gegenseitig verschieblich (2). Die rechte Lunge besteht aus drei Lappen, einem Ober-, Mittel- und Unterlappen. Die linke Lunge ist aufgrund der asymmetrischen Lage des Herzens etwas kleiner und besteht deshalb lediglich aus einem Ober- und Unterlappen. Die Lobi lassen sich weiter in bronchoarterielle Segmente gliedern. Das Gliederungsprinzip der Lunge stimmt mit dem Aufteilungsmodus des Bronchialbaums überein (1). Die Lungensegmente können auch als bronchoarterielle Teilstücke betrachtet werden, da jedes Segment von einem

zentral lokalisierten Bronchus und einer Verzweigung der Arteria pulmonalis begleitet wird (1, 3). Innerhalb eines Segmentes lassen sich neuerlich Läppchen gliedern, die von eigenen kleinen Bronchien versorgt werden. Schließlich spalten sich innerhalb jedes einzelnen Läppchens die kleinen Bronchien in Bronchioli und Azini auf (3). Am beerenförmigen Endabschnitt der Lunge (Azinus) findet der Gasaustausch statt (3, 5).

1.1.4 Mikroskopische Anatomie

Die oberen und unteren Atemwege haben nicht nur die Aufgabe, die eingeatmete Luft zu den Alveolen zu befördern damit dort der Gasaustausch vonstattengehen kann, sondern sie übernehmen noch viele weitere wichtige Funktionen. Die Luftwege sind auch für das Anwärmen und Anfeuchten der Inspirationsluft, sowie für die Reinigung der Luft und Synthetisierung von Surfactant verantwortlich. Des Weiteren übernimmt das respiratorische System eine Art Schutzfunktion und verfügt außerdem über vielfältige Abwehrmechanismen (3).

1.1.4.1 Alveolen

Die Alveolen befinden sich am Ende des hochverzweigten Bronchialbaums. Es ist der Ort, an dem der Gasaustausch zwischen der eingeatmeten Luft und dem Blut stattfindet. Die davor befindlichen Abschnitte des Bronchialbaums, bis hin zu den kleinsten Bronchioli terminales, dienen lediglich als Luftleitungswege (6).

Die Lungenbläschen sind mit Luft gefüllte wabenförmige Räume mit einem Durchmesser von circa 250 μm und bilden bei Erwachsenen eine Gesamtoberfläche von 100-140 m^2 (7). Die Alveolen werden von Epithelzellen (Pneumozyten) ausgekleidet und durch dünne Septen (Interalveolarsepten) voneinander getrennt (3, 7).

Es werden zwei unterschiedliche Typen von Pneumozyten unterschieden. Die flachen Alveolarepithelzellen Typ 1 kleiden den größten Teil (95%) der Alveolaroberfläche aus und überziehen die Alveolarkapillaren (7). Die Alveolarepithelzellen Typ 2 sitzen meist in den Ecken der Alveolarwände und produzieren den Surfactant, eine dünne wässrige Substanz, die die Oberflächenspannung der Alveolen herabsetzt und somit ein Kollabieren der Bläschen verhindert (3).

Die Lungenbläschen werden von den zuvor angesprochenen Inter-alveolarsepten korbartig umgeben und enthalten elastische Fasern, um der starken Dehnung während der Ex- und Inspiration standzuhalten (3, 7). Die Septen bestehen auf beiden Seiten aus Alveolarepithel und dazwischen liegen zahlreiche Abschnitte von Kapillaren mit darin befindlichen Erythrozyten. Diese sehr enge Kontaktfläche zwischen Alveolarepithel und Kapillarnetzwerk ist entscheidend für den Gasaustausch (Blut-Luft-Schranke) (7).

1.1.4.2 Wandaufbau der Luftwege

Grundsätzlich entspricht der Feinbau der Trachea dem der Hauptbronchien. Die Wand besteht aus folgenden Hauptschichten, einer Schleimhaut (Tunica mucosa) als innere Schicht, einer Muskelschicht, einer Tunica fibrocartilaginea und aus einem peribronchialen Bindegewebe (7).

Die Vorder- und Seitenwand wird von den hufeisenförmigen Knorpelspannen gebildet, die aus hyalinem Knorpel bestehen. Die Hinterwand (Pars membranacea) der Trachea ist knorpelfrei und wird von Bindegewebe und glatter Muskulatur gebildet. Je weiter sich die Bronchien aufteilen, desto zirkulärer und unregelmäßiger sind die Knorpel angeordnet. Der hyaline Knorpel wird in den kleinen Bronchien durch elastische Knorpelstücke ersetzt, welche dann gemeinsam mit dem Bindegewebe als Tunica fibrocartilaginea als Stütze dient. Lumenwärts der Tunica fibrocartilaginea liegt die Muskelschicht, die nach distal stärker wird und die Weite des Lumens regulieren kann. Die im Lobulus befindlichen Bronchioli weisen keine Knorpel einlagerungen auf und sind aufgrund der fehlenden Stütze in das elastische System des Lappchens eingebaut, um ein Kollabieren zu verhindern (2). Die Tunica mucosa der oberen Luftwege sowie von Trachea und Bronchialbaum bis zu den mittelgroßen Bronchien besitzt ein mehrreihiges respiratorisches Flimmerepithel, das der Basallamina aufliegt (4). Die im Epithel häufig vorkommenden Zelltypen sind Flimmerzellen, Basalzellen und Becherzellen (7). An den Flimmerzellen befinden sich apikal ausgestülpte Kinozilien und Mikrovilli. Mittels Schlagbewegungen können die im Schleim absorbierten Fremdkörper wieder nach außen befördert werden (5 mm/min in der Trachea) (4). Die Basalzellen haften an den Flimmerzellen und sind mit der Basalmembran verankert (7). Die Becherzellen sezernieren gemeinsam mit den seromukösen Drüsen den wässrig klebrigen Schleimfilm (3). Das mehrreihige

Epithel in den kleinen Bronchien transformiert zum einreihigen Epithel. In den Bronchioli ist lediglich ein einschichtiges Flimmerepithel zu finden. Die Becherzellen werden seltener und fehlen in den Bronchioli terminales zur Gänze. Stattdessen treten in den Bronchioli terminales, Bronchioli respiratorii und Ductus alveolares häufiger sekretorische Keulenzellen auf (7).

1.1.4.3 Immunabwehr im Atemtrakt

Die Atmungsorgane verfügen, aufgrund der großen Oberfläche (Gesamtoberfläche von ca. 140 m²) über ein eigenes Abwehrsystem. Täglich wird eine Luftmenge von ca. 10 000 Litern inhaliert und zugleich auch schädliche Partikel wie Stäube oder Krankheitserreger. Der Respirationstrakt steht also ständig mit der Außenwelt in Verbindung und verfügt aufgrund dessen über vielfältige Abwehrmechanismen, die in der Regel für saubere Luftwege sorgen. Einerseits besitzt der menschliche Körper Schutzreflexe wie zum Beispiel den Nies- und Hustenreflex, der durch Reizung der Schleimhäute in den luftleitenden Wegen, durch Fremdkörper oder durch Temperaturreize ausgelöst wird. Andererseits enthält die Mukosa viele Abwehrzellen und im Schleimfilm befinden sich IgA und antimikrobielle Stoffe, die alle gemeinsam zur Immunabwehr beitragen. Des Weiteren besteht die Funktion der mukoziliären Reinigung (7).

Die mukoziliäre Clearance (MCC) (englisch: clearance – Reinigung) ist ein Reinigungsmechanismus des respiratorischen Epithels, das den Atemtrakt ständig säubert. Die Becherzellen und seromukösen Drüsen sezernieren einen wässrig-klebrigen Schleim. Dieser visköse Schleimfilm aus gequollenen Schleimstoffen (Muzinen) liegt auf der Oberfläche der Bronchien und ist gemeinsam mit den Kinozilien auf dem Bronchialepithel für die Clearance verantwortlich (7). Aber nicht nur die Reinigung, sondern auch das Anfeuchten der eingeatmeten Luft spielt hierbei eine große Rolle. Dadurch kann ein massiver Wasserentzug aus den wässrigen Alveolarwänden verhindert werden. Die Schleimhaut mit zahlreichen seromukösen Drüsen reicht von der Nase bis zu den Bronchien. In diesem Abschnitt verdunstet ständig etwas Wasser in die Inspirationsluft und somit wird die Anreicherung der Einatemluft mit Wasserdampf bis zur Alveolarwand gewährleistet. Im Zuge der Einatmung (Inspiration) gelangen mit der Inspirationsluft auch Mikroorganismen und Schmutzpartikel in die Lunge. Die Partikel werden je nach Größe schon frühzeitig im Nasen-Rachenraum, wenn Partikel über 10 µm groß sind, oder im Bronchialbaum, wenn die Partikel zwischen

1 und 10 µm groß sind, abgefangen (3). Die Fremdkörper bleiben am Schleimfilm haften und werden durch den Zilienschlag in Richtung Rachen befördert (7). Die kleinsten Luftpartikel (unter 0,5 µm) gelangen bis zu den Endabschnitten der luftleitenden Atemwege (3). Ab den Bronchioli terminales sind keine Drüsen und ab den Bronchioli respiratorii auch keine Kinozilien mehr zu finden (4). Deshalb werden die kleinen Partikel Großteils wieder über die Ausatemluft nach draußen befördert oder sie kommen in den Alveolen zu liegen. Dort werden sie dann durch Alveolarmakrophagen (AMP) abgeräumt (3).

Die Makrophagen sind Bestandteil der angeborenen Immunabwehr und sind in der Lage, pathogene Keime und andere schädigende Stoffe aufzuspüren und zu phagozytieren (8). Die anfangs zirkulierenden Blutmonozyten reifen erst nach Verlassen der Blutbahn zu Makrophagen heran (9). Die AMP passieren die Kapillarwand, Basalmembran und das Alveolarepithel und gelangen somit ins Alveolarlumen. Dort werden die vorgedrungenen Keime und Partikel abgebaut (phagozytiert) (3). Die AMP sind dann mit phagozytiertem Material beladen, gelangen bis zu den Bronchiolen und werden über den Schleimteppich hinausbefördert (7). Die phagozytierten Substanzen können allerdings auch ins peribronchiale Gewebe gelangen und dort lebenslang verweilen (3). Neben der Phagozytose können AMP auch antimikrobielle Substanzen sezernieren oder Entzündungsreaktionen auslösen (8).

1.1.5 Gefäßsystem der Lunge

Grundsätzlich lassen sich zwei unterschiedliche Gefäßsysteme unterscheiden, die mit der Lunge in Verbindung stehen. Zum einen die Vasa publica, die den Lungenkreislauf bilden und zum anderen die Vasa privata, die die pulmonalen Strukturen versorgen (2).

Zur Vasa publica gehören die A. pulmonalis dextra und sinistra, die sauerstoffarmes Blut vom rechten Ventrikel in den kleinen Kreislauf transportieren. Die Lungenarterien gehen aus dem Truncus pulmonalis hervor und teilen sich weiter in Lappenarterien und anschließend in Segmentarterien. Im alveolären Kapillargebiet findet der Gasaustausch statt und die beiden Venae (Vv.) pulmonales befördern das sauerstoffreiche Blut vom Lungenkreislauf zurück zum linken Vorhof. Die Bronchialgefäße, Rami und Vv. bronchiales sind Bestandteil der Vasa privata (2). Die Rami bronchiales entspringen direkt aus der Aorta und der

Interkostalarterie und ernähren die Lungenstrukturen (4). Die Vv. bronchiales münden zum Teil in die Vv. pulmonales und teilweise in die V. azygos und hemiazygos. Zwischen den Rami bronchiales und den Aa. pulmonales bestehen Kurzschlussverbindungen, sogenannte Anastomosen, die im Normalfall geschlossen sind. Sollte es zu Einschränkungen des Blutflusses kommen, können diese geöffnet werden, um den Blutfluss zu regulieren (2).

Bereits in den Strukturen der luftleitenden Atemwege befinden sich zahlreiche feine Venengeflechte, die eine spezielle Aufgabe haben. Die Inspirationsluft ist im Vergleich zur Körperkerntemperatur (37 Grad Celsius) speziell in kalten Jahreszeiten deutlich kälter. Deshalb ist es nötig, die Einatemluft, die der Außentemperatur entspricht, anzuwärmen, um einen starken Wärmeentzug in den Lungenbläschen zu unterbinden. Dazu befinden sich im Bereich der Nasenmuscheln, des Rachens und des Tracheo-Bronchialsystems ausgeprägte Venenplexus, die eine Erwärmung der Inspirationsluft ermöglichen (3).

1.1.6 Vegetative Innervation

Das vegetative Nervensystem innerviert die Trachea, die Bronchien und das Lungenparenchym. Prinzipiell lassen sich Afferenzen, die mit dem Nervus vagus verlaufen, und Efferenzen des vegetativen Nervensystems einteilen. Die efferenten Fasern können noch einmal in sympathische und parasympathische Fasern unterteilt werden. Schmerzempfindliche Fasern sind in den Lungen nicht zu finden (2).

Die vom Nervus vagus stammenden Äste bilden gemeinsam mit den Ästen vom Truncus sympathicus ein Nervengeflecht auf den Hauptbronchien, den sogenannten Plexus pulmonalis. Der Nervenplexus, bestehend aus den Rami bronchiales aus dem N. vagus, und den Rami pulmonales aus dem Truncus pulmonales, liegt sowohl ventral als auch dorsal der Hauptbronchien. Wobei der Plexus an der dorsalen Seite der Hauptbronchien stärker ausgeprägt ist (4). Größtenteils ziehen mit dem Nervus vagus die Afferenzen aus der Lunge und übermitteln Dehnungs- und Schmerzreize. Mithilfe dieser Dehnungsrezeptoren im Bronchialsystem kann bei einer Volumenzunahme (>1,5 Liter) während der Inspiration das Atemzentrum reflektorisch gehemmt werden. Dadurch wird eine Überdehnung der Lunge verhindert. Man nennt diesen Reflex auch Hering-Breuer-Reflex (4).

Die vegetativen efferenten Fasern innervieren die glatte Muskelschicht in den Bronchien und Drüsen. Ist der Parasympathikus aktiv, wie zum Beispiel bei der Ruheatmung, kommt es zu einer Verengung der Bronchien (Bronchokonstriktion), indem die Bronchialmuskulatur kontrahiert wird. Hingegen werden alle Abschnitte der Bronchien erweitert (Bronchodilatation), wenn es zu einer Aktivierung des Sympathikus kommt, wie zum Beispiel bei erhöhtem Sauerstoffbedarf. Das Lumen des Bronchialbaums wird somit erweitert, der Atemwegswiderstand erniedrigt und die Alveolen werden in weiterer Folge verstärkt belüftet (4). Beim Asthma bronchiale wird die glatte Muskulatur in den Bronchien und Bronchioli fehlgesteuert innerviert und das Lumen wird während der Expirationsphase eingeengt (1).

1.2 Physiologie

Um einen regelrechten Gasaustausch zwischen Lungenbläschen und Umgebungsluft sicherzustellen, sind Druckdifferenzen zwischen dem Alveolarraum und der Atmosphäre erforderlich (1). Man benennt diese Druckdifferenz als Alveolardruck (P_A) (3). Die Lunge baut indirekt durch Atemmuskeln, wie vor allem das Zwerchfell (Diaphragma), einen Strömungsdruck auf, der durch die Zunahme des Lungenvolumens erfolgt. Beim erwachsenen Menschen sind zwei Atemmechanismen zu unterscheiden, die kombiniert auftreten. Das Zwerchfell treibt die sogenannte Bauchatmung an, indem es durch Bewegungen nach kaudal oder kranial die Größe der Brusthöhle verändern kann. Neben dem Zwerchfell sind zahlreiche kleine, zwischen den Rippen befindlichen Muskeln, für die Bewegung des Brustkorbs (Thorax) und somit auch für die Lunge verantwortlich. Diese Zwischenrippenmuskulatur vermittelt die Brustatmung. Während die Einatmung eine aktive Bewegung ist, werden bei der passiven Ausatmung die zahlreichen Atemmuskeln wieder entspannt (relaxiert) und somit keine Arbeit angewendet. Erst bei sehr starker Atemtätigkeit sind zusätzliche expiratorische Muskeln aktiv (forcierte Atmung). Der Thorax verändert also durch gleichmäßige Bewegungen das Volumen und dadurch auch das Lungenvolumen (6). Während der Inspirationsphase vergrößert sich das Lungenvolumen, wodurch ein negativer Alveolardruck (P_A) erzeugt wird. Aufgrund der entstandenen Druckdifferenz, folgt nun der passive Einstrom der Atemluft in die Lunge. Während

der Expiration verkleinert sich das Thorax- und Lungenvolumen, der Druck im Alveolarraum wird positiv und die Luft wird im Grunde aus der Lunge hinausgedrückt (3). All diese Atembewegungen erfolgen durch ein Zusammenspiel aus Zwerchfell, Thoraxmuskeln, Rippen und nicht zu vergessen die Dehnbarkeit der Lunge (Compliance) (6).

In der Lunge sind nach Inspiration und nach Expiration unterschiedliche Mengen an Luft nachzuweisen. Die Spirometrie ist eine einfache Methode, um diese Volumenänderungen und zugleich die Lungenfunktion zu überprüfen. Dabei muss die Person in ein Atemrohr ein- und ausatmen, das luftdicht mit einem Luftreservoir verbunden ist. Ein gesunder erwachsener Mensch atmet in Ruhe etwa 14 bis 16-mal in der Minute und weist zwischen Ein- und Ausatmung eine Volumenänderung von 500 ml auf. Man nennt diese Differenz auch Atemzugsvolumen (Abb. 1). Multipliziert man das Atemzugsvolumen mit einer durchschnittlichen Atemfrequenz von circa 15 Zügen pro Minute, erhält man als Ventilationsgröße das Atemminutenvolumen, das in Ruhe etwa 7,5 L/min beträgt. Wie in Abbildung 1 ersichtlich, atmet beispielsweise ein junger gesunder Mann mit 70 kg Körpergewicht, nach einer normalen Inspiration noch weiter bis zur Grenze ein, so gelangt man zum inspiratorischen Reservevolumen (IRV), welches ca. 2,5 Liter beträgt. Addiert man das Atemzugsvolumen mit dem inspiratorischen Reservevolumen, erhält man die Inspirationskapazität (ca. 3 L). Angenommen der gleiche Mann atmet nach normaler Expiration bis zur Grenze aus, kann ein expiratorisches Reservevolumen (ERV) von circa 1,5 Liter gemessen werden. Die Summe der drei genannten Atemgrößen (Atemzugsvolumen, inspiratorisches und expiratorisches Reservevolumen) bezeichnet man als Vitalkapazität (VK) und ergibt ein Volumen von 4,5 Liter. Die VK kann mittels Spirometrie einfach gemessen werden, indem man die Person auffordert, nach maximaler Inspiration bis zur Grenze auszuatmen. Natürlich kann die VK abhängig von Körpergröße, Alter, Geschlecht variieren. Außerdem weisen gut trainierte Sportler auch eine größere VK auf. Bei Frauen sind generell etwas kleinere Lungenvolumina zu messen. Nach maximaler Ausatmung enthält die Lunge dennoch etwas Restvolumen (Residualvolumen). Es beträgt circa 1,5 Liter und verhindert ein gänzlich Kollabieren der Lunge. Das expiratorische Reservevolumen zusammen mit dem Residualvolumen ergibt als Summe die funktionelle Reservekapazität (FRC). Fasst man alle einzelnen Lungenvolumina zusammen,

beziehungsweise addiert man die Vitalkapazität mit dem Residualvolumen, so erhält man das maximale Lungenvolumen (=Totalkapazität, TLC), die beim erwachsenen Mann ungefähr 6 Liter beträgt (3).

