

**Prof. dr hab. med. Jerzy Liebhart**

Katedra Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

# Duszność powysiłkowa a astma

Lekarze dążąc do uściślenia rozpoznania u pacjentów z podejrzeniem astmy lub POChP często zadają im pytanie zaczerpnięte z podstawowych standardów diagnostycznych: czy uskarża się Pan/Pani na występującą po wysiłku duszność? Brak dostatecznej wiedzy na temat złożonych mechanizmów prowadzących do „subiektywnego uczucia braku tchu” oraz towarzyszących mu innych objawów może być jednak źródłem błędów.

## Patofizjologia duszności powysiłkowej

Występująca w trakcie wysiłku i utrzymująca się przez jakiś czas po jego zakończeniu duszność jest stanem fizjologicznej adaptacji ustroju do zwiększonego zapotrzebowania na tlen przez mięśnie szkieletowe. Dzięki intensywnej hiperwentylacji wyrównywany jest tak zwany „dług tlenowy”. O patologii, określanej mianem „duszności wysiłkowej”, mówimy wówczas, gdy duszność powoduje nieproporcjonalnie mały wysiłek. Prowadzić do tego może wiele przyczyn, począwszy od zbyt małej aktywności fizycznej, poprzez nadwagę, różnorodne schorzenia układu krążenia, oddechowego i narządu ruchu, do wszelkich chorób przebiegających z niedoborem związków energetycznych. Zdolność do wykonywania wysiłku nosi nazwę wydolności wysiłkowej (*exercise capacity*). Określa się ją mierząc pobór tlenu z powietrza oddechowego w trakcie testu wysiłkowego przeprowadzanego na cykloergometrze rowerowym lub bieżni. Konsumpcja tlenu stopniowo wzrasta proporcjonalnie do obciążenia, aż do momentu, w którym osiąga plateau. Ten punkt nosi nazwę wysiłku maksymalnego i jest wyrażany w jednostkach pracy/min lub w jednostkach mocy. Zużycie tlenu jest opisywane w ml/kg/min. Procedury wykonywania prób wysiłkowych często zakładają obciążanie tzw. wysiłkiem submaksymalnym na poziomie np. 90, 80, lub 70% wyznaczanym w uproszczony sposób przez monitorowanie częstości tętna. Do oceny uzyskanych wyników służą odpowiednie normy standaryzowane względem płci i wieku [1]. Stwierdzono, że mierzony za pomocą tego testu stopień upośledzenia wydolności wysiłkowej należy do czynników najlepiej prognozujących czas przeżycia chorych na przewlekłe idiopatyczne zwłóknienie płuc czy przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) [2,3].

## Powysiłkowy skurcz oskrzeli

Duszność wysiłkowa występuje w wielu przewlekłych chorobach układu oddechowego, w tym w części przypadków astmy [4]. Dla astmy charakterystyczna jest jednak duszność

bronchospastyczna, która pojawia się na ogół w 3-15 minut po zakończeniu wysiłku, nigdy w jego trakcie. Powysiłkowy skurcz oskrzeli (PSO) niekiedy nawraca także po 4 do 6 godzinach. Zjawisko to nazwano reakcją późną, która cechuje się zazwyczaj mniejszym stopniem upośledzenia wentylacji płuc niż reakcją wczesną [5,6]. U części badanych obserwuje się tzw. okres refrakcji, polegający na niewrażliwości oskrzeli na ponowne obciążenie wysiłkiem w okresie 30-120 minut od wystąpienia reakcji wczesnej. Powysiłkowy skurcz oskrzeli jest wykrywany za pomocą odpowiednio przeprowadzanej próby prowokacyjnej [7]. Pomimo sformułowania przez Amerykańską Akademię Alergologii [8] i ATS [9] wytycznych dotyczących metodologii tego

testu dotychczas nie doprowadzono do pełnego ujednoczenia jego protokołu, co w znaczący sposób utrudnia porównywanie wyników uzyskiwanych przez różnych au-

