

Heikki Koskela, Antti Tikkakoski, Jussi Karjalainen, Mika Mäkelä ja Pekka Malmberg

Epäsuorat altistuskokeet astman diagnosoinnissa

Keuhkoputkien supistusherkkyyttä voidaan mitata epäsuorilla altistuskokeilla, mikäli astman perustutkimukset eivät varmista taudin määritystä. Astmadiagnosiin tähtäävässä rasisuskokeessa kannattaa käyttää juoksurasitusta, jolloin rasisusta lisätään nopeasti 1–3 minuutin aikana, minkä jälkeen lähes maksimaalista rasisusta ylläpidetään vielä 4–6 minuuttia. Kuivan ilman hyperpneassa hengitetään kuivaa ilmaa suurella keuhkotuuletuksella kuuden minuutin ajan. Mannitolikokeessa potilas hengittää mannitolijauhetta yksinkertaisella inhalaattorilla niin, että annos suurenee. Vaste kokeisiin arvioidaan uloshengityksen sekuntikapasiteetin (FEV₁) muutosten perusteella. Astman diagnosoinnissa epäsuorien altistuskokeiden herkkyys on pienehkö, 40–60 %, mutta tarkkuus hyvä, 90–100 %. Astman diagnosoinnin lisäksi epäsuorilla altistuskokeilla on monia muita käyttöaiheita. Keuhkosairauksien ja lastenallergologian yksiköissä tulisi olla käytössä ainakin yksi epäsuora altistuskoe.

Astman diagnostiikan perustutkimuksia ovat spirometria ja uloshengityksen huippuvirtauksen (PEF) kotiseuranta. Molempien tutkimusten herkkyys on kuitenkin pieni, sillä esimerkiksi PEF:n kotiseurannan herkkyys on 30–40 %, kun poikkeavan vasteen raja-arvona käytetään toistuvia yli 20 %:n vuorokausivaihteluja (1). Tämän vuoksi oireiden syy saattaa jäädä löytymättä huomattavalta osalta astmaa sairastavista. Tällöin voidaan harkita keuhkoputkien supistusherkkyyden mittausta. Siihen voidaan käyttää suoraan keuhkoputkien sileää lihasta supistavaa ainetta, kuten metakoliinia, tai ärsykettä, joka vaikuttaa epäsuorasti keuhkoputkien sileään lihakseen.

Käsitlemme tässä katsauksessa epäsuorista altistuksista rasisuskokeen, kuivan ilman hyperpnea -kokeen (eukapninen voluntaarinen hyperventilaatio, eucapnic voluntary hyperpnea, EVH) ja mannitolikokeen. Kaikissa näissä keuhkoputken supistumista laukaiseva ärsyke on todennäköisesti hengitysteiden limakalvon nestekerroksen väkevoityminen (**KUVA 1**). Rasisuskokeessa ja EVH:ssa tämä saadaan aikaan haihduttamalla vettä hengitysteistä. Niinpä keuhkotuuletuksen määrällä sekä hengittä-

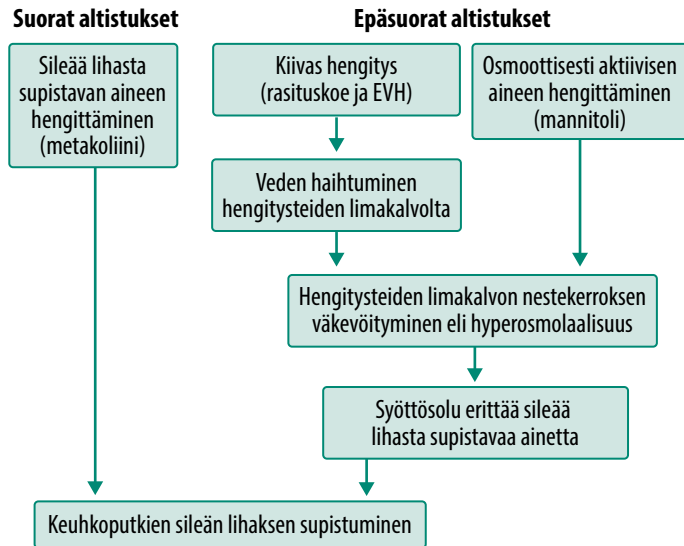
vän ilman kosteudella ja lämpötilalla on suuri merkitys vasteen synnyssä (2). Viime vuonna ilmestyi eurooppalainen suositus epäsuorista altistuksista (3).