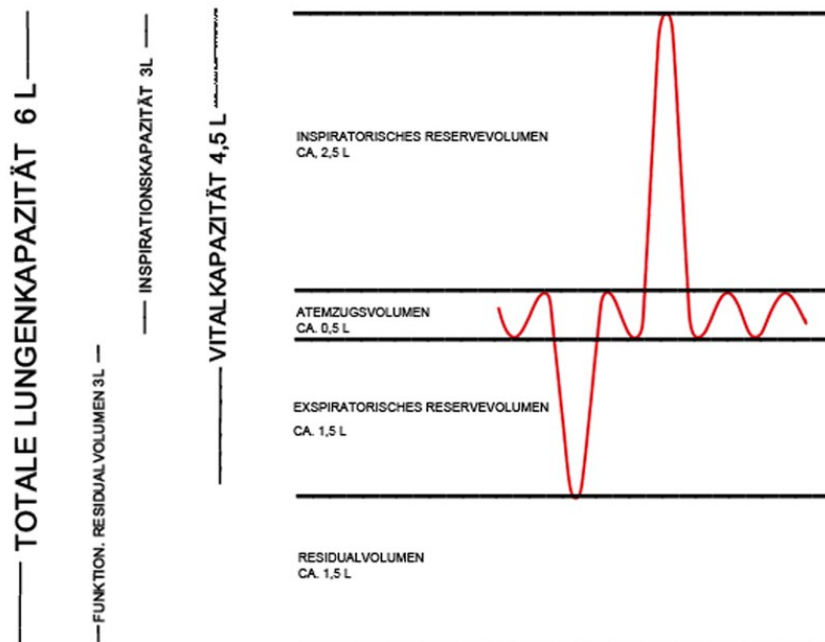


Abbildung 1: Lungenvolumina und Lungenkapazitäten (70kg schwerer junger Erwachsener). Abbildung bearbeitet aus (3)

Ein weiterer wichtiger Begriff ist der Totraum. Der anatomische Totraum reicht von der Nasen- und Mundhöhle bis hin zu den Bronchiolen, doch die darin befindliche Luft nimmt nicht am Gasaustausch teil (6). Er umfasst andere Aufgaben wie zum Beispiel das Anwärmen oder Anfeuchten der Einatemluft. Dieser stets luftgefüllte Abschnitt umfasst ein Volumen von etwa 150 ml. Der funktionelle Totraum kommt zwar durch gut belüftete aber dafür sehr schlecht durchblutete Alveolarräume zustande. Die dort vorhandene Luft nimmt deswegen auch nicht am alveolären Gasaustausch teil (3).

Wie bereits im Kapitel 2.4.1 erwähnt, sind die Alveolen der Ort, an dem der Gasaustausch stattfindet. Die sehr enge Kontaktfläche zwischen Alveolarepithel und Kapillarnetzwerk ist die Grundvoraussetzung für einen signifikanten Gasaustausch in den Lungenabschnitten, der nach den Diffusionsgesetzen erfolgt. Durchschnittlich bildet eine einzelne Lungenkapillare über das Alveolarepithel den Kontakt zu drei Alveolen. In den Alveolarräumen und in den Kapillarnetzwerken herrschen unterschiedliche Partialdruckwerte, die sich aber im Verlauf des gemeinsamen Kontaktabschnittes bei einem gesunden Menschen vollständig

angleichen. Zu Beginn des gemeinsamen Kontaktabschnittes zwischen Lungenkapillare und Alveolarraum existiert noch eine große Sauerstoff- (O_2) Partialdruckdifferenz. O_2 folgt dem Druckgradienten in Richtung Kapillare und dadurch wird der kapilläre O_2 - Partialdruck kontinuierlich erhöht. Gleichzeitig nimmt die O_2 - Partialdruckdifferenz zwischen Kapillare und Alveolarraum ab, bis sich die beiden ursprünglich unterschiedlichen Werte im Diffusionsgleichgewicht befinden. In der Regel wird beim Gesunden in körperlicher Ruhe bereits nach circa einem Drittel des Kontaktabschnittes das Diffusionsgleichgewicht erreicht (6). Eine verbesserte Diffusion bedeutet jedoch nicht zugleich eine gesteigerte Sauerstoffaufnahme ins Blut, sondern dies kann nur durch eine erhöhte Kapillardurchblutung erfolgen. Dasselbe gilt auch für die Kohlenstoffdioxid- (CO_2) Abgabe. Bei schwerer körperlicher Betätigung kommt es zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens und damit auch zu einer besseren Lungendurchblutung. Damit kann O_2 besser aufgenommen und CO_2 besser abgegeben werden. Hingegen nimmt die Strömungsgeschwindigkeit in den Kapillaren aufgrund der besseren Durchblutung zu und eine geringere Kontaktzeit zwischen Kapillare und Alveolarraum ist die Folge. Selbst bei sehr gut trainierten Hochleistungssportler*innen kann unter schwerer körperlicher Belastung ein Abfall des O_2 - Partialdruckes gemessen werden. Das ist etwa nicht auf eine Lungenfunktionsstörung zurückzuführen, sondern auf ein enorm erhöhtes Herzzeitvolumen. Aufgrund dessen kommt es zu einer Limitierung der Sauerstoffdiffusion in den Lungenkapillaren (6).

Ein weiterer wichtiger Parameter in der Lungenphysiologie ist der Atemwegwiderstand (Resistance) (6). Es ist der Strömungswiderstand im Atemtrakt der bewegten Luft während der Atmung, der besonders in der Expirationsphase wirksam wird (3, 5). Der Atemwegwiderstand weist in verschiedenen Abschnitten des Bronchialbaums unterschiedliche Werte auf. Der Hauptanteil der gesamten Resistance liegt kranial des Kehlkopfes in den oberen Luftwegen, sowie in der Trachea und den großen Bronchien. Durch die geringen Verzweigungsgrade ist der Strömungswiderstand in den großen Bronchien und in der Trachea am höchsten. Die Gesamtquerschnittsfläche der Luftwege nimmt aufgrund der zunehmenden Verzweigungen stark zu. Folglich sind weniger als 20 Prozent des gesamten Atemwegwiderstandes in den kleinen Bronchien und Bronchiolen zu finden. Nicht nur die Gesamtquerschnittsfläche, sondern auch das

Lungenvolumen spielt eine Rolle für die Resistance. Durch das steigende Lungenvolumen dehnen sich die Abschnitte der oberen Atemwege über elastische Fasern auf, demzufolge resultiert eine starke Abnahme des Atemwegswiderstandes. Reguliert wird die Resistance über das vegetative Nervensystem. Sympathikus und Parasympathikus haben einen Einfluss auf den Atemwegswiderstand, indem sie gewisse Rezeptoren stimulieren können (6).

1.2.1 Einfluss des autonomen Nervensystems

Sympathikus und Parasympathikus sind Komponenten des autonomen Nervensystems (auch vegetatives Nervensystem genannt) und sind maßgeblich an der Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen beteiligt. Darüber hinaus steuern sie das Zusammenspiel einzelner Körperteile (5).

Der menschliche Körper verfügt durch das vegetative Nervensystem über eine schnelle Steuerung verschiedener Organfunktionen. Als Beispiel sei die schnelle Kreislaufanpassung bei schnell durchgeführten motorischen Bewegungen erwähnt, die bei abruptem Lagewechsel (Orthostase) notwendig ist. Neben der kreislaufanpassenden Funktion hat das autonome Nervensystem auch Einfluss auf homöostatische Reaktionen. Es reguliert organspezifisch die Hautdurchblutung oder die Schweißsekretion im Zuge der Thermoregulation. Regulationen in der Verdauung können weiterhin vorgenommen werden, ohne dass es vom Menschen bewusst gesteuert wird (10). Das vegetative Nervensystem ist in der Lage, binnen Sekunden bis weniger Minuten weitere zahlreiche neuronal vermittelte Anpassungen durchzuführen sowie vegetative Reflexe zu kontrollieren. Beispiele hierfür sind die Adaption der Pupillenweite im Auge, Miktion- und Defäkationsreflexe oder die Steuerung der Sexualfunktion. Außerdem gehört auch die Lunge zu den Zielorganen des autonomen Nervensystems (11).

Das vegetative Nervensystem besteht aus einem sympathischen und parasympathischen Teil. Die beiden Teilsysteme weisen auf diverse Organe entgegengesetzte Wirkungen auf. Vereinfacht dargestellt zeigt der Sympathikus eine energiebereitstellende sowie leistungsfördernde Wirkung („fight or flight“). Der Parasympathikus wird als sein Gegenspieler angesehen und verfügt über erholungsfördernde und energiewiederherstellende Wirkungen („rest and digest“) (11). Die Nervenfasern (Axone) des peripheren vegetativen Nervensystems

gelangen von den Zentren des zentralen Nervensystems, wie Hirnstamm und Rückenmark zu den Erfolgsorganen. Dazwischen erfolgt in den autonomen Ganglien (Anhäufung von Nervenzellen) die synaptische Umschaltung (10). Die Synapse ist der Ort der Informationsübermittlung auf die nachgeschaltete Zelle (12). Die Fasern vor diesen Ganglien werden als präganglionär und die Fasern nach der Umschaltung als postganglionär bezeichnet. Der Transmitter, also der Überträgerstoffe der präganglionären Nervenzellen (Neurone) im vegetativen Nervensystem des Sympathikus und Parasympathikus ist Acetylcholin (ACh). Des Weiteren ist der Transmitter in allen postganglionären Nervenzellen (Neurone) des Parasympathikus ebenfalls Acetylcholin (ACh), wobei in den postganglionären Neuronen des Sympathikus Noradrenalin als Überträgerstoff überwiegt. Neben den beiden Neurotransmittern existieren noch weitere Kotransmitter, beispielsweise das besonders im vegetativen Nervensystem häufig angetroffene ATP (Adenosintriphosphat) (10).

Alle Transmitter, außer Peptide, werden in den Nervenendigungen selbst synthetisiert und gelangen mit der Umschaltung in den Synapsen zur Zielzelle. Diese besitzt Rezeptoren, um eine Erkennung und Bindung der Überträgerstoffe zu ermöglichen. Es gibt zwei große Klassen von Transmitterrezeptoren, welche körpereigene chemische Signale erkennen und in der Zellmembran eingebaut sind. Zum einen die ionotropen Rezeptoren (ligandengesteuerte Ionenkanäle) und zum anderen die G- Protein gekoppelten Transmitterrezeptoren (GPCR). Der Urtyp der ionotropen Rezeptoren ist der nikotinische Rezeptor (oder n-cholinerge Rezeptor) (12). Er ist für die cholinerge Reizübertragung an der postganglionären Nervenzelle im Ganglion des Sympathikus und Parasympathikus notwendig (10, 12). Nikotin kann als Substanz dieselbe Reaktion auslösen wie der Neurotransmitter Acetylcholin. Der muskarinische Rezeptor (oder m-cholinerge Rezeptor) gehört zur Klasse der G-protein-gekoppelten Rezeptoren und liegt in der postsynaptischen Membran des parasympathischen Nervensystems. Sie können vom Neurotransmitter ACh aber auch vom Pilzgift Muskarin aktiviert werden. In der Pharmakologie werden einerseits viele nichtkörpereigene Substanzen eingesetzt, um eine acetylcholinähnliche Wirkung auszulösen. Andererseits werden mittels entsprechender Substanzen Rezeptoren blockiert, um die eigentliche Transmitterwirkung zu unterbinden (10).

Die große Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren lässt sich weiter in zwei adrenerge Rezeptorklassen, den α - und β - Rezeptoren, unterteilen. Die α - Klasse gliedert sich in zwei weitere Unterklassen, die α_1 - und α_2 - Rezeptoren. In der β - Klasse konnten bisher drei Subtypen, β_1 -, β_2 - und β_3 - Rezeptoren identifiziert werden. Die größte physiologische Bedeutung ist den Rezeptoren α_1 , β_1 und β_2 zuzuschreiben. Die α_1 - Rezeptoren reagieren hauptsächlich auf den Transmitter Noradrenalin und vermitteln den Effekt des Sympathikus. Dadurch kontrahiert die glatte Muskulatur, zum Beispiel in Gefäßen wie Arterien und Venen, der Musculus dilatator pupillae, der für die Weitstellung der Pupille sorgt (Mydriasis) oder der Blasensphinkter. Auch in den β_2 - Rezeptoren wird meist die Wirkung des Sympathikus vermittelt, sie bewirken eine Dilatation der glatten Muskulatur. Hier ist besonders die glatte Muskelschicht in der Trachea und in den Bronchien (Bronchodilatation) zu erwähnen. Aber auch die Koronargefäße am Herzen oder die Gefäße im Darm werden durch die Aktivierung der β_2 - Rezeptoren relaxiert (11). Die β_1 - Rezeptoren sind vor allem wichtige Adrenozeptoren im Herzen (Myokard). Durch die Aktivierung dieser Rezeptoren resultiert eine Frequenzsteigerung (positiv chronotrop), eine Beschleunigung der Leitungsgeschwindigkeit (positiv dromotrop) und eine Steigerung der Kontraktionskraft (positiv inotrop) (13). Die α_2 - Rezeptoren vermitteln eine präsynaptische Hemmung der Noradrenalin Freisetzung. An dieser Stelle sei erwähnt, dass das Hormon Adrenalin eine höhere Affinität für β_2 - Rezeptoren aufweist als Noradrenalin. Demzufolge ist die vorwiegende Relaxation der Bronchialmuskulatur durch die Adrenalinfreisetzung zu erklären (10). Rückblickend auf den Begriff Atemwegswiderstand, der im Kapitel „3 Physiologie“ erwähnt wird, lässt sich nun sagen, dass die Aktivität des Sympathikus die β_2 - Rezeptoren stimulieren und dadurch der Atemwegswiderstand gesenkt werden kann. Dieser Mechanismus spielt bei der körperlichen Belastung eine entscheidende Rolle, da die Atemstromstärke dementsprechend angepasst werden kann (6). Im Zuge der Sympathikusaktivierung bewirken die Katecholaminrezeptoren auch wichtige Stoffwechseleffekte. Der β_2 - Rezeptor fördert direkt in der Leber die Glykogenolyse und Glukoneogenese und im Fettgewebe die Lipolyse (11). Aufgrund einer erhofften anabolen Wirkung werden Arzneimittel wie β_2 - Adrenozeptor- Agonisten als Dopingmittel missbraucht (13).

Neben den adrenergen Rezeptorklassen lassen sich die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren auch in muskarinische Rezeptorklassen gliedern. Die Neurotransmitter Acetylcholin aber auch Muskarin aktivieren den muskarinischen Ach- Rezeptor. Er kann aber auch durch Atropin blockiert werden. Werden die Muskarinrezeptoren in der Peripherie direkt aktiviert, ahmen sie die Wirkung des Parasympathikus nach. Muskarinrezeptor- Agonisten werden deshalb auch Parasympathomimetika genannt. Im Falle einer Blockierung der muskarinischen Rezeptoren, wird die Parasympathikus Wirkung gehemmt. Somit nennt man die Antagonisten auch Parasympatholytika. Die Muskarinrezeptoren werden in fünf Untertypen gegliedert (M1 bis M5). Die M2- Rezeptoren sind typischerweise im Herzen anzutreffen, dort wirken sie im Gegensatz zu den β_1 - Adrenozeptoren negativ chronotrop, dromotrop und inotrop. In der glatten Muskulatur und in den exokrinen Drüsen sind die M3- Rezeptoren vorzufinden (14). Durch eine intrazelluläre Kalziumerhöhung kommt es zur Kontraktion der glatten Muskulatur, wie zum Beispiel der Tracheal und Bronchialmuskulatur und zur Kontraktion der exokrinen Drüsenzellen. Es folgt eine vermehrte Sekretion der Speicheldrüsen oder der Atemwegsdrüsen (11). Die M1- Rezeptoren vermitteln charakteristischerweise Erregungen in den Nervenzellen (14).

Der Tonus der Tracheal- und Bronchialmuskulatur sowie die vermehrte seröse und muköse Sekretion der Drüsenzellen in den Atemwegen wird der Steuerung des Sympathikus und Parasympathikus zugeschrieben. Die präganglionären parasympathischen Neurone innervieren die Ganglien nahe den Bronchien. Über die cholinerge Reizübertragung wird die Bronchialmuskulatur kontrahiert und verstärkt Schleim sezerniert. Durch die gegensätzliche Wirkung des Sympathikus, kann nun die parasympathisch verursachte Bronchokonstriktion aufgehoben oder blockiert werden. Die durch den Sympathikus bedingte Dilatation, erfolgt aber nicht direkt an der glatten Muskelschicht, sondern indirekt über die parasympathische Reizübertragung. Die Bronchialmuskulatur ist mit β_2 - Rezeptoren dicht besiedelt, sodass im Blut zirkulierende Hormone wie Adrenalin (β_2 - Adrenozeptor- Agonist) zu den Bronchien geraten und dort eine starke Bronchodilatation verursachen. Dieser Mechanismus wird in der Therapie des Asthma bronchiales genutzt, um die Erkrankung wirksam zu behandeln (10).

1.2.2 Atmungsregulation

Die Atmungsregulation erfolgt über verschiedene Mechanismen. Wichtig ist einerseits, dass eine rhythmische Ein- und Ausatembewegung sichergestellt werden kann (Rhythmogenese der Atemaktivität). Andererseits muss die alveoläre Ventilation, abhängig vom O₂- Bedarf und von der CO₂- Produktion innerhalb des Organismus, permanent bedarfsgerecht eingestellt werden. Die beiden Prozesse greifen eng ineinander, beruhen jedoch trotzdem auf unterschiedlichen physiologischen Mechanismen. Die Rhythmogenese wird vom Atemzentrum, auch als Rhythmusgenerator der Atmung bezeichnet, gesteuert (6). Im Atemzentrum befinden sich rhythmisch aktive Nervenzellverbände und Schrittmacherzellen entlang der Medulla oblongata (verlängertes Mark), die für die Rhythmogenese der Atmung verantwortlich sind (3, 5). Um das Atemzentrum zu aktivieren, spielen mehrere Atemantriebe eine beeinflussende Rolle. Zum Beispiel das Ausmaß der Lungendehnung, Emotionen, Körpertemperatur oder die Aktivität der Atemmuskulatur. Besonders wichtig sind aber die chemischen Atemantriebe wie PO₂, CO₂ und der pH- Wert des Blutes. Sie werden über periphere und zentrale Chemorezeptoren erfasst. Die peripheren Chemorezeptoren bezeichnet man als Glomuszellen und befinden sich im Bereich der Bifurkation der Arteria carotis communis und im Aortenbogen. Die zentralen Chemorezeptoren sind hingegen chemosensitive Neurone, die über den Hirnstamm verteilt liegen. Verändern sich beispielsweise die Partialdrücke im arteriellen Blut, so erfolgt über chemosensorische rückgekoppelte Reflexbögen der Einfluss auf die Atemaktivität. Eine ausreichende Sauerstoffversorgung des menschlichen Organismus ist lebensnotwendig. Die Atmungsregulation orientiert sich nicht, wie man meinen möchte, an der Veränderung des arteriellen O₂-Partialdrucks. Tatsächlich richtet sich die Adaption der alveolären Belüftung an den Stoffwechselbedarf nach der Höhe des CO₂ im arteriellen Blut. Mit der Erhöhung der Stoffwechselaktivität steigt zugleich auch die CO₂ Produktion im Organismus, das wieder abgeatmet werden muss, um den Gleichgewichtszustand aufrecht zu halten (6).

1.3 Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist eine chronische Atemwegsentzündung und gehört zur Gruppe der obstruktiven Atemwegserkrankungen (5). Es handelt sich um eine spezifische chronische Entzündung der Atemwege, die sich mit einer Reihe von heterogenen klinischen Umständen manifestiert. Sie unterscheiden sich bezüglich des Ausprägungsgrades, der Risikofaktoren, Triggerfaktoren, der genetischen Faktoren und vielen weiteren Aspekten. Des Weiteren spielen bei dieser Atemwegserkrankung viele Zellen eine bedeutende Rolle, im Speziellen sind das beispielsweise Mastzellen, Eosinophile, Neutrophile, Makrophagen, T-Lymphozyten und Epithelzellen (15). Asthma ist in der Regel eine reversible Atemwegsentzündung, die variierende respiratorische Symptome aufweist (16). Charakteristisch sind vor allem die in der Anamnese erhobenen klinischen Zeichen wie rezidivierende Episoden von Giemen, Atemnot, thorakales Engegefühl und Husten, der insbesondere in der Nacht oder in den frühen Morgenstunden auftritt. Die Episoden sind für gewöhnlich mit ausgedehnten variablen expiratorischen Atemflusslimitationen assoziiert, die jedoch meistens spontan oder durch Therapie reversibel sind. Ein weiteres Merkmal der Atemwegsentzündung ist die üblicherweise auftretende bronchiale Hyperreagibilität (15). Dieses Phänomen der Überempfindlichkeit in den Bronchien kann aber auch fehlen und ist allein für die Diagnose nicht ausreichend (16).