torów. Najczęściej badaną osobę doprowadza się stopniowo, w ciągu 2-3 minut, do obciążenia wysiłkiem maksymalnym lub submaksymalnym, utrzymywanym następnie przez 4-6 minut. Badanie spirometryczne powinno być wykonywane w pozycji siedzącej w odstępach 5, 10, 15, 20 i 30 minut od zakończenia wysiłku. Próbę uznaje się za dodatnią, gdy wartość FEV1 spadnie o 10 lub 15% poniżej wartości wyjściowej. Wynik jest przedstawiany jako  $\Delta FEV1(\%)$ . W piśmiennictwie można jednak spotkać wiele odstępstw od tego i tak już niejednoznacznego schematu. Między innymi coraz częściej stosuje się niekontrolowane obciążenia z wykorzystaniem średnio i długodystansowych biegów na wolnym powietrzu, w tym również biegów na nartach [10,11,12].

## Patomechanizm powysiłkowego skurczu oskrzeli

Patomechanizm indukowanego wysiłkiem bronchospazmu nie jest dotychczas w pełni wyjaśniony. Aktualnie powszechnie uznawane są dwie hipotezy: „osmotyczna” oraz „termiczna”, nazywana również „naczyniową”. Pierwsza z nich zakłada, że wysuszenie i wzrost osmalalności śluzówki oskrzeli, do których dochodzi w trakcie towarzyszącej

wysiłkowi hiperwentylacji, powodują degranulację mastocytów [13]. Ta koncepcja nie tłumaczy jednak dlaczego bronchokonstrykcja występuje dopiero po zakończeniu wysiłku, a nie w jego trakcie. Tę lukę uzupełnia sformułowana przez McFaddena teoria termiczna [14]. Według niej podczas wysiłku dochodzi do oziębienia, a po jego zakończeniu do gwałtownego ogrzania dróg oddechowych, czego następstwem jest rozszerzenie

**Dla astmy charakterystyczna jest duszność bronchospastyczna, która pojawia się na ogół w 3-15 minut po zakończeniu wysiłku, nigdy w jego trakcie.**

**Podczas wysiłku dochodzi do oziębienia, a po jego zakończeniu do gwałtownego ogrzania dróg oddechowych, czego następstwem jest rozszerzenie naczyń krwionośnych, wzmożona ich przepuszczalność i prowadzący do obturacji obrzęk.**

naczyń krwionośnych, wzmożona ich przepuszczalność i prowadzący do obturacji obrzęk. Słabą stroną tej hipotezy jest z kolei brak odpowiedzi na pytanie: dlaczego powysiłkowy bronchospazm obserwuje się tylko u chorych z nadreaktywnością oskrzeli? Dopiero połączenie obu teorii pozwala na skonstruowanie logicznej koncepcji objaśniającej mechanizm powysiłkowego skurczu oskrzeli.

### Tolerancja wysiłku w POChP i astmie

W przypadkach dobrze kontrolowanej astmy wydolność wysiłkowa nie jest ograniczona. Najlepszym tego dowodem jest wielu wybitnych sportowców cierpiących na to schorzenie, którzy pomimo tego zdobywają nawet złote medale olimpijskie.

Upośledzenie tolerancji wysiłku jest natomiast jednym z podstawowych objawów POChP. Paradoksalnie, najczęstszą przyczyną zmuszającą tych chorych do przerwania wysiłku nie jest duszność, a zmęczenie mięśni kończyn dolnych. Killian i wsp. [15] na dużym materiale 417 pacjentów, stwierdzili, że tylko u 26% badanych skalę wysiłku limituje duszność, a aż u 43% znużenie mięśni kończyn, podczas gdy u pozostałych 31% oba czynniki jednocześnie. Jest to spowodowane dysproporcją pomiędzy zapotrzebowaniem na tlen a możliwością jego dostarczenia do mięśni przy upośledzonej wymianie gazowej w płucach i zmniejszonej przez wzrost oporów w krążeniu płucnym maksymalnej frakcji wyrzutowej serca [16]. Istotną rolę w tym mechanizmie odgrywa również wzmożone zużycie tlenu przez mięśnie oddechowe. W efekcie metabolizm beztlenowy prowadzi do wcześniejszego niż u zdrowych zakwaszenia mięśni poprzez nagromadzenie w nich m. in. kwasu mlekowego [17]. Czynnikiem warunkującym wczesne wystąpienie duszności jest oczywiście charakterystyczna dla POChP hipoksemia. Porównując przedstawione wyżej mechanizmy można zauważyć, że zmieniona odpowiedź na wysiłek u chorych na POChP bardziej przypomina reakcje spotykane u pacjentów z przewlekłą niewydolnością krążenia niż z astmą [18], a potoczne utożsamianie upośledzenia tolerancji wysiłku z tzw. „dusznością wysiłkową” jest semantycznie nieprecyzyjne.