Mikäli altistuskoe tehdään astman diagnosomiseksi, on muistettava tauottaa keuhkoputkiin vaikuttavat lääkkeet. Suositukset lääketaukojen kestosta ovat epäsuorien altistuskokeiden yhteydessä lähes samat kuin metakoliinialtistuksen (4). Lisäksi täytyy tauottaa antihistamiinit kolmeksi vuorokaudeksi. Epäsuoria altistuksia voidaan myös käyttää astman hallinnan arvioimiseksi, jolloin ne tehdään ilman lääketaukoja.

Rasisuskoe ja EVH poikkeavat kaikista muista altistuskokeista siinä, että niissä aiheutetaan keuhkoputkiin kerralla lähes maksimaalinen ärsytys. Siksi niiden turvallisuusvaatimukset ovat tiukemmat kuin muiden altistuskokeiden, joissa ärsykeannosta suurennetaan (**TAULUKKO 1**).

Rasisuskoe

Rasisuskokeen tärkein käyttöaihe ovat rasisukseen liittyvät hengityselinoireet (**TAULUKKO 2**). Suosituksissa tähdennetään, ettei rasisustastman diagnoosia voida asettaa pelkästään rasisukseen



KUVA 1. Altistuskokeiden jaottelu ja patofysiologia. EVH = kuivan ilman hyperpnea -koe.

liittyvien oireiden perusteella, vaan keuhkoputkien supistuminen tulee todentaa mittauksilla (3,5,6). Rasitus on luonnollinen ja potilaalle tuttu ärsyke, joka aiheuttaa oireita arkielämässä astman aktiivisuuden ja hallinnan sekä fyysisen aktiivisuuden mukaan (7). Rasitusko on epäsuorista altistuskokeista eniten käytetty. Sillä on mahdollista saada viitteitä myös muista oireiden syistä kuin astmasta, esimerkiksi toiminnallisista hengityshäiriöistä (8).

Rasituskokeen esivalmistelut. Ennen koekeseen tuloa tutkittavan tulee välttää kovaa rasitusta neljän tunnin ajan. Rasitus voi johtaa refraktoriseen ilmiöön, jonka seurauksena keuhkoputkien supistusreaktio pienenee (9).

Rasituskokeen tärkeimmät vasta-aiheet esitetään **TAULUKOSSA 1**. Jos aikuisella tai lapsella on epäillään oireiden tai muiden syiden vuoksi sydänvikaa tai -tautia, koe tehdään EKG-seurannassa. Tutkimusyksikössä on oltava valmius elvytykseen ja vaikean astmaohtauksen hoitoon.

Rasituskokeen suoritus. Juoksumatolla juokseminen on suositeltavin rasitusmuoto astmaa tutkittaessa. Lasten rasitusmuotona käytetään useimmiten ulkojuoksukoetta (10). Portaattain etenevä polkupyöraergometrikoe, jota käytetään esimerkiksi sepelvaltimotauhin diagnostiikassa, on astmatutkimuksena herk-

kyydeltään huono (11). Juostaessa saavutetaan suurempi keuhkotuuletus, mikä on ärsykkeen kannalta ratkaisevaa.

Rasitus tulisi aloittaa ilman alkuperästyttelyä, ja kuormitusta tulisi lisätä nopeasti 1–3 minuutin kuluessa lähes maksimaaliseksi. Rasitusta jatketaan lähes maksimaalisena vielä 4–6 minuutin ajan, jotta kokonaisrasitusajaksi tulee noin 6–8 minuuttia. Kuormituksen riittävyys

TAULUKKO 1. Epäsuorien altistuskokeiden vasta-aiheet.

Kaikki epäsuorat altistukset

- Tutkittavan kyvyttömyys tehdä luotettavia spirometriamittauksia
- Heikentynyt tuuletustilavuus perusvaiheessa (FEV₁ < 70 % viitearvosta tai < 1,5 l)
- Kohonnut verenpaine ei hallinnassa
- Äskettäin sairastettu sydäninfarkti tai aivohalvaus
- Aortta-aneurysma
- Äskettäin silmätoimenpide tai muu tila, jossa kallon sisäisen paineen kohoaminen saattaa olla haitallinen
- Raskaus

Edellisten lisäksi kuivan ilman hyperpneassa ja rasituskoeksessa

- Tutkittavan kyvyttömyys rasitustestiin tai hyperpneaan
- Happikylläisyys levossa < 95 %
- Oireinen sepelvaltimotauti
- Vakavat sydämen rytmihäiriöt (esimerkiksi eteisvärinä ei ole este)

TAULUKKO 2. Epäsuorien altistuskokeiden aiheet, kohderyhmät ja positiivisen vasteen raja-arvot.