1.3.1 Epidemiologie

Asthma bronchiale ist eine chronische Atemwegserkrankung mit heterogenem und multifaktoriellem Hintergrund. Mehr als 25 Millionen Kinder und Erwachsene in den Vereinigten Staaten von Amerika sind von Asthma betroffen. Weltweit leiden mehr als 300 Millionen Menschen unter der Erkrankung. Epidemiologische Studien haben ergeben, dass bei Frauen eine höhere Prävalenz als bei Männern vorliegt und Kinder generell öfter betroffen sind als Erwachsene. Es ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter. Die starke Zunahme der Prävalenz ist alarmierend, denn sie hat sich im letzten Jahrzehnt mehr als verdoppelt (17). In Deutschland liegt die Prävalenz bei Erwachsenen bei 5% und bei Kindern bei circa 10%. Die höchste Prävalenz weist Schottland und

Neuseeland auf, hingegen herrschen in Osteuropa und Asien niedrigere Prävalenzen (16).

1.3.2 Risikofaktoren

Die Ursache von Asthma ist noch unklar, dennoch konnte man bereits viele Risikofaktoren identifizieren, die den Verlauf und die Pathogenese der Erkrankung beeinflussen. Darüber hinaus spielen endogene Risikofaktoren wie genetische Faktoren sowie exogene Risikofaktoren wie Umwelteinflüsse eine wichtige Rolle (15). Die Vererbungswahrscheinlichkeit bei Personen mit genetischer Prädisposition und positiver Familienanamnese beträgt bei der chronisch entzündlichen Atemwegserkrankung zwischen 35 und 95 Prozent (18, 19). Große genetische Studien haben ergeben, dass hunderte genetische Varianten mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sind (20). Außerdem scheinen auch epigenetische Variationen in der Entstehung des Asthma bronchiales eine Bedeutung zu haben, hier geht es vor allem darum, wie der genetische Code translatiert wird (21). Respiratorische Infekte, insbesondere virale Infekte durch Rhinoviren in der Kindheit mit schwerer Symptomatik erhöhen das Risiko, an Asthma zu erkranken (15). Ein weiterer Risikofaktor ist der Tabakrauch. Viele Studien haben einen klaren Zusammenhang zwischen Rauchen und einem erhöhten Risiko für Asthma bewiesen. Auch Kinder, die während und nach der Schwangerschaft passivem Rauch ausgesetzt sind, erkranken im Erwachsenenalter wahrscheinlicher an Asthma (22). Die Umweltverschmutzung könnte ein weiterer Grund für die starke Zunahme der Erkrankung in den letzten Jahrzehnten sein. Dieser exogene Faktor erhöht nicht nur das Risiko für die Entwicklung der chronisch entzündlichen Atemwegserkrankung, sondern triggert auch die Asthmasymptomatik (17). Auch die Allergensensibilisierung durch Inhalation kann Asthma Episoden auslösen oder Entzündungen verschlimmern (15). Neben den erhöhten Risiken für respiratorische Effekte durch die Umweltverschmutzung, sei an dieser Stelle auch die Adipositas (Fettleibigkeit) erwähnt. Adipositas hat einen signifikanten Einfluss auf das Asthmarisiko, den Phänotyp und die Prognose. Studien demonstrieren einen klaren Zusammenhang zwischen Asthma und Fettleibigkeit. Daraus resultiert ein beeinträchtigter Gesundheitsstatus, eine verschlechternde Lebensqualität sowie eine Zunahme der klinischen Symptomatik (23, 24). Das Arbeitsumfeld ist ein weiterer wichtiger

potenzieller Risikofaktor für die Entwicklung der chronisch entzündlichen Atemwegserkrankung (17). Zu den Sensibilisatoren am Arbeitsplatz gehören zum Beispiel Mehlstaub (Bäcker), pflanzliche und tierische Enzyme, Tabak, Latex (medizinisches Personal), Isozyanate (Maler, Lackierer), Metalle und ein weiteres Spektrum chemischer Substanzen (17, 25). Berufsasthma ist eine Form von Asthma, die oftmals unterdiagnostiziert und unvollkommen erfasst wird. Wird diese Art von Asthma nicht erkannt, schreitet die Erkrankung fort und kann mit schlimmerem Verlauf und erhöhter Morbidität einhergehen. Es gibt noch viele weitere Faktoren die Entzündungen in den Atemwegen und Asthmabeschwerden triggern können (17). Dazu gehören Medikamente wie nichtsteroidale Antirheumatika, Kälte, körperliche Belastung und psychische Faktoren (15). Aktuelle Erkenntnisse deuten auf einen kausalen Zusammenhang zwischen chronisch psychosozialem Stress und Asthma hin (17).

1.3.3 Extrinsisch- allergisches Asthma

Das allergische Asthma, oder exogene/extrinsische Asthma ist der häufigste Phänotyp aller unterschiedlichen Asthmaformen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt beim allergischen Asthma bei etwa 15 Jahren und ist somit wesentlich niedriger als beim nicht-allergischen Asthma. Die Symptomatik des extrinsischen Asthmas variiert von mild bis schwer und tritt anfallsartig nach Allergenexposition auf (26).

Patient*innen mit Asthma bronchiale besitzen eine polygen vererbte Anlage, die durch eine überschießende IgE Bildung gekennzeichnet ist. Angenommen beide Elternteile sind von dieser Anlage betroffen und leiden an allergischem Asthma, so hat deren Kind auch ein Risiko von 60-80% an allergischem Asthma zu erkranken. Ist nur ein Elternteil erkrankt, halbiert sich das Erkrankungsrisiko für das Kind (16).

Beim allergischen Subtyp kommt es zu einer IgE- vermittelten Hyperreaktivität der Bronchien (27). Bei dieser Überempfindlichkeitsreaktion handelt es sich um eine Typ 1 Allergie oder Allergie vom Soforttyp oder auch anaphylaktischen Typ (5). Sie wird auch als Atopie bezeichnet und kommt zustande, nachdem ein Erstkontakt mit dem Antigen stattgefunden hat. Häufig lösen Inhalationsallergene wie Pollen frühblühender Bäume, Gräserpollen, Chemikalien, Tierhaare und Schimmelpilzsporen extrinsisches Asthma aus (25, 28). Aber auch der

Hautkontakt mit Allergenen ist bei Kindern und Jugendlichen eine häufige Ursache (5). Wie zuvor erwähnt sind bestimmte Berufsgruppen am Arbeitsplatz einer Vielzahl von Allergenen ausgesetzt. Diese können zum sogenannten Berufsasthma führen, das wiederum zum extrinsisch- allergischen Asthma Subtyp gezählt wird (25).

Die IgE- vermittelte Immunreaktion tritt innerhalb von Sekunden bis Minuten nach Allergenexposition auf, deshalb wird auch der Begriff Allergie vom Soforttyp verwendet. Eventuell kann es auch nach vier bis sechs Stunden zu einer Spätreaktion kommen (5). Bei Erstkontakt erfolgt bereits der erste Schritt der Immunreaktion, die sogenannte Sensibilisierungsphase. Durch den Kontakt mit dem Allergen, werden die CD4- TH2- Zellen aktiviert, welche in weiterer Folge insbesondere Interleukin 4 (Zytokin) sezernieren. Das Interleukin 4 stimuliert nun die Differenzierung von B- Zellen zu Plasmazellen. Letztere sind nun in der Lage, IgE- Antikörper zu produzieren, die das umliegende Gewebe und von dort aus die Blutbahn und andere Körperflüssigkeiten erreichen können (28). Der Fc- Teil des Immunglobulins E interagiert mit dem Fcε- Rezeptor, der an der Zelloberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten lokalisiert ist (5). IgE- Antikörper sind dort an der Oberfläche längere Zeit nachweisbar und vermitteln dann im zweiten Schritt nach erneuter Allergenexposition weitere immunpathologische Ereignisse (28).

Bei erneutem Kontakt mit dem Allergen, bilden die Antigene mit den IgE- Molekülen eine Quervernetzung, das schließlich zur Aktivierung der Zelle und zur Freisetzung von verschiedenen Mediatoren wie Histamin, Prostaglandin D₂, Leukotriene, Thromboxan A₂, Thrombozyten aktivierendem Faktor und Chemokine führt (13, 28). Je nach Ausmaß der Freisetzung von Entzündungsmediatoren entwickeln sich folgende klinische Bilder, die gleichzeitig den dritten und letzten Schritt der IgE- vermittelten Immunreaktion darstellen. Eine lokale anaphylaktische Reaktion manifestiert sich als allergische Konjunktivitis, allergische Rhinitis oder allergisches Asthma bronchiale. Bei schwerwiegenden systemischen anaphylaktischen Reaktionen kann die Typ-1 Überempfindlichkeitsreaktion einen anaphylaktischen Schock zur Folge haben. Dabei kommt es innerhalb weniger Minuten aufgrund der Gefäßerweiterung zum Blutdruckabfall und der/die Patient*in erleidet einen lebensbedrohlichen Zustand (28). Beim allergischen Asthma bronchiale sind die kontraktionsauslösenden Entzündungsmediatoren wie

Histamin, Prostaglandin D₂, Leukotrien C₄, D₄, und E₄ für die Bronchokonstriktion verantwortlich und in weiterer Folge für den Abfall der Einsekundenkapazität FEV₁ (13). Histamin verursacht zusätzlich eine Permeabilitätserhöhung und Vasodilatation in den Blutgefäßen und verstärkt somit die Ödembildung in den Schleimhäuten. Durch die gesteigerte Schleimsekretion und Zunahme der Viskosität, kommt es im schlimmsten Fall zur Obstruktion der oberen Atemwege, zu hochgradiger Atemnot und letztendlich folgt der Erstickungstod (28).

1.3.4 Intrinsisches Asthma

Hierbei handelt es sich um das nichtallergische Asthma bronchiale (16). Laut einer Studie liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Patient*innen mit intrinsischem Asthma bei etwa 32 Jahren (26). Die häufigsten Ursachen des intrinsischen oder endogenen Asthmas sind respiratorische virale Infekte, aber auch einige weitere Faktoren können das klinische Beschwerdebild eines Asthmaanfalls auslösen (27). Dazu gehören chemische und physikalische Stimuli, Analgetika wie Acetylsalicylsäure, Asthmabeschwerden infolge eines gastroösophagealen Refluxes (GERD) oder vor allem die körperliche Anstrengung bei Sportler*innen, die im nächsten Kapitel genauer behandelt wird. Oft handelt es sich bei Asthmatiker*innen um eine gemischte Form. Das bedeutet, dass sowohl extrinsische als auch intrinsische Faktoren zu finden sind (27). Allerdings liegen allen Asthma- Subtypen die gleiche Pathophysiologie zugrunde. In allen Asthmaformen tritt meistens eine chronische Entzündung mit einer bronchialen Hyperreagibilität gegen multiple Stimuli und anfallsartiger Atemwegsobstruktion auf (13).

1.4 Belastungsinduzierte Bronchokonstriktion

Die belastungsinduzierte Bronchokonstriktion (englisch: exercise induced bronchoconstriction (EIB)) gehört zur Gruppe des intrinsischen Asthmas und kann während oder nach körperlicher Anstrengung asthmatische Symptome auslösen (16). Mehr als 10% der Allgemeinbevölkerung und bis zu 90% der bereits an Asthma erkrankten Personen leiden an einer belastungsinduzierten Bronchokonstriktion (29). Die EIB ist ein sehr häufig auftretendes Problem bei sportlich aktiven Menschen. Sie kann sehr wohl in der Allgemeinbevölkerung, zum Beispiel im Breitensport auftreten, hauptsächlich spielt die belastungsinduzierte Bronchokonstriktion jedoch im Hochleistungssport eine sehr große Rolle. Hier sind besonders Ausdauerathlet*innen betroffen und im Speziellen Wintersport Athlet*innen und Schwimmer*innen (30). Der Begriff EIB wird definiert als vorübergehende reversible Bronchokonstriktion, die sich vor allem während oder nach anstrengender physischer Belastung manifestiert. Dieses Phänomen kann sowohl Personen mit bereits diagnostiziertem Asthma bronchiale als auch Personen ohne jegliche Atemwegserkrankungen betreffen. Eine belastungsgetriggerte Bronchokonstriktion mit zugrundeliegendem Asthma wird auch gerne als belastungs-induziertes Asthma angesehen. Die Prävalenz bei Athlet*innen mit exercise induced bronchoconstriction (EIB) reicht von 11 bis 50 Prozent, wobei sie bei Athlet*innen mit Asthma circa 90 Prozent beträgt und somit deutlich höher liegt. EIB tritt häufig bei Hochleistungssportler*innen auf, die speziellen Expositionen wie zum Beispiel Kälte ausgesetzt sind (29). Häufig sind Skilangläufer*innen, Eiskunstläufer*innen oder Eishockeyspieler*innen betroffen. Bei Sommersportler*innen tritt eine Hyperreagibilität der Bronchien besonders bei Schwimmer*innen auf. In einer kanadischen Studie wurde bei 76 Prozent der Elite SchwimmerInnen eine bronchiale Hyperreagibilität auf Methacholin nachgewiesen. In einer österreichischen Studie zeigten sogar 11 von 14 (78,6%) Wettkampfschwimmer*innen eine Atemwegsüberempfindlichkeit auf Methacholin (31). Laut einer anderen Studie, die im Jahre 2000 veröffentlicht wurde, konnte bei 50 Prozent der Skilangläufer*innen im olympischen US- Team eine EIB festgestellt werden (32).

1.4.1 Ätiologie und Pathogenese

Tägliche körperliche Bewegung ist eine der effektivsten Möglichkeiten, um bei guter Gesundheit zu bleiben. Viele Breitensportler*innen nehmen in ihrer Freizeit an sportlichen Wettkämpfen teil, einschließlich AsthmatikerInnen. Sofern die Asthma- Symptomatik gut unter Kontrolle ist, schränkt die Erkrankung die körperliche Leistungsfähigkeit in keiner Weise ein. Im Gegenteil, körperliches Training kann sogar Asthmabeschwerden lindern, die Lebensqualität verbessern, die Belastungsfähigkeit und Lungenfunktion erhöhen sowie die Hyperreaktivität der Bronchien reduzieren. Intensives körperliches Training hingegen, beansprucht das Herz- Lungenkreislaufsystem wesentlich stärker. Das Herzzeitvolumen (HZV) und auch das Atemminutenvolumen (AMV) erhöht sich und kann bei Spitzensportler*innen bis zu 200 Liter pro Minute erreichen. Dabei wird über das Atemwegssystem intensiv Respirationswärme und Flüssigkeit ausgetauscht, um die Körpertemperatur und Feuchtigkeit zu regeln. Des Weiteren wird während der körperlichen Belastung verstärkt über den Mund geatmet, dadurch gelangen vermehrt Allergene und Schadstoffe, wie Chloramine in chlorhaltigen Schwimmbädern, Ozon und Feinstaub zu den unteren Atemwegen. Das erklärt die hohe Prävalenz von Asthma bronchiale bei Hochleistungssportler*innen die im Ausdauerbereich tätig sind verglichen mit Nichtsportler*innen (30).

Bei Personen ohne bestehendem Asthma bronchiale bietet eine rapide In- und Expiration von kalter, trockener Umgebungsluft die ideale Voraussetzung für die Entstehung einer belastungsinduzierten Bronchokonstriktion (29). Die zugrundeliegenden Mechanismen sind noch nicht mit absoluter Gewissheit veröffentlicht worden (30). Doch es liegen derzeit zwei Hypothesen für die Mechanismen vor (31). Zum einen besagt die thermale Hypothese von McFadden et al., dass die Atemwege während der Belastung abkühlen und dies wiederum eine Vasokonstriktion der Bronchialgefäße hervorruft. Nach der körperlichen Belastung erfolgt anschließend die Wiedererwärmung der Atemwege, was eine Hyperämie sowie Ödeme nach sich zieht und letztendlich für die Einengung der Atemwege verantwortlich ist. Diese Hypothese berücksichtigt jedoch weder die Kontraktion der glatten Atemwegsmuskulatur noch die Entzündung oder die Mediatorfreisetzung. Die osmotische Hypothese hingegen, scheint die belastungsprovozierte Verengung der Atemwege besser zu erklären. Sie besagt, dass der Hauptgrund für die Entstehung der EIB die Dehydratation ist, welche

schlussendlich zur Kontraktion der glatten Atemwegsmuskulatur führt (31). Während der physischen Anstrengung geht Flüssigkeit und Wärme über das Epithel der Bronchialschleimhaut durch Verdunstung verloren. Das ist ein physiologischer Mechanismus, der unbedingt notwendig ist, um die Einatemluft anzuwärmen und anzufeuchten (32). Der Flüssigkeits- und Wärmeverlust geht mit einer Erhöhung der Osmolarität im Gewebe einher, die die Dehydratation der Epithelzellen verursacht und die Zellen schrumpfen lässt. Nun folgt die Freisetzung verschiedener Mediatoren wie Histamine, Leukotriene und Prostaglandine, die vermutlich die glatte Muskelkontraktion und Ödeme hervorrufen und für die Manifestation der exercise induced bronchoconstriction verantwortlich sind (31).

1.4.2 Diagnose und Therapie

Viele Athlet*innen berichten über typische respiratorische Symptome wie Giemen, Kurzatmigkeit, Atemnot (Dyspnoe), Husten und Engegefühl in der Brust (31). Die Symptome treten oft während einer anstrengenden Belastung auf und erreichen circa zehn Minuten nach der Belastung den Höhepunkt. Zu den atypischen Symptomen gehören Müdigkeit, abdominale Beschwerden, die Athlet*innen haben das Gefühl „außer Form“ zu sein und sie können nicht mehr mit den Trainingspartner*innen mithalten (29). Die Diagnose kann nicht nur anhand der Symptome gestellt werden, sondern es sind objektive Messungen notwendig, um EIB und Asthma bei Spitzenathlet*innen zu diagnostizieren. Es werden unterschiedliche Methoden verwendet, um eine Hyperreagibilität der Bronchien festzustellen. Wichtig ist hierbei die Auswahl des Tests sowie die Bestimmung der Grenzwerte, ab wann der Test positiv ist. Die „International Olympic Committee Medical Commission“ (IOC MC) hat für die olympischen Spiele in Beijing (2008) Kriterien bestimmt, wie die Diagnose EIB und Asthma bei Olympiateilnehmer*innen festgestellt werden muss. Um eine reversible Atemwegsobstruktion oder Atemwegs-Hyperreagibilität zu dokumentieren, sind folgende Bronchoprovokationstest zugelassen (31): eukapnischer Hyperventilationstest (eucapnic voluntary hyperpnea - EVH) (dabei hyperventiliert der/die Athlet*in eine Mischung aus kalter und trockener Luft), Belastungstest (field-based oder laboratory-based) (wird in der symptomverursachenden Umgebung oder an einem Ergometer durchgeführt), hyperosmolare Aerosole wie

Mannitol und Salin (29, 31). Vor und nach der Bronchoprovokationstests wird mittels Spirometrie das forcierte expiratorische Volumen oder auch FEV₁ genannt, gemessen (29). Bei einem pathologischen Abfall der FEV₁ liegt eine obstruktive Ventilationsstörung vor (5). Laut IOC MC ist der/die Athlet*in zum Beispiel mit einem Abfall der FEV₁ von über 10% nach eukapnischer Hyperventilation von einer Atemwegobstruktion betroffen (31). Die IOC MC empfiehlt zur Diagnose der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion bei olympischen Athlet*innen den EVH- Test, da er eine hohe Sensitivität aufweist (30).