Ocenia się, że powysiłkowy skurcz oskrzeli występuje u 40-90% astmatyków [11,19-22]. Tak dużą rozpiętość szacunków należy w głównej mierze przypisać niejednolitej metodologii stosowanej w poszczególnych badaniach. Wykazano bowiem, że pojawianie się i nasilenie reakcji bronchospastycznej zależy w znacznym stopniu od intensywności i czasu obciążenia wysiłkiem [20], a na interpretację uzyskanych wyników istotny wpływ ma wybór obserwowanego parametru spirometrycznego i przyjęty poziom tzw. „wartości granicznej” [21]. Pomimo że wysoka temperatura i wilgotność powietrza działają w przypadku PSO ochronnie, to jednak nie udowodniono, aby częstość jego występowania była uzależniona od pory roku [23]. Z kolei skażenie powietrza atmosferycznego bardziej wpływa na obniżenie spoczynkowych wartości spirometrycznych niż na wynik próby wysiłkowej [24].

### Astma a sport

W ostatnich latach przedmiotem zainteresowania jest znacznie częstsze niż w ogólnej populacji występowanie astmy u wyuczynowych sportowców. Zostało to potwierdzone w licznych publikacjach [25-28,], chociaż są też spostrzeżenia przeciwnie [29]. Wysiłek może powodować wzrost wentylacji nawet powyżej 200 L/min. Stopień oziębienia i „wysuszenia” oskrzeli zależy od długotrwałości hiperwentylacji i od temperatury otoczenia. Prawdopodobnie dlatego objawy astmy obserwuje się przede wszystkim u przedstawicieli dyscyplin tzw. wytrzymałościowych, zwłaszcza w sportach zimowych. W amerykańskiej ekipie na zimową olimpiadę w 1998 r. powysiłkowy bronchospazm obserwowano 23%

zawodników, w tym aż u 50% biegaczy narciarskich [27]. Eksperci formułują sprzeczne opinie na temat błędów w oszacowaniu częstości występowania astmy wśród sportowców. Langdeau i Boulet [25] uważają, że metoda kwestionariuszy prowadzi do niedoszacowania. Tymczasem Anderson i wsp. [30] przytaczają dane, że spośród 165 aplikacji o zezwolenie na używanie  $\beta_2$ -agonistów na olimpiadzie w Salt Lake City na podstawie rozpoznania astmy, diagnoza w obiektywny sposób została potwierdzona tylko w 130 przypadkach. Z kolei Rundell i Spiering [31] wykazali, że u 8% badanych przez nich sportowców duszność uprzednio diagnozowana jako bronchospastyczna, w rzeczywistości była spowodowana dysfunkcją strun głosowych.

Rodzi się pytanie, czy fakt, że nadmierny wysiłek powoduje wystąpienie bronchospazmu należy traktować we wszystkich przypadkach jako potwierdzenie rozpoznania choroby, czy też u niektórych sportowców można to zjawisko uznawać tylko za ujawnienie nadreaktywności oskrzeli pod wpływem szczególnie silnego bodźca? Nasuwa się tu analogia do bronchoprowokacji przeprowadzanych z wysokimi stężeniami histaminy lub metacholiny. Jeżeli u tych osób duszność astmatyczna nie pojawia się w innych okolicznościach, to wtedy w pełni zasadne byłoby stosowanie w ich przypadku diagnozy „astmy wysiłkowej” jako odrębnej postaci schorzenia, którego objawy powinny ustąpić wraz z końcem kariery sportowej. Godna uwagi jest również inna hipoteza głosząca, że nadmierny, często powtarzany wysiłek prowadzi do uszkodzenia nabłonka oskrzeli i przez to może wyzwać objawy astmy. Przema-

wia za tym m. in. spostrzeżenie Bonsignore i wsp. [32], którzy u amatorów biorących udział w maratonie stwierdzili po zakończeniu biegu wzrost stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu oraz znacznego stopnie zwiększenie liczby granulocytów w indukowanej plwocinie.