Altistuskoe	Ensisijaiset käyttöaiheet	Kohderyhmä	Positiivisen vasteen raja-arvo
Rasituskoe	Rasitukseen liittyvät hengityselinoireet	Lapset: oskillometrialla seurattuna 3–6-vuotiaille, spirometrialla seurattuna noin seitsemän vuoden iästä alkaen Nuoret aikuiset	FEV ₁ -arvon pieneneminen ≥ 15 % (≥ 10 %:n pieneneminen, jos selkeät oireet)
Kuivan ilman hyperpnea -koe (EVH)	Rasitukseen liittyvät hengityselinoireet	Vähintään kymmenvuotiaat lapset Aikuiset Urheilijat Savusukeltajat Laitesukeltajat	FEV ₁ -arvon pieneneminen ≥ 10 %
Mannitoli	Astman diagnostiikka oiretyypistä riippumatta	Vähintään 18-vuotiaat aikuiset	FEV ₁ -arvon pieneneminen ≥ 15 % tyhjän kapselin jälkeiseen arvoon verrattuna tai ≥ 10 %:n pieneneminen verrattuna edelliseen mannitolianнокseen

¹ Lisätutkimuksia kaivataan FEV₁-arvon pienenemisen raja-arvon määrittelyyn astman diagnostiikassa eri potilasryhmissä.

riippuu keuhkotuuletuksesta. Hengityksen minuuttitilavuuden tulisi suurentua vähintään 60 %:iin maksimaalisesta tahdonalaisesta tuulettavuudesta (maximal voluntary ventilation, MVV). Minuuttitilavuuden seuraaminen on käytännössä harvoin mahdollista, joten yleensä seurataan sydämen syketaajuutta, jonka pitäisi olla rasituskokeen viimeisten 4–6 minuutin aikana yli 85 % iänmukaisesta maksimaalisesta sykkeestä (3,5,6). Maksimaalinen syketaajuus voidaan laskea kaavasta $208 - 0,7 \times \text{ikä}$ (12).

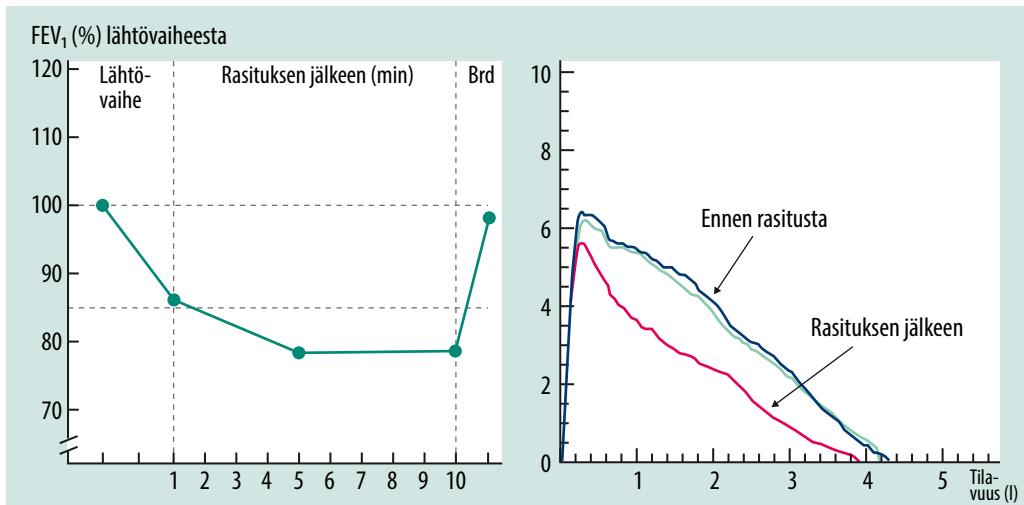
Optimaaliset koeolosuhteet edellyttävät, että sisäänhengitysilmä on kuivaa (< 10 H₂Omg/l) (9). Tämä toteutuu tyydyttävästi, kun suhteellinen kosteus on alle 50 % ja lämpötila alle 25 °C (3,5,6). Nenäsulkimen käyttö on suositeltavaa. Sillä estetään nenähengityksen sisäänhengitysilmäa kostuttava vaikutus. Olosuhteet tulee kirjata testitietoihin. Tarvittaessa rasituskoe voidaan tehdä siten, että tutkittava hengittää maskin kautta kuivaa synteettistä ilmaa tai kylmäilmalaitteesta tuotettua pakkasilmaa (13). Ulkojuoksukokeen yhteydessä olosuhteiden vakiointiin ei ole mahdollisuuksia. Positiivisten testitulosten määrä riippuu merkittävästi ulkoilman lämpötilasta (14).