Das Ziel der Therapie bei Athlet*innen mit EIB und Bronchokonstriktion ist in erster Linie die Asthmakontrolle. Primär soll dem/der Patient*in ein sicheres Ausüben des Sports gewährleistet und akute Exazerbationen verhindert werden (30). Im nächsten Schritt soll der/die Athlet*in an seine/ihre gewöhnlichen Leistungen anschließen und schlussendlich sogar im Wettkampf die Performance maximieren (29).

Derzeit bestehen einige nicht-pharmakologische Therapiemöglichkeiten bei belastungsinduzierter Bronchokonstriktion. Zu den Basismaßnahmen gehören die Vermeidung von bekannten Triggerfaktoren wie Allergene und Umweltschadstoffe oder Vermeidung intensiver Trainingseinheiten in kalter, trockener Luft bei unter -15 Grad Celsius. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von Gesichtsmasken, diese können die Effekte auf Expositionen (kalte Luft, Feinstaub) bei Athlet*innen mit EIB reduzieren. Einige Studien haben den Zusammenhang zwischen körperlichen Aufwärmübungen und EIB bei Athlet*innen mit Asthma untersucht, welche gezeigt haben, dass die Aufwärmübungen das Auftreten von Bronchokonstriktion bei Belastung signifikant reduzieren (31). Weiters ist eine ausreichende Belüftung der Schwimmbäder sinnvoll, um die Bildung der Chloramine in chlorhaltigen Pools zu minimieren. Außerdem wird darüber diskutiert, ob Omega-3-Fettsäuren, Vitamine und Antioxidantien als Therapie bei EIB und Asthma verwendet werden sollten, die Daten dazu sind aber insuffizient (30). Auch, wenn die nicht-pharmakologischen Therapieoptionen Wirkungen zeigen, benötigen Elite Athlet*innen mit EIB meist auch zusätzlich medikamentöse Therapien (29).

Die Medikation bildet das Standbein der Behandlung bei Personen mit belastungsinduzierter Atemwegsverengung und Asthma. Den Athleten und Athletinnen stehen derzeit eine Reihe von unterschiedlichen pharmakologischen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung (29).

Speziell die inhalativen Glukokortikoide spielen bei persistierendem Asthma und EIB eine große Rolle (30). Generell wirken Glukokortikoide stark antientzündlich (antiinflammatorisch) und hemmen somit die Synthese von Zytokinen (13). Aufgrund der Reduktion der Atemwegsentzündung und Hyperreagibilität der Bronchien kann die Asthma Symptomatik deutlich verbessert, sowie auch die Asthma Mortalität gesenkt werden (31). Ausgenommen bei schwerem Asthma bronchiale werden die Glukokortikoide meist inhalativ verabreicht. Besonders in Verwendung sind zum Beispiel Beclomethason-diproprionat und Budesonid (13). Substanzen wie Ciclesonid, Flunisolid, Fluticason und Mometason werden auch zur Gruppe der inhalativen Kortikosteroide gezählt (29).

Die nächste große Medikamentengruppe beinhaltet die β_2 - Adrenozeptor-Agonisten, welche auch die stärksten Bronchodilatoren sind. Hier unterscheidet man zwischen zwei unterschiedlichen Typen der inhalativen β_2 - Agonisten, den kurzwirksamen (Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol) und langwirksamen (Formoterol, Salmeterol). Die β_2 - Agonisten sind bekannt für ihre bronchospasmolytische Wirkung, des Weiteren wird die Aktivität des respiratorischen Flimmerepithels gefördert und die Freisetzung der Mediatoren aus den Mastzellen unterbunden (13). Die kurzwirksamen β_2 - Sympathomimetika werden gerne präventiv bei EIB und bei akuten Asthmabeschwerden eingesetzt. Sie sollten 15 Minuten speziell vor anstrengenden Trainingseinheiten oder Wettkämpfen verabreicht werden und wirken ungefähr drei Stunden (29). Die langwirksamen β_2 - Agonisten kommen erst dann zum Einsatz, wenn mittels inhalativen Glukokortikoiden keine Asthmakontrolle erzielt werden kann. Eine regelmäßige oder häufige Verwendung von β_2 - Agonisten führt zu einer sogenannten Down-Regulation der β_2 - Adrenozeptoren, das wiederum eine Verminderung des bronchoprotektiven Effekts zur Folge hat (30). Prinzipiell stehen die β_2 - Agonisten auf der „Prohibited List 2021“ der „World Anti-Doping Agency“ (WADA). Doch die WADA hat für die Verwendung spezieller Substanzen dieser Gruppe (Salbutamol, Formoterol, Salmeterol, Vilanterol) bestimmte

Dosisgrenzwerte festgelegt, die eingehalten werden müssen und nicht überschritten werden dürfen (33).

Zur Therapie der EIB und Asthma bei Athlet*innen stehen auch Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten wie Montelukast zur Verfügung. Sie werden oral appliziert und wirken schwach bronchospasmolytisch und auch schwach antiinflammatorisch (13). Cromoglicinsäure und Nedocromil sind Substanzen der Degranulationshemmer, auch als Mastzellstabilisatoren bezeichnet und weisen ebenfalls eine protektive Wirkung gegen die belastungsinduzierte Bronchokonstriktion auf (30). Anticholinergika wie Ipratropium (Atrovent) stehen auch als Therapiemöglichkeit zur Verfügung, zeigen aber eine eher geringere Wirkung bei EIB und Asthma (29).

2 Ziel der Studie

Im folgenden Teil dieser Arbeit werden unterschiedliche Studien zum Thema belastungsinduzierte Bronchokonstriktion im Hochleistungssport präsentiert. Insbesondere werden Studien mit verschiedenen pharmakologischen Therapieansätzen bei Athleten und Athletinnen mit EIB und Asthma ausgewählt. Es stehen bereits viele bekannte Behandlungsmethoden zur Auswahl, die bei Patient*innen mit chronisch entzündlichen Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale zum Einsatz kommen. Doch Studien über das Ansprechen der unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten bei EIB im Hochleistungssport sind aktuell noch Mangelware.

Das Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, welche pharmakologischen Therapiemethoden am geeignetsten und wirksamsten bei Athlet*innen mit belastungsinduzierter Bronchokonstriktion und bestehendem Asthma oder auch ohne bekanntem Asthma sind. Das unterschiedliche Ansprechen der Leistungssportler*innen auf spezielle Medikationen soll mittels bereits veröffentlichter Studien erarbeitet und zusammenfassend dargestellt werden und als aktueller Überblick über die Therapie der EIB im Hochleistungssport dienen. Im Anschluss werden die Ergebnisse der Studien aufgelistet und mittels Grafiken verdeutlicht. Im letzten Punkt dieser Arbeit werden die unterschiedlichen Studien miteinander verglichen und über die jeweiligen Ergebnisse diskutiert.

3 Material und Methoden

Zur Verfassung der Diplomarbeit wurde auf aktuelle Fachzeitschriften, Fachbücher, Publikationen und Literaturdatenbanken zurückgegriffen. Im Rahmen der systematischen Literaturanalyse wurde hauptsächlich die Onlinedatenbank PubMed verwendet. Aber auch andere Datenbanken wie UpToDate, Google Scholar, clinicaltrial.gov und Pschyrembel Online wurden zu Hilfe genommen.

Für die wissenschaftliche Arbeit wurden aktuelle Leitlinien, Artikel, Reviews, klinische Studien, Buchinhalte in deutscher und englischer Sprache als Informationsquellen herangezogen und entsprechend zitiert. Der Zugang zu den Quellen erfolgte größtenteils über die Bibliothek der Medizinischen Universität Graz. Es wurden keine klinischen Daten selbst erhoben, sondern rezente Fachliteratur zum Thema belastungsinduzierte Bronchokonstriktion bei Sportler*innen gesammelt und ausgewertet.

Die Thematik „belastungsinduzierte Bronchokonstriktion im Hochleistungssport“ wurde wie folgt abgehandelt: Nach umfassender Literatursuche und Suche relevanter Quellen erfolgte das Verfassen der Diplomarbeit. Zu Beginn der Arbeit wurde dem/der Leser*in grundlegendes Wissen über die Anatomie und Physiologie des Atmungssystems sowie elementare Kenntnisse über Asthma bronchiale und EIB vermittelt. Danach wurden die verschiedenen Therapiemöglichkeiten bei Sportler*innen mit exercise induced bronchoconstriction anhand von Studien und Grafiken präsentiert und abschließend in einer Diskussion miteinander verglichen und interpretiert.

Die Suche in den unterschiedlichen Literaturdatenbanken erfolgte mit folgenden Stichwörtern „exercise induced bronchoconstriction“, „exercise induced asthma“, „exercise induced bronchospasm“, „athletes“, „elite athletes“, „diagnosis“, „management“, „treatment“, „pharmacological treatment“, „therapy“ etc., die teilweise mit booleschen Operatoren verknüpft wurden. Die randomisierten, kontrollierten Studien beziehen sich auf erwachsene Leistungssportler*innen mit und ohne EIB. Ein limitierender Faktor der Studienauswahl war die geringe Anzahl vorhandener Studien sowie die geringe Fallzahl.

4 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

4.1 Inhalative β_2 - Agonisten als Therapie bei Athlet*innen mit EIB

Aktuell sind noch wenige Studien über den pharmakologischen Therapieerfolg bei Leistungssportler*innen mit exercise induced bronchoconstriction veröffentlicht worden. Trotz der vielfältigen Auswahl an Therapiemöglichkeiten bei Hochleistungssportler*innen mit Asthma, herrscht noch ein Mangel an Studien, in denen Therapieerfolge bzw. das Ansprechen bei Athlet*innen mit EIB auf unterschiedliche Substanzen erforscht wurden.

Der Verlag Elsevier veröffentlichte 2014 im australischen „Journal of Science and Medicine in Sport“ eine Studie von Koch S. et al., in der die Effekte von inhalativen Bronchodilatoren auf die Lungenfunktion und die Radfahrleistung bei weiblichen Athletinnen mit und ohne belastungsinduzierter Bronchokonstriktion erforscht wurden (34). Außerdem haben inhalative β_2 - Agonisten möglicherweise bei Frauen im Vergleich zu männlichen Athleten einen unterschiedlichen Effekt auf die Lungenfunktion und die sportliche Leistung. Um diese Vermutung bestätigen zu können, führte man diese Studie durch, mit dem Ziel einen Vergleich der Wirkung von β_2 - Agonisten auf die Lungen- und Radfahrleistung zwischen männlichen und weiblichen Athlet*innen mit und ohne EIB darzustellen. Bei den Männern griff man auf bereits vorhandene Daten zurück (35). Es handelt sich bei der Studie von Koch S. et al. um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- kontrollierte Studie. Sie beinhaltet 27 weibliche Radsportlerinnen und Triathletinnen zwischen 19 und 39 Jahren. Athletinnen mit einer maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) von $\geq 50 \text{ mL kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ wurden miteinbezogen, alle Athletinnen nahmen seit mindestens einem Jahr an Wettkämpfen teil und waren während der Datenerhebung aktive Wettkampfsportlerinnen oder befanden sich in Wettkampfvorbereitung. Kardiopulmonale Erkrankungen, außer kontrolliertes Asthma sowie eine Schwangerschaft wurde bei den Studienteilnehmerinnen ausgeschlossen.

Bei der Screening Untersuchung führte man bei den Studienteilnehmerinnen einen EVH durch, um eine Bronchialhyperreagibilität zu erkennen. Die Lungenfunktion sowie die FEV_1 wurden mittels Spirometrie bestimmt. Dann mussten die Probandinnen für 6 Minuten ein Trockengas mit 5-prozentigem CO_2

hyperventilieren und die Spirometrie wurde nach 3, 5, 15 und 20 Minuten post-Hyperventilation wiederholt. Eine Verringerung der $FEV_1 \geq 10$ Prozent nach CO_2 Hyperventilation im Vergleich zum Ausgangswert wurde als EVH+ klassifiziert. Der Test startete bei 0 Watt (W) und die Leistung wurde um 0,5 W pro Sekunde erhöht solange die Trittfrequenz <60 rpm betrug. Jede einzelne Athletin absolvierte zwei simulierte Zeitfahrten mit jeweils 10 km und dazwischen musste eine Pause von mindestens 3 bis maximal 14 Tagen eingehalten werden. Alle Athletinnen wurden gebeten, die β_2 - Agonisten Einnahme 13 Stunden vor Durchführung der Studie zu unterbrechen, Kortikosteroide durften hingegen weiterhin verwendet werden (34). Jeweils 60 min vor der körperlichen Belastung inhalierten die Athletinnen entweder 400 μ g Salbutamol oder das Placebo. Die Messung der FEV_1 wurde unmittelbar vor und 30 Minuten nach der Salbutamol- oder Placebo- Inhalation durchgeführt. Die Zuordnung der beiden Behandlungsgruppen (Salbutamol- und Placebogruppe) erfolgte per Zufall mit doppelter Verblindung. Während den Zeitfahrten wurde der Effekt der Behandlungen auf die Lungenfunktion beurteilt. Des Weiteren wurden während der 10 km Zeitfahrt metabolische Parameter mit Hilfe von Gesichtsmasken und bestimmten Geräten aufgezeichnet. Informationen wie Distanz, Trittfrequenz und Kilometeranzahl konnte man während der Aktivität auf einem Bildschirm mitverfolgen und alle 2 km achtete man auf Zeichen wie Dyspnoe oder vermehrte Anstrengung. Die Hauptzielvariable in dieser Studie war die durchschnittliche erbrachte Leistung (W) während der 10 km Fahrt am Ergometer. Doch auch andere sekundäre Variablen wie zum Beispiel Herzfrequenz, VO_2 , Atemminutenvolumen, Atemfrequenz und Atembeschwerden wie Dyspnoe wurden beurteilt. Um auch einen möglichen zeitlichen Effekt von Salbutamol auf die jeweiligen Variablen beobachten zu können, wurden alle zwei Kilometer die durchschnittlichen Parameter erhoben (34).

Ergebnis: Insgesamt haben 21 der ursprünglich 27 gescreenten Athletinnen die Kriterien erfüllt und sind in die Studie eingeschlossen worden. Basierend auf einen positiven EVH Test, wurden sechs Athletinnen als EVH+ klassifiziert. Die EVH positiven Athletinnen zeigten nach dem eukapnischen Hyperventilationstest einen signifikanten Abfall der FEV_1 (M (SD) = 16.3% (3.3)) verglichen mit den EVH negativen Athletinnen (6.6% (1.8); $p < 0.001$). Die Hyperreaktivität der Bronchien bei allen sechs EVH+ Frauen wurde als mild klassifiziert. Nur zwei davon haben bereits an einer bekannten EIB gelitten und ihre Symptome dementsprechend

therapiert. Die Medikamentengruppe zeigte im Vergleich zur Placebogruppe 30 min nach Salbutamol Inhalation eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion, bezogen auf die Einsekundenkapazität ($p=0.002$) (34).

In der Medikamentengruppe, verglichen mit der Placebogruppe, konnte nach Salbutamol Inhalation eine signifikante Reduktion des respiratorischen Quotienten (Verhältnis zwischen gebildetem CO_2 und aufgenommenen O_2 (5)) im 0-2 km Intervall festgestellt werden. In den nachfolgenden Intervallen konnten aber keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden (34).

Nach Salbutamol Inhalation kam es zu einer signifikanten Verbesserung der FEV_1 bei Athletinnen mit EIB (6.1% (47.6) und ohne EIB (4.0% (3.1); $p\leq 0.02$). Trotz der verbesserten Lungenfunktion in der Salbutamolgruppe konnte aber weder eine Verbesserung der cycling economy (Watt pro Liter aufgenommenem O_2) noch eine Leistungssteigerung festgestellt werden. Im Gegenteil, es wurde in der Medikamentengruppe, verglichen mit der Placebogruppe, ein signifikanter Abfall der cycling economy beobachtet ($p=0.01$). Die cycling economy bei Radsportler*innen ist definiert als die Leistung (W) die pro Liter aufgenommenem Sauerstoff erzielt werden kann. Neben der cycling economy wurde auch bei der durchschnittlich erbrachten Leistung (gemessen in Watt) über 10 km nach Verwendung von Salbutamol im Vergleich zur Placebogruppe ein signifikanter Abfall festgestellt ($p=0.047$) (34).

Vergleicht man die Daten der weiblichen Sportlerinnen mit den Daten einer identen Studie mit 49 männlichen Sportlern, so ergeben sich im Wesentlichen nur einige kleine Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Beispielsweise zeigte die männliche Salbutamol- und Placebogruppe eine ähnliche durchschnittliche Sauerstoffaufnahme (VO_2) sowie eine ähnliche cycling economy. Bei den Frauen hingegen konnte eine signifikante Erhöhung der VO_2 in der Medikamentengruppe, verglichen mit der Kontrollgruppe, nachgewiesen werden. Zusammengefasst sind die Unterschiede zwischen den Geschlechtern gering und statistisch nicht signifikant. Die Inhalation von Salbutamol führte in dieser Studie zwar zu einer Verbesserung der Lungenfunktion bei den weiblichen Athletinnen, doch es konnte keine Leistungssteigerung, sondern eher eine Leistungsminderung unter Belastung nachgewiesen werden. Grund dafür könnte im Verhältnis zu den Männern die höhere Dosis pro kg Körpergewicht sein, die dann letztendlich eine Überstimulation der adrenergen β_2 - Rezeptoren herbeiführt (34).

4.2 Inhalative Kombinationstherapie mit β_2 - Agonisten

In einer anderen Studie von Kalsen A. et al., die im Jahre 2013 vom „Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports“ veröffentlicht wurde, überprüfte man ebenfalls die Wirkung von inhalativen β_2 - Agonisten bei Leistungssportler*innen. In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten cross-over Studie wurde im Gegensatz zur Studie von Koch S. et al. nicht nur die Wirkung von Salbutamol, sondern der Effekt einer Kombinationstherapie von Salbutamol, Formoterol und Salmeterol untersucht. Die Dosiswerte der Medikamente entsprechen den Kriterien der Prohibited List 2013 von der World Anti-Doping Agency (WADA) (36). 21 männliche und neun weibliche Elite-Schwimmer*innen, sowohl national als auch international erfolgreich, nahmen an dieser Studie teil. 13 Studienteilnehmer*innen bildeten die Gruppe mit einer Atemwegsreagibilität (AHR) und 17 Personen wurden zu der Gruppe ohne bronchialer Hyperreagibilität (non-AHR) zugeordnet. Auf die Inhalation des Kombinationspräparates folgte eine 15-minütige Aufwärmphase und danach erfolgte ein Schwimm- Test in einem Schwimmkanal bis zur vollständigen körperlichen Erschöpfung. 15 min nach dem ersten Test führten die Athlet*innen einen Sprint- Test über 200 m am Schwimm-Ergometer aus. Vor und nach den körperlichen Tests wurden kleine Blutproben entnommen, um Kalium-, Laktat-, Glucose- Werte und Interleukine (IL-6,-8) zu analysieren. Des Weiteren bestimmte man 20 Minuten nach dem Ergometer Sprint die maximale willkürliche Kontraktionskraft des Musculus quadriceps (36).