### Wysiłek – nie zawsze szkodliwy

Jednocześnie w wielu publikacjach udowodniono, że odpowiednio dozowany wysiłek fizyczny ma korzystne działanie w przypadkach obturacyjnych chorób płuc. Meta-analiza przeprowadzona na podstawie 20 prac [33] wykazała, że u chorych na POChP rehabilitacja poprawia tolerancję wysiłku i zmniejsza wskaźniki duszności, zwłaszcza wtedy, gdy ćwiczenia mięśni oddechowych są skojarzone z treningiem ukierunkowanym na

Ocenia się, że powysiłkowy skurcz oskrzeli występuje u 40-90% astmatyków.

U chorych na POChP rehabilitacja poprawia tolerancję wysiłku i zmniejsza wskaźniki duszności, zwłaszcza wtedy, gdy ćwiczenia mięśni oddechowych są skojarzone z treningiem ukierunkowanym na mięśnie kończyn dolnych. Również u pacjentów z astmą, aktywność fizyczna nie tylko poprawia jakość życia dzięki zwiększeniu tolerancji wysiłku, ale nawet redukuje ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby.

mięśnie kończyn dolnych. Również u pacjentów z astmą, aktywność fizyczna nie tylko poprawia jakość życia dzięki zwiększeniu tolerancji wysiłku, ale nawet redukuje ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby [34-36].

Wydolność wysiłkowa u chorych z prawidłowo prowadzoną, łagodną, a nawet – w części przypadków – umiarkowaną astmą, jest prawidłowa. Dowodzą tego nie tylko cytowane wcześniej doniesienia dotyczące sportowców, ale także badania przeprowadzone u dzieci. Santuz i wsp. [37] wykonując u uczniów w wieku 7-15 lat z łagodną i umiarkowaną

astmą test obciążenia maksymalnym wysiłkiem stwierdzili, że pomimo występowania reakcji bronchospastycznej po zakończeniu próby, maksymalny pobór tlenu (VO<sub>2</sub>, max) był u nich podobny jak w grupie kontrolnej. Niezbędnym warunkiem zachowania pełnej sprawności jest oczywiście nieograniczenie aktywności fizycznej dziecka.

Niestety u wielu dorosłych astmatyków, rzadziej u dzieci, dochodzi do upośledzenia tolerancji wysiłku. Jest to następstwem ciężkiego przebiegu choroby z remodelingiem płuc i/lub nieuzasadnionego zmniejszenia aktywności fizycznej [4,38,39].

## Diagnostyka różnicowa duszności powysiłkowej

Dla potrzeb diagnostyki różnicowej astmy i innych przewlekłych schorzeń układu oddechowego, w tym zwłaszcza POChP, konieczne jest precyzyjne rozróżnienie pomiędzy powysiłkowym skurczem oskrzeli a upośledzeniem wydolności wysiłkowej, często potocznie określanym jako tzw. „duszność wysiłkowa”. Podstawowe znaczenie ma właściwe zebranie wywiadu chorobowego. PSO pojawia się zawsze po zakończeniu wysiłku, którego poziom jest bardzo często prawidłowy. Towarzyszy mu kaszel, świszczący oddech lub uczucie „ciasnoty klatki piersiowej”. Kardynalnym objawem „duszności wysiłkowej” jest natomiast uczucie znużenia i duszności zmuszające do przedwczesnego przerwania wysiłku, ustępujące zazwyczaj dość szybko, samoistnie po odpoczynku. Badanie przedmiotowe i podstawowe testy laboratoryjne, w tym spirometria i gazometria są zazwyczaj źródłem informacji uwiarygodniających którąś z przyjętych hipotez. Prawidłowe wyniki przemawiają na ogół przeciwko ograniczeniu wydolności wysiłkowej spowodowanej schorzeniem układu oddechowego, nie wystarczają jednak do pewnego rozpoznania PSO lub wykluczenia duszności o innym niż płuca punkcie wyjścia. Szczególnie trudna może być diagnostyka w przypadku współistnienia obu typów duszności. Pomocne jest wtedy wykonanie prób prowokacyjnych: z metacholiną oraz testu wysiłkowego według protokołu przyjętego zarówno dla rozpoznawania PSO, jak i oceny wydolności wysiłkowej [4,40,41] z analizą zarówno wartości FEV1 jak i wielkości maksymalnego obciążenia. Prawidłowy wynik tych testów może wskazywać nerwicę lub dysfunkcję strun głosowych jako przyczynę duszności. W przypadku istnienia przeciwwskazań do wykonania tych prób prowokacyjnych rozstrzyga całokształt obrazu chorobowego. Za tym, że pogłębiona diagnostyka jest często niezbędna przemawia m. in. doniesienie Lowhagena i wsp. [42], którzy badali 88 pacjentów zgłaszających wystę-