Ergebnis: Die beiden Gruppen (mit und ohne Atemwegshyperreagibilität) haben sich bezüglich der VO_{2max} , FEV_1 , forcierter Vitalkapazität (FVC), Alter, Größe, Gewicht und Trainingsumfang nicht unterschieden. Insgesamt berichteten 16 Studienteilnehmer*innen nach Verabreichung der Medikamentenkombination Nebenwirkungen wie Tremor und Tachykardie. Es konnte in dieser Studie von Kalsen A. et al. bei Elite-Schwimmer*innen keine Leistungssteigerung bei 110% der VO_{2max} nach Inhalation von Salbutamol, Formoterol und Salmeterol nachgewiesen werden. Interessanterweise zeigt uns jedoch diese Untersuchung, dass die Sprint Leistung über 200 m am Schwimm-Ergometer und auch die Kontraktionskraft des Musculus quadriceps nach Einnahme der β_2 - Agonisten in beiden Gruppen zunahm ($p < 0.05$). Genauer betrachtet und in Abbildung 2

ersichtlich, verbesserten 10 von 13 Schwimmer*innen mit bronchialer Hyperreagibilität im Sprint- Test ihre Leistungen (57 Sekunden mit Placebo, 56 Sekunden mit β_2 - Agonisten). Außerdem wurde in beiden Gruppen nach Medikamentenverabreichung eine Erhöhung der respiratorischen Muskelkraft und eine Verbesserung der FEV₁ beobachtet. Im venösen Blutplasma kam es 15 min nach dem Schwimm- und Sprint- Test in beiden Gruppen (AHR und non-AHR) zu einer Erhöhung von IL-6 sowohl nach Inhalation des Placebos als auch nach Inhalation von β_2 - Agonisten. Eine Zunahme der IL-8 Konzentration wurde nur in der AHR Gruppe nach Placebo und Medikamenteneinnahme beobachtet (36).

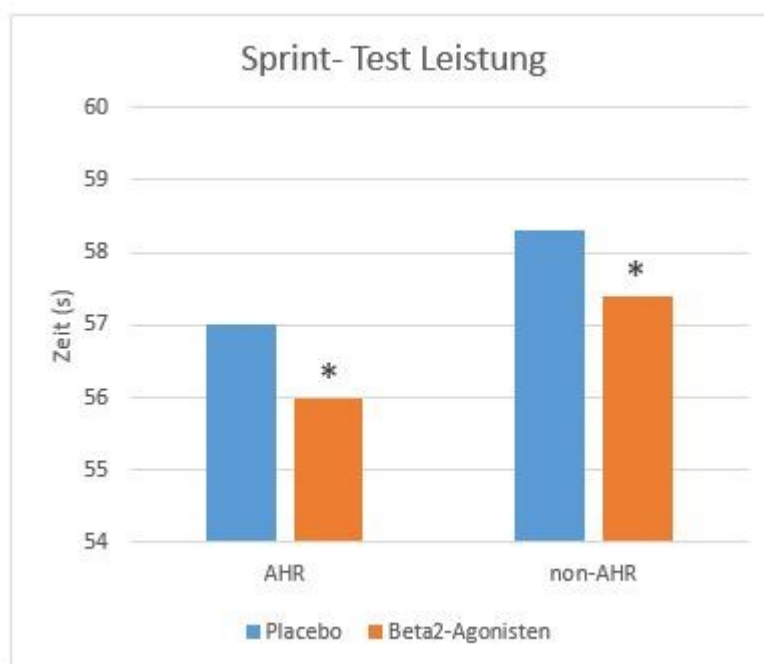


Abbildung 2: Sprint- Test Leistung am Schwimmergometer in den Gruppen mit und ohne Atemwegsreagibilität (AHR, non-AHR). * signifikanter Unterschied zur Placebogruppe. Abbildung bearbeitet aus (36)

In einer weiteren Studie von Koch Sarah et al. wurde wie auch schon bei der vorher genannten Studie von Koch S. et al. die Wirkung des inhalativen Bronchodilatators (IBA) Salbutamol untersucht. Prinzipiell ist der Einsatz von β_2 - Agonisten laut der Prohibited List von der World Anti-Doping Agency verboten. Jedoch ist die Verwendung von bestimmten Präparaten wie zum Beispiel von Salbutamol unter einem gewissen Dosisgrenzwert erlaubt. In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurde der Effekt von 1600 μg Salbutamol (von der WADA festgelegte maximal erlaubte Tagesdosis) auf die Lungenfunktion und die sportliche Leistung bei männlichen Radsportlern mit und ohne belastungsinduzierter Bronchokonstriktion untersucht (37).

Das Studiendesign ist der bereits präsentierten ersten Studie von Koch S. et al. sehr ähnlich. Hier handelt es sich jedoch nicht um weibliche Sportlerinnen, sondern um 20 Profi-Radsportler und Triathleten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Mithilfe vom eukapnischen Hyperventilationstest wurden Personen mit einer Hyperreaktivität der Atemwege erkannt. Insgesamt wurden acht Personen nach eukapnischer Hyperventilation als EVH positiv und 12 als EVH negativ klassifiziert. Alle Athleten absolvierten zwei 10 km Zeitfahrten am Fahrradergometer, jeweils 30 min nach Inhalation von 1600 µg Salbutamol oder des Placebos. Unmittelbar vor und 15 min nach der Inhalation wurde die Lungenfunktion mittels FEV₁ gemessen. Die Hauptzielvariable war die durchschnittliche erbrachte Leistung während der 10 km Zeitfahrt am Ergometer (37).

Ergebnis: Nach Inhalation von 1600 µg Salbutamol verbesserte sich die FEV₁ um 6,4% und nach Inhalation des Placebos um 1%, was somit einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen aufweist ($p < 0.001$). Doch trotz der Lungenfunktionsverbesserung hatten die Athleten während der 10 km Zeitfahrt ihre Durchschnittsleistung (W) am Ergometer, unabhängig von der Dosis pro kg Körpergewicht und dem EVH Status, nicht verbessert. Die Studienteilnehmer klagten nach Inhalation von β_2 - Agonisten, im Vergleich zur Placebogruppe, über signifikant vermehrte Nebenwirkungen wie erhöhte Herzfrequenz, Atemfrequenz, Atemminutenvolumen und Beinbeschwerden. Zusammengefasst lässt sich aus der Studie entnehmen, dass nach Inhalation von der WADA festgelegten maximalen Tagesdosis von Salbutamol (1600 µg) zwar eine verbesserte FEV₁, jedoch keine Leistungsoptimierung bei professionellen Radsportlern mit und ohne bronchialer Hyperreagibilität nachgewiesen wurde (37).

4.3 Wirkung der inhalativen Kortikosteroide

Die Studie von Kippelen P. et al., die 2010 im Magazin „Medicine & Science in Sports & Exercise“ veröffentlicht wurde, bezieht sich auf den akuten Effekt des inhalativen Kortikosteroids Beclometason bei Hyperpnoe-induzierter Bronchokonstriktion (38).

Beclometason Dipropionat ist eine stark wirksame antiinflammatorische Substanz, die die Freisetzung der Zytokine unterbindet (5). Der Entzündungsmediator Prostaglandin D₂ (PGD₂) ist ein potenter Bronchokonstriktor, der fast ausschließlich von den Mastzellen produziert wird (39, 40). Der Hauptmetabolit von PGD₂ nennt sich 9 α ,11 β -PGF₂ und wird über den Urin ausgeschieden. Demzufolge werden nach allergeninduzierter, sowie nach belastungsinduzierter Bronchokonstriktion erhöhte Werte von 9 α ,11 β -PGF₂ im Urin nachgewiesen (41). Hydrofluoralkan (HFA) – Beclometason Dipropionat (BDP) ist ein Glukokortikoid mit einer kleinen Partikelgröße, das sich vermehrt in den peripheren Atemwegen ablagert (42). In diesen Abschnitten befinden sich bei Personen mit Asthma und auch bei sportlich gesunden Personen eine große Anzahl an Mastzellen (43). Das Ziel der Einfachblindstudie von Kippelen et al. war es herauszufinden, ob eine einzelne hochdosierte inhalative Gabe von HFA-BDP die Konstriktion der Bronchien sowie auch die Mastzellaktivierung nach EVH bei Personen mit mildem Asthma bronchiale und bei Athlet*innen mit EIB verhindern beziehungsweise abschwächen kann (38).

Insgesamt wurden sieben Ausdauerathlet*innen mit exercise induced bronchoconstriction (vier Laufsportler*innen und drei Triathlet*innen) und acht untrainierte Personen mit mildem Asthma in die Studie eingeschlossen. Die Studienteilnehmer*innen waren zwischen 19 und 36 Jahre alt. Sechs der sieben Athlet*innen entwickelten bereits in ihrer Kindheit Asthmabeschwerden und vier berichteten an einer bestehenden EIB zu leiden. Die Studienteilnehmer*innen mussten die Einnahme von diversen Bronchodilatoren und inhalativen Glukokortikoiden an den Studientagen pausieren (38).

Am Tag der Screeninguntersuchung erfolgte die Messung der FEV₁ und danach wurde der eukapnische Hyperventilationstest durchgeführt. Der EVH Test diente als Ersatz für einen Belastungstest, um eine EIB zu detektieren. Bei einem Abfall der FEV₁ > 10 % nach eukapnischer Hyperventilation wurden die Personen als EIB positiv angesehen (38).

Am Tag der Durchführung des Experiments erhielten alle Teilnehmer*innen am Morgen 10 min vor dem ersten EVH Test das Placebo Aerosol und 1500 μ g Beclometason Dipropionat 4 Stunden vor dem zweiten EVH Test, der am Nachmittag gemacht wurde. Es wurden also am selben Tag zwei EVH Tests mit einem Abstand von 5,5 Stunden durchgeführt. Des Weiteren wurde die

Lungenfunktion mittels Spirometrie jeweils vor und nach den Bronchoprovokationstests erhoben. Der Urin wurde ebenfalls vor und nach Durchführung der eukapnischen Hyperventilationen gesammelt, um die Werte der Mediatoren $9\alpha,11\beta$ -PGF₂ und Leukotrien E4 (LTE4) zu bestimmen (38).

Ergebnis: 4 Stunden nach Verabreichung des Medikaments Beclometason aber vor Durchführung des EVH Tests, konnte anhand der Spirometrie ein kleiner bronchodilatativer Effekt nachgewiesen werden ($p = 0,009$). In der Athlet*innengruppe kam es nach der Behandlung zu einer Erhöhung der FEV₁ um 1,8 %, im Vergleich zur FEV₁ vor der Behandlung. In der Gruppe der untrainierten Testpersonen mit mildem Asthma erreichte man einen Anstieg der FEV₁ um 3,7 %. Hingegen wurde nach Einnahme des Placebo Präparates in beiden Gruppen ein geringer Abfall der Einsekundenkapazität notiert. Während der Durchführung der eukapnischen Hyperventilation konnte bezüglich der Ventilationsrate in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und BPD Therapie erreicht werden. Jedoch wurde nach dem Bronchoprovokationstest und nach BDP Verabreichung eine signifikante Verminderung des FEV₁-Abfalls in beiden Gruppen beobachtet (siehe Abbildung 3) (38). Die Athlet*innen zeigten nach Placebo Einnahme einen durchschnittlichen Abfall der FEV₁ post-EVH um 22 % und nach BDP Einnahme um 13 %. Bei den Studienteilnehmer*innen mit Asthma wies man einen Abfall der forcierten expiratorischen Ventilation in einer Sekunde nach Placebo um 23 % und nach BDP um 14 % nach. Diese verminderte Atemwegsreaktion assoziiert in beiden Gruppen mit einer signifikanten Reduktion des Mastzellmediators $9\alpha,11\beta$ -PGF₂ ($p = 0,039$) und des LTE4 ($p = 0,003$) im Urin. Die Ergebnisse dieser Studie befürworten die Mastzellmediatoren als Therapieziel bei Athlet*innen mit EIB und Personen mit mildem Asthma in Betracht zu ziehen (38).

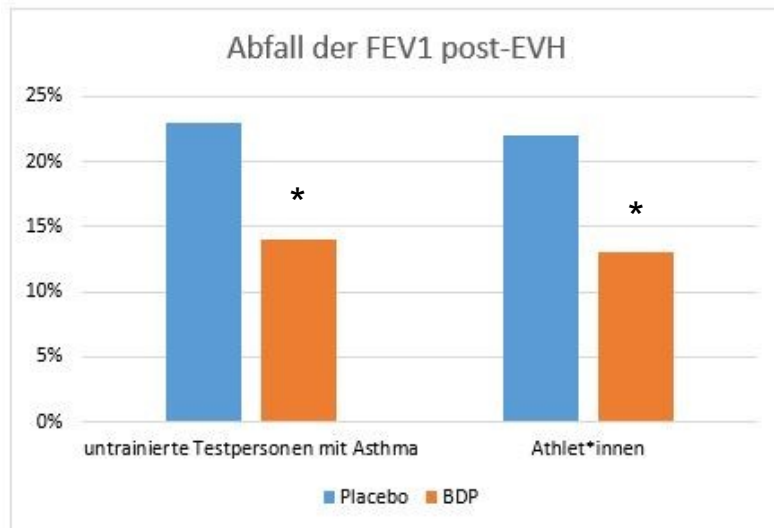


Abbildung 3: Abfall der FEV₁ post-EVH. Es wird der Abfall der FEV₁ nach eukapnischer Hyperventilation in den beiden unterschiedlichen Gruppen dargestellt (untrainierte Testpersonen mit Asthma und Athlet*innen). * signifikanter Unterschied zur Placebogruppe. Abbildung bearbeitet aus (38)

Neben dem Beclometason-Dipropionat wird auch Budesonid als inhalatives Kortikosteroid bei Personen mit Asthma und EIB verwendet. Schon 1991 untersuchte Vathenen et al. in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie den Effekt von inhalativen Kortikosteroiden wie Budesonid auf die bronchiale Hyperreagibilität nach Histaminaufnahme, Belastung und eukapnischer Hyperventilation (44).

40 Patient*innen, davon 28 Männer und 12 Frauen mit bestehendem Asthma bronchiale seit mindestens 2 Jahren wurden 6 Wochen lang zweimal täglich entweder mit 800 µg Budesonid oder mit einem Placebo Präparat behandelt. Die Zuordnung der Medikation erfolgte per Zufall. Die drei unterschiedlichen Testformen wurden zu Beginn und auch am Ende der medikamentösen Therapie durchgeführt. Während der inhalativen Medikation wurde beobachtet, ob eine erhöhte Reaktivität der Bronchien gegenüber Histamin, körperlicher Belastung oder EVH zu verzeichnen ist und man verglich die Ergebnisse miteinander (44).

Ergebnis: Insgesamt haben 36 von 40 Studienteilnehmer*innen die 6-wöchige Studie beendet. 18 Personen beendeten erfolgreich die Behandlungsperiode mittels Budesonid. Der durchschnittliche prozentuelle Abfall der Einsekundenkapazität als Reaktion auf die unterschiedlichen drei Challenge-Tests (eukapnischer Hyperventilationstest, Belastungstest und Histamin-Provokationstest) betrug vor der inhalativen Glukokortikoid Therapie 25 %, 26 % und 24 % (siehe Abbildung 4). Nach inhalativer Gabe des Budesonids ergaben die

Reduktionswerte der FEV₁ bei allen drei Testarten ähnliche Ergebnisse (19 %, 17 %, 16 %) und weisen somit einen signifikanten Zusammenhang auf. Die ähnlichen Ergebnisse in Bezug auf die unterschiedlichen Challenge-Tests zeigen uns also eine vergleichbare Reaktivität der Atemwege gegenüber der EVH, der körperlichen Anstrengung und des Histamins nach Applikation von Budesonid. Das bedeutet, dass Kortikosteroide in sehr ähnlicher Art und Weise auf die verschiedenen Provokationstests wirken und somit die Bronchien vor einer übermäßigen Reaktion schützen (44).

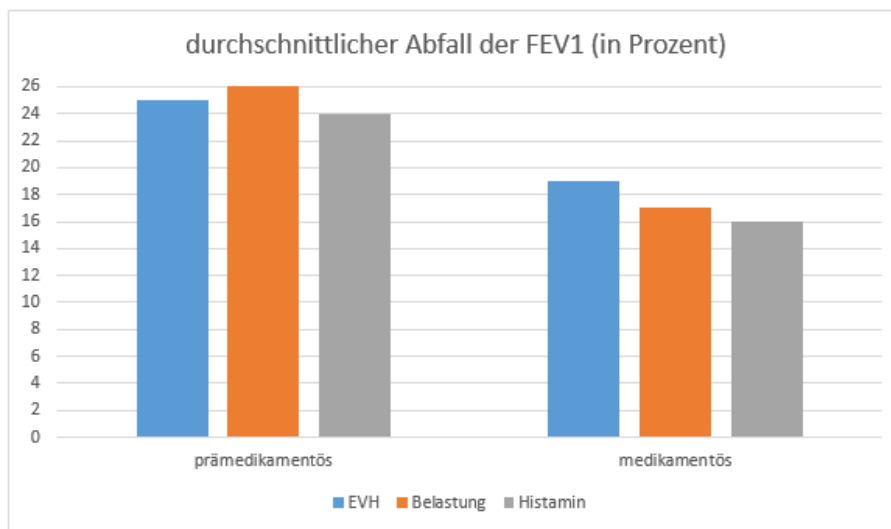


Abbildung 4: Durchschnittlicher Abfall der FEV₁ nach den Provokationstests (EVH, Belastung, Histamin). Bearbeitet aus (44)

4.4 Therapie mittels Montelukast

Im September 2005 veröffentlichte die wissenschaftliche Zeitschrift „British Journal of Sports Medicine“ eine Studie von Rundell K. W. et al. in der nicht wie in den bisher präsentierten Studien die Wirkung von inhalativen β_2 - Agonisten oder Kortikosteroiden bei Athlet*innen mit EIB untersucht wurde, sondern der Effekt des Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten Montelukast (5, 45). Montelukast ist ein langwirksamer Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptor-Antagonist (CysLT1-Rezeptor-Antagonist), der die Bindung und somit auch die Wirkung der Leukotriene (vor allem C4 und D4) blockiert und die Bronchokonstriktion während der körperlichen Belastung verhindert (46).

Das Ziel dieser Studie war, die Effektivität von Montelukast nach körperlicher Anstrengung (EX) und nach EVH bei Athlet*innen mit exercise induced bronchoconstriction (EIB) zu überprüfen und zu vergleichen (45). Der EVH ist ein Labortest, der im Spitzensport angewendet wird, um Elite Athlet*innen mit EIB identifizieren zu können (47-49).

Jede*r Studienteilnehmer*in absolvierte zwei eukapnische Hyperventilationstests bei Raumtemperatur und zwei 6- minütige intensive Belastungstests am Fahrradergometer bei kalter Umgebungstemperatur (-3 Grad Celsius). Den Teilnehmer*innen wurde 6 bis 8 Stunden vor jedem Test jeweils eine Einzeldosis von 10 mg Montelukast oder ein Placebo Medikament verabreicht. Die Zuteilung erfolgte randomisiert und doppelblind, zwischen den Tests wurde eine Pause von 2 bis 3 Tagen eingehalten. Zur Überprüfung der Lungenfunktion wurde vor und 5, 10 sowie 15 Minuten nach den Provokationstests (EX, EVH) eine Spirometrie durchgeführt. Insgesamt wurden 11 freiwillige College Athlet*innen mit EIB (definiert als Abfall der $FEV_1 \geq 10\%$) in die Studie eingeschlossen. Dieses Einschlusskriterium ist ident mit dem von der IOC-MC festgelegten Cut-off-Wert der Einsekundenkapazität. Das Durchschnittsalter der Testpersonen betrug 22,8 Jahre. Unter den acht männlichen und drei weiblichen Proband*innen befanden sich vier Testpersonen mit bereits bekannter Asthmasymptomatik (45).

Ergebnis: Der prozentuelle Abfall der Einsekundenkapazität, ausgehend von den FEV_1 Werten die vor den Tests in Ruhe erhoben wurden, betrug in der Placebogruppe nach dem EVH 25,6 % und nach der intensiven Anstrengung am Fahrradergometer (EX) 22,4 %. In der Montelukastgruppe betrug der durchschnittliche Abfall der FEV_1 nach EVH 14,3 % und nach EX 10,6 % (siehe Abbildung 5). Nach EVH und EX bestand zwischen der Placebogruppe und der Montelukastgruppe ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). Vergleicht man aber die veränderten Werte der Einsekundenkapazität zwischen EVH und EX, ist aufgrund der minimalen Differenzen nach Placebo- und Medikamentenapplikation kein signifikanter Unterschied zu erkennen. Der Leukotrien-Rezeptor-Antagonist Montelukast bot nach EVH einen 44- prozentigen und nach EX einen 53- prozentigen Schutz vor einer bronchialen Hyperreagibilität (AHR) (45).

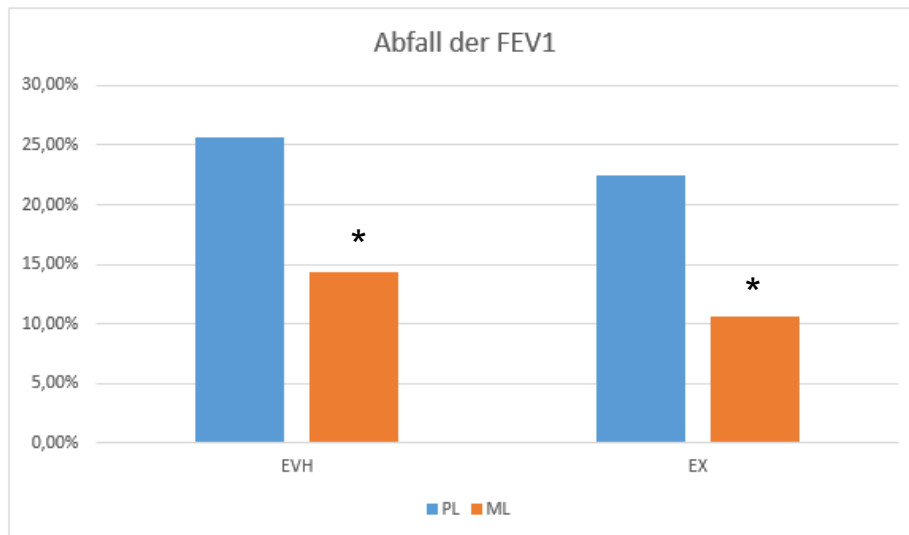


Abbildung 5: Durchschnittlicher Abfall der FEV₁ (in Prozent), ausgehend von den Basiswerten vor Durchführung der Tests (EVH, EX). PL = Placebogruppe, ML = Montelukastgruppe. * signifikanter Unterschied zur Placebogruppe. Bearbeitet aus (45)

In der Abbildung 6 ist die prozentuale Veränderung der forcierten expiratorischen Ventilation in einer Sekunde (FEV₁) nach 0, 5, 10 und 15 Minuten nach den Atemwegsprovokationstests (EVH, EX) ersichtlich. Die FEV₁ ist bei 5, 10 und 15 Minuten nach der Durchführung des EVH zwischen der Placebo- und der Medikamentengruppe signifikant verändert ($p < 0,05$). Des Weiteren konnte zwischen der Placebo- und der Medikamentengruppe ein signifikanter Unterschied bezüglich der FEV₁ bei 10 und 15 Minuten nach physischer Belastung (EX) nachgewiesen werden (45).

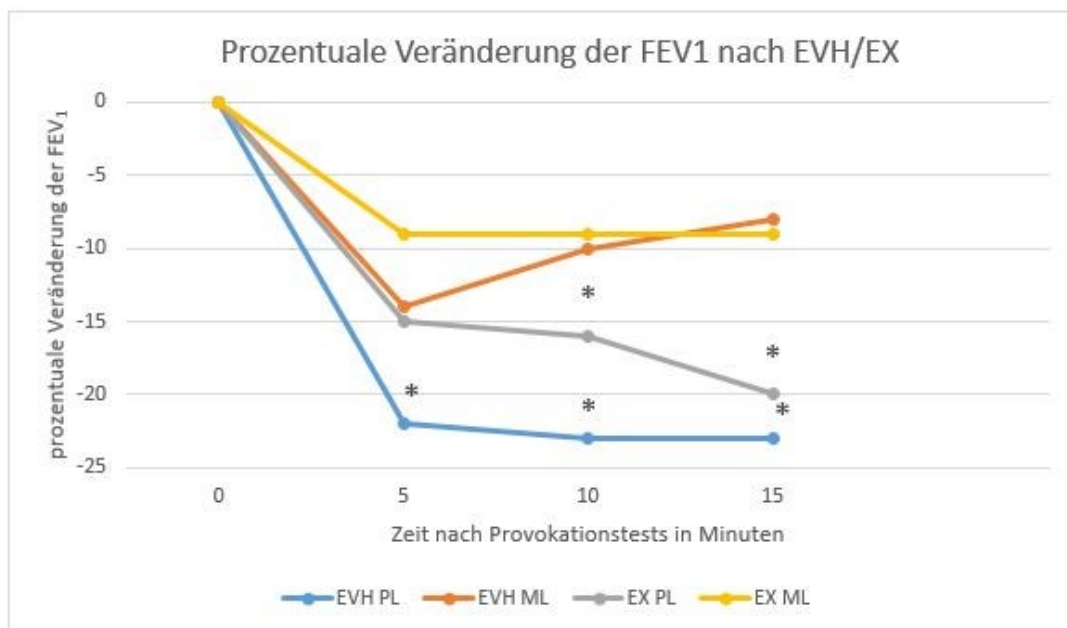


Abbildung 6: Prozentuale Veränderung FEV₁ nach EVH/EX. PL = Placebogruppe, ML = Montelukastgruppe. * signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Montelukast zum jeweiligen Provokationstest. Bearbeitet aus (45)

4.5 Effekt von Ipratropium bei EIC

In einer kanadischen Studie von Bordeleau M et al. wurde die Wirkung von Ipratropium bei Wintersportathlet*innen mit belastungsinduziertem Husten untersucht (50). Exercise induced cough (EIC) wird häufig bei Athlet*innen beobachtet, die während der körperlichen Belastung kalter Umgebungsluft ausgesetzt sind. Vor allem Skilangläufer*innen klagen oft über asthmaähnliche Beschwerden wie Husten (51). Diese Symptome sind aber nicht immer mit einer Atemwegshyperreagibilität oder einer EIB assoziiert (52, 53). Die Studie von Bordeleau M et al., wurde 2014 in der medizinischen Zeitschrift „The Physician and Sportsmedicine“ veröffentlicht. Das Ziel war einerseits herauszufinden, ob die inhalative Gabe von Ipratropium bei Skilanglaufathlet*innen mit EIC einen hemmenden oder reduzierenden Effekt auf die respiratorische Symptomatik zeigt. Andererseits untersuchte man bei den Wintersportathlet*innen, ob EIC auch mit einer Bronchokonstriktion einhergeht (50).

Insgesamt wurden 24 Leistungssportler*innen aus dem kanadischen Nationalteam und aus unterschiedlichen Sportteams aus Quebec in die Studie eingeschlossen. Das Alter der Studienteilnehmer*innen betrug zwischen 15 und 23 Jahre, sie alle

waren Nichtraucher und berichteten über bereits aufgetretene belastungsinduzierte respiratorische Symptome. 8 Stunden vor der Studiendurchführung durften die Athlet*innen keine β_2 - Agonisten zu sich nehmen (50).

Die 24 Skilangläufer*innen absolvierten im Freien bei einer durchschnittlichen Lufttemperatur von -2 Grad Celsius eine 30- minütige Aufwärmrunde, gefolgt von einem 3- minütigen Skilanglauf Sprint. Vor und 5, 15, 30 sowie 60 Minuten nach der Belastungsphase wurde bei allen Athlet*innen die FEV₁ erhoben. Ein prozentualer Abfall der FEV₁ von $\geq 10\%$ nach der Belastungsphase wurde als EIB positiv gewertet. In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie von Bordeleau et al. wurde den Athlet*innen vor Durchführung des Belastungstests entweder Ipratropium (4 Inhalationen von 20 μg) oder ein Placebo inhalativ verabreicht. Neben der FEV₁ wurde zusätzlich nach der Belastung über eine Dauer von 60 Minuten die Anzahl der Hustenanfälle sowie die Intensität der respiratorischen Symptomatik (Husten, Atemnot, Engegefühl in der Brust, Giemen) ermittelt. Um die Ergebnisse nicht zu beeinflussen, wurden die Studienteilnehmer*innen vor und während der Studie nicht darüber informiert, dass die Hustensymptomatik den zu messenden Hauptparameter darstellt (50).

Ergebnisse: Vier Personen wurden aus der Studie ausgeschlossen, bei vier weiteren Personen konnte aufgrund eines technischen Gebrechens kein Husten nach der Belastungsphase registriert werden. Insgesamt konnten nur 16 Teilnehmer*innen in den Ergebnissen berücksichtigt werden. 12 von diesen 16 Personen (75 %) klagten nach der körperlichen Belastung über Hustensymptome. Um die Athlet*innen hinsichtlich der Hustensymptomatik als positiv einstufen zu können, musste nach der Belastung über einen Zeitraum von 60 min ≥ 5 -mal gehustet werden. Die Intensität der respiratorischen Symptome wurde jedoch als gering eingestuft. Vergleicht man die Placebogruppe mit der Medikamentengruppe, so konnte weder bei der Anzahl der Hustenanfälle noch bei der Intensität der Symptome ein signifikanter Unterschied beobachtet werden (siehe Tabelle 1). Des Weiteren konnte bei keinem/keiner symptomatischen Athlet*in nach Placebo Inhalation eine signifikante EIB festgestellt werden, jedoch entwickelte eine Person nach Ipratropium Inhalation eine EIB (50).

Tabelle 1: Vergleich zwischen Placebo und Medikamentengruppe. \pm Standardabweichung. (n = 12) Bearbeitet aus (50).

Variablen (nach Belastung)	Placebo	Ipratropium	P Wert
Hustenanzahl bei symptomatischen Athlet*innen	26 \pm 14	25 \pm 23	0,27
Hustenintensität (erfasst mit Borg Skala)	1,9 \pm 1,2	2,0 \pm 1,1	0,4
Max. Abfall der FEV ₁ (Min - Max in %)	5,0 (0,8 – 8,2)	3,4 (0 – 13)	0,06

4.6 Wirkung des Mastzellstabilisators Cromoglicinsäure

Kippelen P et al. befasste sich in einer weiteren Studie mit dem Effekt des Mastzellstabilisators Natriumcromoglykat, oder auch Cromoglicinsäure genannt, bei Athlet*innen mit Hyperpnoe-induzierter Bronchokonstriktion. Die Studie war 2010 in der wissenschaftlichen Zeitschrift „Medicine and Science in Sports and Exercise“ zu lesen (54). Mastzellen spielen eine noch unklare Rolle in der Reaktion der Atemwege auf sportliche Belastung. Doch offensichtlich beeinflusst die Freisetzung der Mastzellmediatoren, auch Mastzelldegranulation genannt, den Schweregrad der EIB (55). Es wurde bereits bei vermehrter Freisetzung des Mastzellmediators PGD₂, eine erhöhte Ausscheidung des Metaboliten 9 α ,11 β -PGF₂ über den Urin beobachtet (56). Kippelen et al. versuchte im Rahmen dieser Studie die genaue Rolle der Mastzellmediatoren in den Atemwegen zu klären und prüfte zugleich zwei Hypothesen. Die Primärhypothese der Studie war, dass Leistungssportler*innen mit EIB nach EVH eine Aktivierung der Mastzellen aufweisen und in weiterer Folge vermehrt 9 α ,11 β -PGF₂ mit dem Harn ausgeschieden wird. Die Sekundärhypothese war, dass eine EVH-induzierte Bronchokonstriktion mittels Cromoglicinsäure erfolgreich behandelt werden kann (54).

Es wurden 22 trainierte Ausdauerathleten zwischen 19 und 36 Jahren in die Studie eingeschlossen. 14 Studienteilnehmer*innen kamen aus dem Rad- und Laufsport, fünf Personen waren Triathlet*innen und drei gaben Rudern als Primärsport an. Bei der randomisierten, einfachblinden, kontrollierten Studie

wurden die Studienteilnehmer*innen am ersten Studientag in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe bildeten die EIB positiven und eine Gruppe die EIB negativen Athlet*innen, die mithilfe des EVH Tests festgelegt wurden. Kam es nach dem EVH Test zu einem Abfall der $FEV_1 \geq 10\%$ wurden die Personen als EIB+ gewertet. Nach 48 Stunden Pause erfolgten zwei weitere Studientage, an welchen die Athlet*innen das Placebo oder 40 mg Cromoglicinsäure verabreicht bekamen. Außerdem wurde ein weiterer EVH Test, Spirometrie- und Urinuntersuchungen durchgeführt (54).

Ergebnisse: 11 der insgesamt 22 Studienteilnehmer*innen wurden der EIB+ Gruppe zugeordnet. Hier betrug der durchschnittliche maximale Abfall der FEV_1 nach EVH am ersten Studientag ca. 21 %. In der EIB- Gruppe betrug der FEV_1 Abfall lediglich 4 %. Hier ist also ein signifikanter Unterschied bezüglich der FEV_1 Basiswerte zwischen der EIB positiven und EIB negativen Gruppe zu verzeichnen. Blickt man auf den maximalen Abfall der FEV_1 in der EIB+ Gruppe nach Placebo und Medikamenteneinnahme, so erkennt man einen signifikanten Unterschied zwischen der Placebogruppe (FEV_1 Abfall um 20 %) und der Cromoglicinsäuregruppe (FEV_1 Abfall um 11,5 %) ($P = 0,003$). Die Ergebnisse werden in Abbildung 7 ersichtlicher dargestellt. Vergleicht man die Studienteilnehmer*innen in der EIB- Gruppe, so zeigten die Athlet*innen nach Placebo Einnahme einen Abfall der FEV_1 nach EVH um 4,1 % und nach Medikamentenapplikation um 2,7 %. Auch hier waren die Unterschiede der Ergebnisse signifikant ($P = 0,008$) (siehe Abbildung 7) (54).

Die Exkretion des PGD_2 Metaboliten $9\alpha,11\beta$ -PGF₂ über den Urin war sowohl in der EIB+ als auch in der EIB- Gruppe nach EVH während der Placebo Einnahme erhöht. Betrachtet man den Höchstwert der $9\alpha,11\beta$ -PGF₂ Ausscheidung am Placebo Tag, so ist der Wert in der EIB+ Gruppe, im Vergleich zur EIB- Gruppe, signifikant höher ($P = 0,043$). Während der Cromoglicinapplikation wurde keine signifikante Erhöhung der $9\alpha,11\beta$ -PGF₂ Ausscheidung in der EIB+ Gruppe notiert. Am Tag der Applikation des Medikaments Cromoglicin konnte nach EVH bezüglich der $9\alpha,11\beta$ -PGF₂ Ausscheidung kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen beobachtet werden. In der EIB+ Gruppe konnte jedoch ein Zusammenhang zwischen dem Abfall der FEV_1 und der Erhöhung des $9\alpha,11\beta$ -PGF₂ Wertes im Urin nachgewiesen werden. Kippelen et al. bestätigte somit mit Hilfe dieser Studie beide Hypothesen (54).

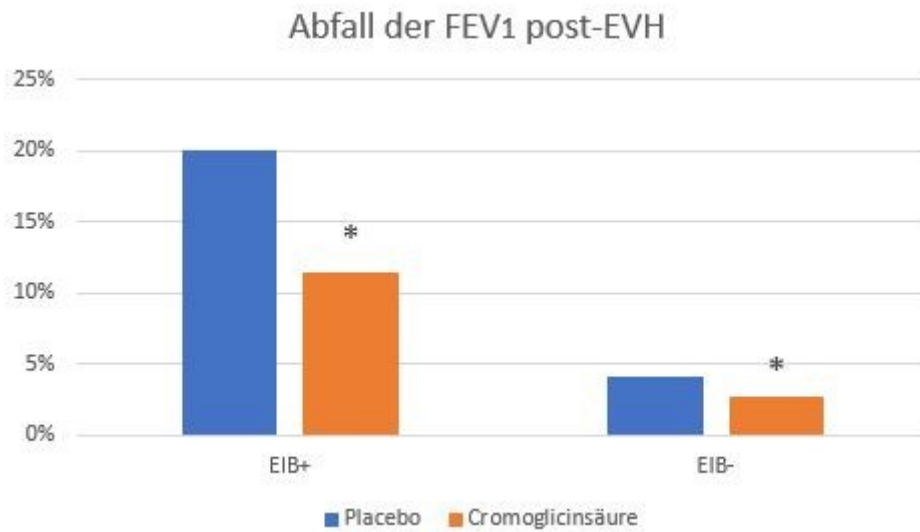


Abbildung 7: Abfall der FEV1 nach EVH. * signifikanter Unterschied zur Placebogruppe. Bearbeitet aus (54)

5 Diskussion

5.1 Inhalative β_2 - Agonisten

Salbutamol gehört zur großen Gruppe der β_2 - Adrenozeptor- Agonisten und wirkt als kurzwirksames β_2 - Sympathomimetikum bronchospasmolytisch, unterbindet die Freisetzung der Mediatoren aus den Mastzellen und fördert die Aktivität des respiratorischen Flimmerepithels (13). Diese Effekte werden in den beiden präsentierten randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien von Koch Sarah et al. bewiesen (34, 37).

Die Athlet*innen, die mit kurzwirksamen β_2 - Agonisten therapiert wurden, zeigten 30 Minuten nach Inhalation von Salbutamol eine signifikante Verbesserung der forcierten expiratorischen Ventilation in einer Sekunde. Diese Steigerung der Lungenfunktion konnte sowohl bei Athlet*innen mit EIB und ohne EIB nachgewiesen werden. Geht man nun von Ausdauersportler*innen mit einer besseren Lungenfunktion aus, würde man sich logischerweise in weiterer Folge

ebenso eine Steigerung der Leistungsfähigkeit erwarten. Interessanterweise tritt diese Schlussfolgerung in der Studie von Koch S. et al., in der ausschließlich weibliche Radsportlerinnen eingeschlossen wurden, nicht ein. Die weiblichen Athletinnen konnten trotz Inhalation von 400 µg Salbutamol und Steigerung der FEV₁ weder eine Verbesserung der cycling economy (Watt pro Liter aufgenommenem O₂) noch eine Leistungssteigerung erzielen. Ganz im Gegenteil, die Medikamentengruppe wies sogar im Vergleich zur Placebogruppe einen signifikanten Abfall der cycling economy und der durchschnittlich erbrachten Leistung (gemessen in Watt) auf (34).

Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Daten einer weiteren Studie von Koch S. et al. mit identem Studienprotokoll, in der aber ausschließlich männliche Radsportler eingeschlossen wurden, so konnte bei den Männern nach 400 µg Salbutamol Inhalation zwar auch eine verbesserte Lungenfunktion, hingegen aber eine gleichbleibende Leistungsfähigkeit beobachtet werden (35). Alle anderen erhobenen Parameter unterscheiden sich nicht im Wesentlichen von denen der Frauen. Es ist die erste Studie, die über eine signifikante Zunahme der Lungenfunktion nach Applikation von inhalativen β₂- Agonisten und einer begleitenden Abnahme der Leistungsfähigkeit bei Athletinnen mit EIB und ohne EIB berichtet (34). Der Grund für die reduzierte erbrachte Durchschnittsleistung in der weiblichen Salbutamolgruppe könnte ein potentieller ergolytischer Effekt von Salbutamol sein. Dieses Phänomen könnte durch eine Überstimulation der adrenergen β₂- Rezeptoren herbeigeführt worden sein, das wiederum die sportliche Performance der Athletinnen beeinträchtigte. Auffallend sind außerdem die von der Medikamentengruppe beschriebenen Nebenwirkungen, wie Tremor, erhöhte Ruheherzfrequenz und Unruhe. Insgesamt klagten 17 von 21 Frauen und nur 5 von 49 Männern über mindestens eine der aufgelisteten Nebenwirkungen. Es wurde also beiden Geschlechtern dieselbe Dosis Salbutamol (400 µg) verabreicht, welche bei den Frauen aufgrund des geringeren Körpergewichts einer höheren Dosis pro Kilogramm Körpergewicht entsprach. Aufgrund dieser Hypothese könnte die erhöhte Salbutamol Dosis pro kg KG ausschlaggebend für die Leistungsreduktion und die häufig aufgetretenen Nebenwirkungen bei den weiblichen Radsportlerinnen gewesen sein (34).