powanie po wysiłku „objawów oddechowych”. Na podstawie wyników próby wysiłkowej potwierdzili oni rozpoznanie PSO u 55% badanych. U pozostałych przyczyną przerwania wysiłku był ból lub uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej oraz zawroty głowy i mrowienia w mięśniach kończyn (prawdopodobnie wywołane hiperwentylacją).

Wysoka dla diagnozy astmy specyficzność testu wysiłkowego, przy jednocześnie dość niskiej jego czułości [43,44], wskazuje, że potwierdzenie z jego pomocą występowania PSO jest ważnym argumentem sugerującym rozpo-

znanie tej choroby, podczas gdy ujemny wynik próby w żadnej mierze jej nie wyklucza.

## Piśmiennictwo

1. Jones NL, Campbell EJM. Clinical exercise testing. Philadelphia: W. B. Saunders Co. 1982: 249.
2. Talmadge EK Jr, Tooze JA i wsp. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1171-1181.
3. Oga T, Nishimura K i wsp. Analysis of factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity status. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 544-549.
4. Truwit J. Pulmonary disorders and exercise. Clin Sports Med 2003; 22: 161-180.
5. Berkin KF, Walker G i wsp. Circulating adrenaline and noradrenaline concentration during exercise in patients with exercise induced asthma and normal subjects. Thorax 1988; 41: 295-299.
6. Andersen SD. Exercise induced asthma. The state of art. Chest 1985; 87 (Suppl.): 191.
7. Tan AR, Spector SL. Exercise induced asthma: diagnosis and management. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89: 226-236.
8. Eggleston PA, Rosenthal RR i wsp. Guidelines for the methodology of exercise challenge testing in asthmatics. Study Group on Exercise Challenge Bronchoprovocation Committee American Academy of Allergy. J Allergy Clin Immunol 1979; 64: 642-645.
9. American Thoracic Society. Guidelines for metacholine and exercise challenge testing 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000; 141: 309-329.
10. Ogston J, Butcher JD. A sport-specific protocol for diagnosing exercise-induced asthma in cross-country skiers. Clin J Sport Med 12: 291-295.
11. Karjalinen J. Exercise response in 404 young men with asthma: no evidence for late asthmatic reaction. Thorax 1991; 46: 100-104.
12. Thole RT, Sallis RE. Exercise-induced bronchospasm prevalence in collegiate cross-country runners Med Sci Sports Exerc 2001; 33: 1641-1646.
13. Sheppard D, Eschenbacher WL. Respiratory water loss as a stimulus to exercise-induced bronchoconstriction. J Allergy Clin Immunol 1984; 73: 640-642.
14. McFadden ER Jr. Exercise-induced airway obstruction. Clin Chest Med 1995; 16: 671-682.
15. Killian KJ, Summers E i wsp. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 935-940.
16. Mahler DA, Brent BW i wsp. Right ventricular performance and central circulatory hemodynamics during upright exercise in pa-

PSO pojawia się zawsze po zakończeniu wysiłku, którego poziom jest bardzo często prawidłowy. Towarzyszy mu kaszel, świszczący oddech lub uczucie „ciasnoty klatki piersiowej”.