Um diese Hypothese verifizieren zu können, sind viele weitere Studien mit weiblichen Testpersonen, höherer Anzahl an Studienteilnehmerinnen und

unterschiedlichen Dosen von kurzwirksamen β_2 - Adrenozeptor- Agonisten notwendig. Bei Therapien weiblicher Athletinnen mit belastungsinduzierter Bronchokonstriktion mittels β_2 - Agonisten (zum Beispiel Salbutamol) sollte aber unbedingt auf eine Überstimulation der adrenergen β_2 - Rezeptoren gedacht werden. Außerdem sind Nebenwirkungen wie Tremor, Ruhelosigkeit und Tachykardie nicht außer Acht zu lassen.

Medikamente sind in der Welt des Sports ein sehr viel diskutiertes und umstrittenes Thema. Leider greifen immer wieder viele Hochleistungssportler*innen zu verbotenen Mitteln, um noch bessere Resultate in besonders wichtigen Wettkämpfen zu erzielen. Grundsätzlich ist die Verwendung von Medikamenten, die in der Asthmatherapie zum Einsatz kommen wie beispielsweise β_2 - Agonisten, laut der aktuellen „Prohibited List 2021“ von der World Anti-Doping Agency verboten (33). In dieser Liste, die jährlich aktualisiert wird und international gültig ist, sind aber auch Ausnahmen zur Verwendung von bestimmten β_2 - Agonisten wie Salbutamol angeführt. Für die Applikation von inhalativen Salbutamol gilt während und zwischen den Wettkämpfen eine maximale Dosis von 1600 μg innerhalb von 24 Stunden einzuhalten und darf von Athlet*innen mit EIB nicht überschritten werden (33).

In der kanadischen Studie aus dem Jahr 2015 von Koch S. et al. wurde die Wirkung der höchst zulässigen Tagesdosis von Salbutamol (1600 μg per Inhalation) untersucht. In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden 20 männlichen Probanden der inhalative Bronchodilatator verabreicht und danach die Lungenfunktion sowie die durchschnittliche erbrachte Leistung während der 10 km Zeitfahrt am Fahrradergometer gemessen (37).

Vergleicht man die aktuelle Studie mit den Ergebnissen der bisherigen diskutierten Studien, so ist auch hier in der Medikamentengruppe eine signifikante Verbesserung der FEV_1 festgestellt worden. Jedoch führte die Inhalation der WADA's maximal erlaubten Tagesdosis von Salbutamol während der 10 km Ergometerfahrt zu keiner Leistungsoptimierung. Des Weiteren konnte kein Unterschied zwischen Probanden mit oder ohne bronchialer Hyperreagibilität dokumentiert werden (34, 37). In einem weiteren wichtigen Punkt wurde der Effekt bei Testpersonen mit unterschiedlichem Körpergewicht überprüft. Auch hier

differenzierten sich Athleten mit geringerem Körpergewicht im Vergleich zu schwereren Athleten nicht (37). Die zuvor erwähnte Hypothese konnte also in dieser Studie vorerst nicht belegt werden. Allerdings klagten die Probanden in der aktuellen Studie (1600 µg Salbutamol) über ähnliche Nebenwirkungen wie auch schon die weiblichen Athletinnen in der Studie, die mit 400 µg Salbutamol therapiert wurden (34, 37). Alle 20 Athleten berichteten kurz nach Applikation der β_2 - Agonisten über erhöhte Ruheherzfrequenz, Tremor oder Unruhe, was wiederum hinweisend auf eine Überstimulation des adrenergen Nervensystems ist. Abschließend zeigt die aktuelle Studie bei männlichen Radsportlern, nach Einnahme der maximal erlaubten Dosis für Athlet*innen im Hochleistungssport von 1600 µg Salbutamol, unabhängig von der Dosis pro kg Körpergewicht, zwar eine verbesserte Einsekundenkapazität aber weder einen ergogenen noch einen ergolytischen Effekt (37).

5.2 Inhalative Kombinationstherapie mit β_2 - Agonisten

In den bisherigen diskutierten Studien handelt es sich um die Überprüfung der Wirkung eines einzelnen inhalativen β_2 - Agonisten bei Athlet*innen mit EIB und ohne EIB (34, 35, 37). Die wissenschaftliche Zeitschrift „Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports“ veröffentlichte 2013 eine Studie von Kalsen A. et al., in der die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von Salbutamol, Formoterol und Salmeterol untersucht wurde (36).

Bei den Olympischen Spielen 2008 in Beijing hatten 19,1 % aller Schwimmer*innen eine Bewilligung für die Verwendung von β_2 - Agonisten. Diese Schwimmer*innen gewannen circa 33 % der Medaillen in den Schwimmwettkämpfen. Diese Daten wurden im Zuge einer statistischen Analyse von McKenzie et al., 2011 erhoben (57). Das stellt natürlich abermals die Frage über den potentiellen leistungssteigernden Effekt der β_2 - Agonisten in den Raum. In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie von Kalsen et al. wurden die von der WADA maximal erlaubten Tagesdosen der jeweiligen β_2 - Agonisten verabreicht. Diese Studie zeigt, dass die Elite-Schwimmer*innen ihre Leistung über 200 m am Schwimm-Ergometer (Dauer ca. 60 Sekunden) nach

inhalativer Kombinationstherapie verbessern konnten. Es konnte auch eine Zunahme der Kontraktionskraft des Musculus quadriceps, eine erhöhte respiratorische Muskelkraft und eine Verbesserung der FEV₁ beobachtet werden (36).

Vor allem bei Wettkämpfen über kurze Distanzen, wie zum Beispiel 100 m Freistil oder Schmetterling ist diese gesteigerte Schwimm Performance nach gleichzeitiger Verabreichung von mehreren inhalativen β_2 - Agonisten zu berücksichtigen. Die gesteigerte Kontraktionskraft des Musculus quadriceps femoris könnte auch einen positiven Effekt auf die Leistungsfähigkeit der Schwimmer*innen durch den kräftigeren Beinschlag unter Wasser hervorrufen. Weiters könnte die Verabreichung einer begrenzten Anzahl an β_2 - Sympathomimetika in Betracht gezogen werden, um einen möglichen Missbrauch von mehreren gleichzeitig applizierten kurz- und langwirksamen β_2 - Agonisten zu verhindern. Dennoch ist zu beachten, dass der leistungssteigernde Effekt nur bei Schwimmer*innen mit kurzer Belastungsdauer (Sprint- Test am Schwimm- Ergometer, ca. 60 Sekunden) untersucht wurde.

5.3 Inhalative Kortikosteroide

Neben den inhalativen β_2 - Agonisten, kommen als nächste große Medikamentengruppe die inhalativen Kortikosteroide, wie schon in den zuvor präsentierten Studien verdeutlicht, als bewährte Therapiemöglichkeit bei Sportler*innen mit EIB in Frage (38, 44). In der Studie von Kippelen P. et al., die 2010 im Magazin „Medicine & Science in Sports & Exercise“ zu lesen war, liegt der Fokus auf den akuten Effekt einer einzelnen hochdosierten inhalativen Gabe von HFA-BDP (1500 μ g). Es wurde eine rasche Reduktion der Atemwegs Hyperreaktivität nach Hyperpnoe-induzierter Bronchokonstriktion durch das stark antiinflammatorisch wirksame Kortikosteroid Beclometason beobachtet (38).

Der Effekt trat innerhalb von 4 Stunden ein und konnte sowohl in der Athlet*innengruppe mit EIB als auch in der Gruppe der untrainierten Testpersonen mit Asthma nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis bestätigen auch frühere Daten, die bereits mit anderen Kortikosteroiden in ähnlichen Studien erhoben wurden (58-60). Auffallend ist in der Studie von Kippelen P. et al. die signifikante

Reduktion des Mastzellmediators $9\alpha,11\beta$ -PGF₂ ($p = 0,039$) und des LTE₄ ($p = 0,003$) im Urin, die mit einer verminderten Atemwegsreaktion in beiden Gruppen einhergeht. Im Zuge der Studie wurde zum ersten Mal ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des prozentuellen Abfalls der FEV₁ nach eukapnischer Hyperventilation und einer erhöhten Urinausscheidung des Metaboliten $9\alpha,11\beta$ -PGF₂ des Mastzellmediators Prostaglandin D₂ und des Leukotriens E₄ festgestellt (38). Der genaue Mechanismus, der diesen so raschen Effekt (innerhalb von 4 Stunden) einer hochdosierten Einzeldosis von inhalativen Kortikosteroid auf die Atemwege und die Freisetzung der Mastzellmediatoren erklären würde, ist unklar. Möglicherweise spielen die Wirkung auf die Mikroumgebung der Atemwege und die Reiz-Reaktions-Kopplung, die die Hyperpnoe-induzierte Bronchokonstriktion auslöst, eine Rolle. Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre das veränderte Flüssigkeitsgleichgewicht in der Atemwegswand, das den osmotischen Stimulus in der Submukosa verringert (61, 62).

Als Limitation dieser Studie ist zu erwähnen, dass die beiden EVH Tests nicht randomisiert wurden, da sie am gleichen Tag durchgeführt wurden (38). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei einigen Proband*innen der verminderte prozentuelle Abfall der FEV₁ nach dem zweiten EVH Test teilweise durch die Refraktärperiode oder durch den zirkadianen Effekt erklärbar ist (63).

In der Studie von Vathenen et al. wurden Studienteilnehmer*innen mit mildem bis moderatem Asthma bronchiale eingeschlossen und der Effekt von inhalativen Budesonid auf die bronchiale Hyperreagibilität nach Histaminaufnahme, Belastung und eukapnischer Hyperventilation untersucht. Nach 6-wöchiger inhalativer Budesonid Therapie konnte eine Verminderung der bronchialen Reaktivität nach dem eukapnischen Hyperventilationstest, Belastungstest und Histamin-Provokationstest festgestellt werden (44). Andere Studien haben jedoch gezeigt, dass eine einzelne Dosis von inhalativen Kortikosteroiden keine Auswirkung auf die Hyperreaktivität der Atemwege nach Histamin-induzierter Bronchokonstriktion hat (60).

Ein Problem dieser längerfristigen Untersuchung von Vathenen et al. war, dass einige Teilnehmer*innen aufgrund einer akuten Asthma-Exazerbation nicht in der Lage waren, die Studie zu beenden. Die meisten der betroffenen

Studienabbrecher*innen waren Teil der Placebo Gruppe und wiesen somit auch einen erheblichen Abfall der Durchschnittswerte (FEV_1) auf, was aber in den Ergebnissen nicht berücksichtigt wurde. Somit könnte bei den verbleibenden Studienteilnehmer*innen, insbesondere in der Placebo Gruppe, fälschlicherweise eine Erhöhung der Mittelwerte die Folge sein. Die Verwendung von Mediane und parameterfreien Verfahren in Studien verhindern dieses Problem (44).

In den beiden präsentierten Studien von Kippelen et al. und Vathenen et al. wurden inhalative Kortikosteroide als Therapie verwendet. Sowohl die Medikation mittels Beclometason als einzelne hochdosierte inhalative Gabe, als auch Budesonid als längerfristige inhalative Behandlung (über 6 Wochen 2- mal täglich) konnten positive Ergebnisse bei den Proband*innen erzielen. Beclometason und auch Budesonid führen nach den Provokationstests zu einer signifikanten Verminderung des FEV_1 - Abfalls bei Athlet*innen mit EIB und bei untrainierten Patient*innen mit bestehendem Asthma bronchiale und bieten somit den Bronchien einen Schutz vor einer übermäßigen Reaktion (38, 44).

5.4 Leukotrien Rezeptor Antagonist

Anhand der Studie von Rundell K. W. et al. wurde ein positiver Effekt bei Athlet*innen mit EIB nach zwei unterschiedlichen Bronchoprovokationstests nachgewiesen. Durch die Therapie mittels Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten Montelukast konnte eine Reduktion des FEV_1 Abfalls nach körperlicher Anstrengung am Fahrradergometer bei kalter Umgebungstemperatur und auch nach EVH erreicht werden (45).

Wie bereits im vorherigen Kapitel (Ergebnisse der Studien, 4.4 Therapie mittels Montelukast) präsentiert, wurden in der Studie von Rundell K. W. et al. signifikante Unterschiede der FEV_1 zwischen der Placebo- und der Montelukastgruppe nach EVH und auch nach EX festgestellt. Allerdings konnten aufgrund der ähnlichen Veränderungen der Einsekundenkapazitäten nach Medikamentenapplikation zwischen EVH und EX keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Das könnte darauf hinweisen, dass der Wirkmechanismus der Leukotriene nach

dem eukapnischen Hyperventilationstest und nach dem Belastungstest am Fahrradergometer bei kalter Umgebungstemperatur auf ähnliche Art und Weise basiert. Das bestätigt wiederum, dass der Atemwegsprovokationstest EVH ein geeigneter Test ist, um eine belastungsinduzierte Bronchokonstriktion zu identifizieren. Der Test wird auch während der Olympischen Spiele bevorzugt verwendet, einerseits um eine EIB zu diagnostizieren und andererseits, um Erlaubnis für die Verwendung von β_2 - Agonisten bei Wettkämpfen zu gewährleisten. Eine weitere wichtige Aussage, die aus der Studie von Rundell K. W. et al. zu entnehmen ist, ist die sinnvolle Applikation von 10 mg Montelukast als effektive Prophylaxe vor EIB. Es hat sich herausgestellt, dass die orale Verabreichung von 10 mg Montelukast 6 bis 8 Stunden vor den Provokationstests (EVH und EX) sinnvoll ist, um eine maximale effektive Wirkung in den Atemwegen der Sportler*innen zu erreichen (45). Ein bronchodilatativer Effekt ist innerhalb von 4 Stunden nach Applikation von Montelukast zu dokumentieren und die Höchstkonzentration tritt nach über 4 Stunden auf (64, 65).

Zusammengefasst kann der Provokationstest EVH (Ventilation von trockener Luft mit 5 % CO₂ Gehalt für 6 Minuten) als zuverlässiger Ersatz für einen körperlichen Belastungstest bei kalter Umgebungstemperatur erachtet werden, um eine EIB bei Athlet*innen zu diagnostizieren. Außerdem geht aus der Studie hervor, dass sich der Abfall der FEV₁ zwischen den beiden Provokationstests nicht unterscheidet. Der Leukotrien-Rezeptor-Antagonist Montelukast bietet also sowohl nach eukapnischer Hyperventilation als auch nach intensiver körperlicher Anstrengung Schutz vor einer Atemwegsverengung (45).

5.5 Anticholinergika bei EIC

Im Jahr 2014 publizierte die medizinische Zeitschrift „The Physician and Sportsmedicine“ eine kanadische Studie von Bordeleau M. et al., in der der anticholinerge Wirkstoff Ipratropium als Therapieform bei Wintersportathlet*innen mit belastungsinduziertem Husten untersucht wurde. Weiters versuchte man ein assoziiertes Auftreten von EIC mit EIB nachzuweisen (50).

Bordeleau M. et al. konnte bezüglich der Hustenanzahl und der Intensität der respiratorischen Symptome zwischen der Placebo und der Ipratropium Gruppe

keinen signifikanten Unterschied beobachten. Außerdem zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass kein direkter Zusammenhang zwischen EIC und EIB bei Skilangläufer*innen besteht. Durch die Inhalation des anticholinerg wirksamen Medikaments Ipratropium konnte weder die Hustenanzahl, noch die Intensität der Symptome nach starker körperlicher Belastung bei -2 Grad Celsius Umgebungstemperatur bei Skilangläufer*innen beeinflusst werden (50).

Es ist die erste Studie in der ein potentieller inhibitorischer Effekt eines Anticholinergikums auf EIC bei Wintersportathlet*innen beleuchtet wurde. 75 % der Athlet*innen klagten in der darauffolgenden Stunde nach Belastung und Placebo Einnahme über Hustenbeschwerden. Jedoch konnte nach dem Skilanglauf Sprint mittels Ipratropium weder Einfluss auf die Frequenz noch auf die Intensität der Hustenattacken ausgeübt werden (50). Im Allgemeinen leiden Wintersportler*innen und speziell Skilangläufer*innen nach körperlicher Belastung, wie auch hier in der Studie von Bordeleau M. et al. gezeigt, vermehrt unter respiratorischen Beschwerden. Husten zählt zu dem am häufigsten vorkommenden Symptom (66). Außerdem berichtet Ogston J. et al. in einer Studie, dass Skilanglaufathlet*innen im Hochleistungssport unter den Wintersportler*innen die höchste Prävalenz bei EIB verzeichnen (67). In der präsentierten kanadischen Studie von Bordeleau M. et al. entwickelte aber nur ein/eine symptomatischer/e Athlet*in eine signifikante EIB. Ein Grund für die geringe Anzahl der entwickelten EIB nach Belastung bei Skilangläufer*innen könnte möglicherweise die lange Aufwärmphase vor der exzessiven körperlichen Anstrengung gewesen sein. Diese Aufwärmperioden sind bei Hochleistungssportler*innen jedoch essentiell, um das Verletzungsrisiko zu minimieren. Des Weiteren war womöglich die Dauer der Sprintbelastung (3 min) nicht ausreichend, oder die Lufttemperatur nicht niedrig genug, um eine Konstriktion der Bronchien zu verursachen (50). Laut der American Thoracic Society muss bei physischer Anstrengung 80 – 90 % der maximalen Herzfrequenz für mindestens 4 bis 6 Minuten erlangt werden, um eine EIB zu induzieren (68). Die Wahl der Belastungsform in dieser Studie wurde von Trainer*innen und Athlet*innen so getroffen, um respiratorische Symptome wie vor allem Husten bestmöglich hervorrufen zu können (50).

Möglicherweise könnte es unterschiedliche Reaktionsmuster auf das anticholinerg wirksame Medikament Ipratropium (verbessernde und verschlechternde Wirkung) geben. Doch es erfordert viele weitere Studien, um gegebenenfalls genau diese Gruppe von Athlet*innen erreichen zu können, die von der Applikation dieser Therapiemöglichkeit (Anticholinergika) profitieren (50).

Resümierend lässt sich sagen, dass Anticholinergika wie Ipratropium als Therapiemöglichkeit bei Athlet*innen mit EIB zwar zur Verfügung stehen, jedoch im Rahmen dieser Studie keine Wirkung bei Sportler*innen mit EIC zeigen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass EIB nicht unbedingt mit EIC gleichzusetzen ist. Dennoch sind andere medikamentöse Therapiemöglichkeiten wie β_2 -Agonisten, inhalative Kortikosteroide oder Leukotrien- Rezeptor- Antagonisten zu bevorzugen.

5.6 Mastzellstabilisator Cromoglicinsäure

Die letzte Medikamentengruppe, die bereits im Kapitel „4 Ergebnisse“ im Rahmen einer Studie präsentiert wurde, beinhaltet den Mastzellstabilisator wie Natriumcromoglykat, eher bekannt als Cromoglicinsäure.

In der Studie von Kippelen P. et al. konnten die beiden Hypothesen bestätigt werden. Der Mastzellstabilisator Cromoglicinsäure zeigte bei den Hochleistungssportler*innen in der EIB+ Gruppe einen wirksamen Effekt. Einerseits beobachtete man in der Studie bei den Athlet*innen mit EIB nach EVH einen starken Anstieg des Mastzellmarkers $9\alpha,11\beta$ -PGF₂ im Urin. Andererseits wurde mittels der Gabe von Cromoglicinsäure die Bronchokonstriktion nach dem EVH Test erheblich gehemmt. Im Weiteren blockierte Cromoglicinsäure eine verstärkte Ausscheidung von $9\alpha,11\beta$ -PGF₂ nach EVH. Diese Beobachtungen bekräftigen den Verdacht, dass Mastzellmediatoren auch zugleich Vermittler für EIB bei Athlet*innen sind (54). Deshalb sollte in Betracht gezogen werden, dass PGD₂ und auch dessen Metabolit potente Bronchokonstriktoren sind und bei der Entstehung der Hyperpnoe-induzierten Bronchokonstriktion eine wichtige Rolle einnehmen (39, 69). Auch der Nachweis der Korrelation zwischen dem Abfall der FEV₁ und der Ausscheidung von $9\alpha,11\beta$ -PGF₂ über den Harn ist ein wichtiger Hinweis auf den Zusammenhang von Mastzellen und EIB (54).