- tients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 722-729.
17. Maltais F, Jobin J i wsp. Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1573-1580.
  18. Killian KJ. Is exercise tolerance limited by the heart or the lungs? *Am Rev Respir Dis* 2001; 24: 110-117.
  19. Bardago S, Agudo A i wsp. Prevalence of exercise induced narrowing in schoolchildren from a Mediterranean town. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1112-1115.
  20. Carlsen KH, Engh G i wsp. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med* 2000; 94: 750-755.
  21. Vichyanond P, Anuraklekha P i wsp. Exercise-induced asthma among Thai asthmatic children. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 (Suppl. 2): S579-585.
  22. Zainudin NM, Aziz BA i wsp. Exercise-induced bronchoconstriction among Malay schoolchildren. *Respirology* 2001; 6: 151-155.
  23. Koh YI, Choi IS. Seasonal difference in the occurrence of exercise-induced bronchospasm in asthmatics: dependence on humidity. *Respiration* 2002; 69: 38-45.
  24. Simone KL, Pekkanen J i wsp. Effects of air pollution on changes in lung function induced by exercise in children with chronic respiratory symptoms. *Occup Environ Med* 2002; 59: 129-134.
  25. Langdeau JB, Boulet LP. Is asthma over- or under-diagnosed in athletes? *Respir Med* 2003; 97: 109-114.
  26. Weiler JM, Ryan EJ i wsp. Asthma in United States olympic athletes who participated in the 1998 olympic winter games. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 267-271.
  27. Wilber RL, Rundell KW i wsp. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 732-737.
  28. Weiler JM, Layton T. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 722-6.
  29. Tomkowicz T, Mędrala W i wsp. (w przygotowaniu do druku)
  30. Anderson SD, Fitch K i wsp. Responses to bronchial challenge submitted for approval to use inhaled beta2-agonists before an event at the 2002 Winter Olympics. *Respir Med* 2003; 97: 109-114.
  31. Rundell KW, Spiering BA. Inspiratory stridor in elite athletes. *Chest* 2003; 123: 468-474.
  32. Bonsignore MR, Morici G i wsp. Airway inflammation in nonasthmatic amateur runners. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: L668-76.
  33. Salman GF, Mosier MC i wsp. Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2003; 18: 213-221.
  34. Bingisser RM, Joos L i wsp. Pulmonary rehabilitation in outpatients with asthma or chronic obstructive lung disease. A pilot study of a „modular” rehabilitation programme. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 407-411.
  35. Carlsen KH. Physical activity and respiratory tract diseases asthma and allergy. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; 120: 3305-3309.
  36. Meyer A, Wendt G i wsp. Ambulatory sports in asthma improves physical fitness and reduces asthma-induced hospital stay. *Pneumologie* 1997; 51: 845-849.
  37. Santuz P, Baraldi E i wsp. Exercise performance in children with asthma: is it different from that of healthy controls? *Eur Respir J* 1997; 10: 1254-1260.
  38. Mannix ET, Dresser KS i wsp. Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of patients with occupational asthma and reactive airways dysfunction syndrome. *J Investig Med* 1998; 46: 236-242.
  39. Lowhagen O, Arvidsson M i wsp. Exercise-induced respiratory symptoms are not always asthma. *Respir Med* 1999; 93: 734-738.
  40. Tan RA, Spector SL. Exercise induced asthma: diagnosis and management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 226-236.
  41. Ringsberg KC, Wetterqvist H i wsp. Physical capacity and dyspnea in patients with asthma-like symptoms but negative asthma tests. *Allergy* 1997; 52: 532-540.
  42. Lowhagen O, Arvidsson M i wsp. Exercise-induced respiratory symptoms are not always asthma. *Respir Med* 1999; 93: 734-738.
  43. Dor A, Liebhart J i wsp. Czułość i swoistość podstawowych objawów i wyników badań laboratoryjnych w różnicowaniu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol Alergol Pol* 1998; 66: 382-390.
  44. Eliasson AH, Phillips YY i wsp. Sensitivity and specificity of bronchial provocation testing. An evaluation of four techniques in exercise-induced bronchospasm. *Chest* 1992; 102: 347-355.