Doch nicht nur bei den EIB+ Athlet*innen sondern auch in der EIB- Gruppe konnte eine erhöhte $9\alpha,11\beta$ -PGF₂ Ausscheidung über den Urin nach EVH beobachtet werden und der geringe Effekt des Provokationstests auf die Lungenfunktion konnte mit dem Medikament Cromoglicinsäure deutlich abgeschwächt werden (54).

In der anderen bereits präsentierten Studie von Kippelen P. et al., die ebenfalls 2010 publiziert wurde, konnte mithilfe des stark antiinflammatorischen Kortikosteroid (BDP) bei Athlet*innen mit EIB oder mildem Asthma eine verminderte Atemwegsreaktion in Kombination mit einer erheblichen Reduktion der Ausscheidung des Prostaglandin D2 Metaboliten $9\alpha,11\beta$ -PGF₂ über den Urin festgestellt werden. Auch im Rahmen dieser Studie wies Kippelen et al. auf die Wirksamkeit der Therapie zur Hemmung der Mastzelldegranulation, sowie auf den Zusammenhang der beiden Begriffe Mastzellen und EIB hin. Vergleicht man die beiden Studien von Kippelen P. et al., so lässt sich daraus schließen, dass sowohl das inhalative Kortikosteroid Beclometason als auch der Mastzellstabilisator Cromoglicinsäure zu einer bemerkenswerten Abnahme der Atemwegs Hyperreaktivität nach Hyperpnoe-induzierter Bronchokonstriktion führt. Beide Medikamentengruppen hemmen bei Leistungssportler*innen mit EIB die Freisetzung der Mastzellmediatoren nach EVH und verhindern zusätzlich eine vermehrte Exkretion von $9\alpha,11\beta$ -PGF₂ über den Harn. Schlussendlich zeigen die beiden Studien, dass die Ventilation mit trockener Luft mit der Aktivierung der Mastzellen assoziiert und in weiterer Folge ursächlich für die Bronchokonstriktion bei Athlet*innen ist. Weiters ist den beiden Studien von Kippelen et al. zu entnehmen, dass PGD₂ und dessen Metabolit starke Bronchokonstriktoren sind und Cromoglicinsäure einen schützenden Effekt bezüglich der Atemwegsverengung aufweist. Diese Ergebnisse bestärken das Konzept, dass der Mechanismus der Entstehung von EIB bei Athlet*innen mit der Freisetzung der Botenstoffe nach Austrocknung der Bronchialschleimhaut innerhalb der Atemwege, gekoppelt ist (38, 54).

5.7 Limitationen

Im Zuge dieser Literaturrecherche konnte nur eine geringe Anzahl an passenden Studien gefunden und für die Arbeit herangezogen werden. Das Thema dieser Diplomarbeit bezieht sich auf eine spezifische Patient*innengruppe, die mit verschiedenen Medikamentengruppen therapiert werden. Viele Studien die in Datenbanken wie zum Beispiel PubMed gefunden wurden, konnten unter Berücksichtigung der im Vorhinein festgelegten Kriterien zur Auswahl der Studien, nicht in die Arbeit eingeschlossen werden. Vor allem das Erfüllen der Kriterien wie „Hochleistungssportler*innen“ und „Alter zwischen 18 und 45“ stellte in der Wahl der Studien eine große Hürde dar.

Als weitere Limitation ist die geringe Anzahl an Proband*innen in den ausgewählten klinischen Studien zu nennen. Weshalb aufgrund der geringen Fallzahlen keine sicheren Aussagen bezüglich der Wirksamkeit und Effektivität der unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten getroffen und ausreichend bewiesen werden können. Es müssten wesentlich mehr Daten mit höherer Teilnehmer*innenzahl erhoben werden, um Hypothesen bestätigen und Wirkmechanismen besser verstehen zu können.

5.8 Conclusio

Die wichtigsten Medikamentengruppen, die zur Therapie bei Leistungssportler*innen mit EIB herangezogen werden, sind β_2 - Agonisten, Kortikosteroide, Leukotrien- Rezeptor- Antagonisten, Mastzellstabilisatoren und Anticholinergika.

Salbutamol als kurzwirksamer β_2 - Agonist führte in den untersuchten Studien bei Athlet*innen mit EIB und ohne EIB zu einer signifikanten Verbesserung der FEV₁ und somit zu einer Steigerung der Lungenfunktion. Interessant war die Erkenntnis, dass bei den weiblichen Athletinnen die durchschnittlich erbrachte Leistung trotz verbesserter Lungenfunktion abnahm. Bei den Männern wurde eine gleichbleibende Leistungsfähigkeit bei identer Dosis von Salbutamol beobachtet. Eine mögliche Überstimulation der adrenergen β_2 - Rezeptoren könnte hier bei den Frauen ausschlaggebend gewesen sein.

Eine weitere Therapieoption ist eine inhalative Kombinationstherapie mit mehreren β_2 - Agonisten. Eine Studie hat hier bei Elite-Schwimmer*innen nicht nur eine Verbesserung der FEV₁, sondern auch einen leistungssteigernden Effekt ergeben, obwohl die von der WADA maximal erlaubten Tagesdosen eingehalten wurden. Aufgrund dieses Ergebnisses ist die gleichzeitige Einnahme von mehreren inhalativen β_2 - Agonisten bei Wettkämpfen als kritisch zu betrachten und sollte auf jeden Fall anhand von mehreren Studien genauer unter die Lupe genommen werden, um einen möglichen Missbrauch der Athlet*innen zu verhindern.

Die inhalativen Kortikosteroide sind eine bewährte Behandlungsmöglichkeit bei Athlet*innen mit EIB. Beclometason und Budesonid konnten in unterschiedlichen Studien eine signifikante Verminderung des FEV₁- Abfalls erreichen und Schutz vor einer Atemwegshyperreagibilität bieten. Aus den präsentierten Studien ist zu entnehmen, dass Beclometason bei kurzfristiger Einnahme vor der körperlichen Belastung einen positiven Effekt zeigte. Hingegen musste Budesonid über mehrere Wochen inhalativ appliziert werden, um die bronchiale Reaktivität zu vermindern.

Der Verdacht, dass ein Zusammenhang zwischen der Ausschüttung von Mastzellmediatoren und der Entwicklung einer EIB besteht, konnte anhand einer Studie untermauert werden. Beclometason und auch der Mastzellstabilisator Cromoglicinsäure wirken auf eine ähnliche Art, indem sie die

Mastzelldegranulation hemmen, die vermehrte Ausscheidung des Mastzellmarkers $9\alpha,11\beta$ -PGF₂ über den Urin blockieren und somit zu einer Besserung der Symptomatik bei Athlet*innen mit EIB beitragen.

Der Leukotrien-Rezeptor-Antagonist Montelukast zeigte als prophylaktische Verabreichung 6 bis 8 Stunden vor den Bronchoprovokationstests die maximale bronchodilatative Wirkung in den Atemwegen. Die Einnahme von Montelukast mindestens 4 Stunden vor Belastung wird deshalb bei Sportler*innen mit EIB als sinnvoll erachtet.

Anticholinergika wie Ipratropium stehen als weitere Therapiemöglichkeit zwar zur Verfügung, konnten aber in der untersuchten Studie keine Wirkung bei Athlet*innen erzielen.

Ein wichtiger Punkt, den alle Wettkampfsportler*innen im Auge behalten müssen, ist die „Prohibited List“ von der World Anti-Doping Agency, in der die verbotenen Medikamente beziehungsweise Maximaldosen von Arzneimitteln aufgelistet sind. Die Liste wird jährlich aktualisiert und muss unbedingt von jedem/jeder Leistungssportler*in berücksichtigt werden, um faire Wettkampfbedingungen gewährleisten zu können. Trotz alledem wäre es essenziell, sich wissenschaftlich noch viel stärker diesem Thema zu widmen und weitere Daten zu untersuchen, um einen Medikamentenmissbrauch zu Gunsten der Leistungsfähigkeit bei Wettkämpfen im Hochleistungssport zu unterbinden.

Literaturverzeichnis

1. Fritsch H. Atmungssystem. In: Fritsch H, Wolfgang K, editors. Taschenatlas Anatomie Innere Organe Band 2. 11 ed. Stuttgart, New York: Thieme Verl. ; 2013. p. 94-138.
2. Anderhuber F, Filler TJ, Pera F, Peuker ET. Innere Organe in Thorax, Abdomen und Becken. In: Anderhuber F, Pera F, Streicher J, editors. Waldeyer - Anatomie des Menschen. 19 ed. Berlin: De Gruyter; 2012. p. 427-52.
3. Baumann R, Kurtz A. Atmung. In: Klinke R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. Physiologie. 6 ed. Stuttgart, New York: Thieme Verl.; 2010. p. 258-312.
4. Schmitz F. Atmungsorgane und Pleura. In: Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, et al., editors. Duale Reihe Anatomie. 5 ed. Stuttgart: Thieme Verl.; 2020. p. 541-75.
5. Pschyrembel W. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 268 ed. Berlin, Boston: De Gruyter Verl.; 2020.
6. Ehmke H. Atmung. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al., editors. Duale Reihe Physiologie. Stuttgart: Thieme Verl.; 2010. p. 224-65.
7. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Atmungsorgane. In: Lüllmann-Rauch R, Asan E, editors. Taschenlehrbuch Histologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart, New York: Thieme Verl.; 2019. p. 404-28.
8. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Lymphatische Organe. In: Lüllmann-Rauch R, Asan E, editors. Taschenlehrbuch Histologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart, New York: Thieme Verl.; 2019. p. 357-408.
9. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Blut und Blutbildung. In: Lüllmann-Rauch R, Asan E, editors. Taschenlehrbuch Histologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart, New York: Thieme Verl.; 2019. p. 329-45.
10. Persson PB. Neurovegetative Regulation. In: Klinke R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. Physiologie. 6 ed. Stuttgart, New York: Thieme Verl.; 2010. p. 800-11.
11. Behrends JC. Vegetatives Nervensystem. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al., editors. Duale Reihe Physiologie. Stuttgart: Thieme Verl.; 2010. p. 558-80.
12. Starke K. Grundlagen der Pharmakologie des Nervensystems. In: Starke K, Hofmann F, Förstermann U, Aktories K, editors. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 12 ed. München: Elsevier Verl.; 2017. p. 83-112.
13. Starke K. Pharmakologie noradrenerger und adrenerger Systeme - Pharmakotherapie des Asthma bronchiale - Doping. In: Starke K, Hofmann F, Förstermann U, Aktories K, editors. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 12 ed. München: Elsevier Verl.; 2017. p. 137-72.
14. Starke K. Pharmakologie cholinergischer Systeme. In: Starke K, Hofmann F, Förstermann U, Aktories K, editors. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 12 ed. München: Elsevier Verl.; 2017. p. 113-35.
15. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. International Forum of Allergy and Rhinology. 2015;5:2-6.
16. Herold G. Herold Innere Medizin. Köln: Herold Verl. ; 2020.
17. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors International Forum of Allergy and Rhinology. 2015;5:11-6.
18. Ober C, Yao T-C. The genetics of asthma and allergic

- disease: a 21st century perspective. *Immunological Reviews*. 2011;242:10-30.
19. Willemsen G, van Beijsterveldt TCEM, van Baal CGCM, Postma D, Boomsma DI. Heritability of Self-Reported Asthma and Allergy: A Study in Adult Dutch Twins, Siblings and Parents. *Twin Research and Human Genetics*. 2008;11(2):132-42.
 20. Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):81-94.
 21. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(1):15-24.
 22. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735-44.
 23. Sutherland ER. Linking obesity and asthma. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;1311(1):31-41.
 24. Weiss ST. Obesity: insight into the origins of asthma. *Nature Immunology*. 2005;6(6):537-9.
 25. Schmidt M. Pneumologie. In: Baenkler H-W, Goldschmidt H, Hahn J-M, Hinterseer M, Knez A, Lafrenz M, et al., editors. *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. 3 ed. Stuttgart, New York: Thieme Verl.; 2015. p. 169-234.
 26. Schatz M, Rosenwasser L. The Allergic Asthma Phenotype. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014;2:645-8.
 27. Müller K-M, Petersen I, Bubendorf L. Lunge. In: Böcker W, Denk H, Heitz U, Moch H, editors. *Pathologie*. 4 ed. München: Elsevier Verl.; 2008. p. 610-49.
 28. Müller C, Imhof BA, Holländer GA. Immunreaktionen. In: Böcker W, Denk H, Heitz U, Moch H, editors. *Pathologie*. München: Elsevier Verl.; 2008. p. 74-114.
 29. Krafczyk MA, Asplund CA. Exercise-Induced Bronchoconstriction: Diagnosis and Management. *American Family Physicians*. 2011;84(4):427-34.
 30. Boulet L-P, O'Byrne PM. Asthma and Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372:641-8.
 31. Pedersen L, Elers J, Backer V. Asthma in Elite Athletes: Pathogenesis, Diagnosis, Differential Diagnoses, and Treatment. *The Physician and Sportsmedicine*. 2011;39:163-71.
 32. Wilber RL, Rundell KW, Szmedra L, Jenkinson DM, Im J, Drake SD. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2000;32(4):732-7.
 33. Agency WA-D. Prohibited List. Montreal; 2021.
 34. Koch S, Karacabeyli D, Galts C, MacInnis MJ, Sporer BC, Koehle MS. Effects of inhaled bronchodilators on lung function and cycling performance in female athletes with and without exercise-induced bronchoconstriction. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2014;18(5):607-12.
 35. Koch S, MacInnis MJ, Sporer BC, Rupert JL, Koehle MS. Inhaled salbutamol does not affect athletic performance in asthmatic and non-asthmatic cyclists. *British Journal of Sports Medicine*. 2015;49(1):51-5.
 36. Kalsen A, Hostrup M, Bangsbo J, Backer V. Combined inhalation of beta2-agonists improves swim ergometer sprint performance but not high-intensity swim performance. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2013;24(5):814-22.
 37. Koch S, Ahn JR, Koehle MS. High-Dose Inhaled Salbutamol Does Not Improve 10-km Cycling Time Trial Performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2015;47(11):2373-9.

38. Kippelen P, Larsson J, Anderson SD, Brannan JD, Delin I, Dahlen B, et al. Acute Effects of Beclomethasone on Hyperpnea-Induced Bronchoconstriction. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2010;42(2):273-80.
39. Beasley CR, Robinson C, Featherstone RL, Varley JG, Hardy CC, Church MK, et al. 9 alpha,11 beta-prostaglandin F2, a novel metabolite of prostaglandin D2 is a potent contractile agonist of human and guinea pig airways. *The Journal of Clinical Investigation*. 1987;79:978-83.
40. Dahlén S-E, Kumlin M. Monitoring mast cell activation by prostaglandin D2 in vivo. *Thorax*. 2004;59:453-5.
41. O'Sullivan S, Roquet A, Dahlén B, Dahlén S-E, Kumlin M. Urinary excretion of inflammatory mediators during allergen-induced early and late phase asthmatic reactions. *Clinical and Experimental Allergy*. 1998;28:1332-9.
42. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. Lung Deposition of Hydrofluoroalkane134a Beclomethasone Is Greater Than That of Chlorofluorocarbon Fluticasone and Chlorofluorocarbon Beclomethasone. *Chest*. 2002;122:510-6.
43. Carroll NG, Mutavdzic S, James AL. Distribution and degranulation of airway mast cells in normal and asthmatic subjects. *European Respiratory Journal*. 2002;19:879-85.
44. Vathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A, Tattersfield AE. Effect of inhaled budesonide on bronchial reactivity to histamine, exercise, and eucapnic dry air hyperventilation in patients with asthma. *Thorax*. 1991;46(11):811-6.
45. Rundell KW, Spiering BA, Baumann JM, Evans TM. Effects of montelukast on airway narrowing from eucapnic voluntary hyperventilation and cold air exercise. *British Journal of Sports Medicine*. 2005;39:232-6.
46. Jones TR, Labelle M, Belley M, Champion E, Charette L, Evans J, et al. Pharmacology of montelukast sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 1995;73(2):191-201.
47. Anderson SD, Argyros GJ, Magnussen H, Holzer K. Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *British Journal of Sports Medicine*. 2001;35:344-7.
48. Anderson SD, Fitch K, Perry CP, Sue-Chu M, Crapo R, McKenzie D, et al. Responses to bronchial challenge submitted for approval to use inhaled β_2 -agonists before an event at the 2002 Winter Olympics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111:45-50.
49. 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;125:909-15.
50. Bordeleau M, Turmel J, Boulet L-P. Effects of Ipratropium on Exercise-Induced Cough in Winter Athletes: A Hypothesis-Generating Study. *The Physician and Sportsmedicine*. 2014;42(4):7-13.
51. Boulet L-P. Cough and upper airway disorders in elite athletes: a critical review. *British Journal of Sports Medicine*. 2012;46(6):417-21.
52. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161(6):2086-91.
53. Rundell KW, Spiering BA, Evans TM, Baumann JM. Baseline lung function, exercise-induced bronchoconstriction, and asthma-like symptoms in elite women ice hockey players. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2004;36(3):405-10.

54. Kippelen P, Larsson J, Anderson SD, Brannan JD, Dahlén B, Dahlen SE. Effect of Sodium Cromoglycate on Mast Cell Mediators during Hyperpnea in Athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2010;42(10):1853-60.
55. Anderson SD, Kippelen P. Exercise-induced Bronchoconstriction: Pathogenesis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2005(5):116-22.
56. O'Sullivan S, Roquet A, Dahlen B, Larsen F, Eklund A, Kumlin M, et al. Evidence for mast cell activation during exercise-induced bronchoconstriction. *European Respiratory Journal*. 1998;12(2):345-50.
57. McKenzie D, Fitch K. The asthmatic athlete: inhaled Beta-2 agonists, sport performance, and doping. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2011;21:46-50.
58. Erin EM, Zacharasiewicz AS, Nicholson GC, Tan AJ, Neighbour H, Engelstätter R, et al. Rapid Effect of Inhaled Ciclesonide in Asthma. *Chest*. 2008;134(4):740-5.
59. Gibson PG, Saltos N, Fakes K. Acute Anti-inflammatory Effects of Inhaled Budesonide in Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163(1):32-6.
60. Ketchell RI, Jensen MW, Lumley P, Wright AM, Allenby MI, O'Connor BJ. Rapid effect of inhaled fluticasone propionate on airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate in mild asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;110(4):603-6.
61. Mendes ES, Pereira A, Danta I, Duncan RC, Wanner A. Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticosteroids. *European Respiratory Journal*. 2003;21(6):989-93.
62. Verriere V, Hynes D, Faherty S, Devaney J, Bousquet J, Harvey B, et al. Rapid Effects of Dexamethasone on Intracellular pH and Na/H Exchanger Activity in Human Bronchial Epithelial Cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(43):35807-14.
63. Edmunds AT, Tooley M, Godfrey S. The Refractory Period after Exercise-Induced Asthma: Its Duration and Relation to the Severity of Exercise. *American Review Of Respiratory Disease*. 1978;117:247-54.
64. Cheng H, Leff JA, Amin R, Gertz BJ, De Smet M, Noonan N, et al. Pharmacokinetics, bioavailability, and safety of montelukast sodium (MK-0476) in healthy males and females. *Pharmaceutical Research*. 1996;13(3):445-8.
65. Reiss TF, Sorkness CA, Stricker W, Botto A, Busse WW, Kundu S, et al. Effects of montelukast (MK-0476), a potent cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on bronchodilation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids. *Thorax*. 1997;52:45-8.
66. Heir T. Longitudinal variations in bronchial responsiveness in cross-country skiers and control subjects. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 1994;4:134-9.
67. Ogston J, Butcher JD. A Sport-Specific Protocol for Diagnosing Exercise-Induced Asthma in Cross-Country Skiers. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2002;12:291-5.
68. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Exercise-induced Bronchoconstriction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(9):1016-27.
69. Hardy CC, Robinson C, Tattersfield AE, Holgate ST. The bronchoconstrictor effect of inhaled prostaglandin D2 in normal and asthmatic men. *The New England Journal of Medicine*. 1984;311:209-13.