Keuhkojen toiminnan mittaukset ja rasituskokeen tuloksen tulkinta. Astman aiheuttama keuhkoputkien supistuminen ilmaantuu tyypillisesti 4–10 minuuttia rasituksen jälkeen, mutta pienillä lapsilla yleensä nopeammin

(**KUVA 2**) (14,15). Se korjautuu spontaanisti 30 minuutin kuluessa. Supistuminen todetaan spirometrialla mittaamalla uloshengityksen sekuntikapasiteetti (FEV₁) ennen rasitusta, heti rasituksen jälkeen sekä kolmen, kuuden, kymmenen, 15 ja 30 minuutin kuluttua rasituksen päättymisestä tai kunnes spontaani supistumisen laukeaminen havaitaan (3,5). Jokaisessa vaiheessa rekisteröidään vähintään kaksi toistettavaa FEV₁-arvoa, joista paras valitaan tulokseksi. Mikäli potilaalle tulee oireita tai mikäli koe on positiivinen, annetaan aikuisille ja vähintään kymmenvuotiaille lapsille inhaloitavaa salbutamoliala 0,4 mg. Alle kymmenvuotiaiden annos on 0,3 mg. Spirometria uusitaan 10–15 minuutin kuluttua.

FEV₁-mittaukset voidaan tehdä laadukkaalla ja säännöllisesti tarkastetulla mikrospirometrialla. Virtaustilavuusspirometrilla pystytään kuitenkin paremmin varmistumaan oikeasta puhallustekniikasta, joten sitä suositellaan erityisesti lapsille. Varsinkin välittömästi rasituksen jälkeen puhallukset saattavat teknisesti vaihdella hengästymisen vuoksi. PEF-mittauksiin perustuvaa seuranta rasituskokeen yhteydessä ei enää suositella.

Poikkeavaksi vasteeksi katsotaan FEV₁:n pieneneminen rasituksen jälkeen vähintään 10 %:lla lähtöarvoon verrattuna. Tämä raja-arvo perustuu terveen väestön tulosten vaihteluun. Mikäli yli 10 %:n pienenemiseen liittyy



KUVA 2. Kolmetoistavuotiaan pojan ulkojuoksukokeen tulos. Rasituksen jälkeen ilmaantui hengenahdistusta, yskää ja hengityksen pihinä. Spirometriamittauksissa todettiin astman kannalta diagnostinen FEV₁-arvon pieneminen (–22 %), joka korjautui salbutamoli-inhalaatiolla. Brd = bronkodilataatiovaihe

oireita, sitä on käytetty esimerkiksi urheilijoiden lääkitystarpeen perusteena (16). Astman osalta tarkempaan raja-arvona pidetään vähintään 15 %:n muutosta (2,3,13). Tämän löydöksen esiintyvyys astmaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla oli meta-analyysin perusteella keskimäärin 46 % ja sairauden vaikeuden mukaan 29–81 % (7).

Muissa sairauksissa näin suurta rasitusvastetta ei esiinny, joten löydöksen tarkkuus on lähes 100 % (17). Rasituksen aiheuttaman ahtautumisen vaikeus luokitellaan FEV₁-muutoksen mukaan: $\geq 10 - < 25$ %:n muutos tarkoittaa lievää, $\geq 25 - < 50$ %:n muutos kohtalaisen vaikeaa ja ≥ 50 %:n muutos vaikeaa ahtautumista (5). Missään altistuskokeessa ei tule diagnosoida astmaa vertaamalla avaavan lääkkeen jälkeisiä FEV₁-arvoja altistuskokeen jälkeisiin FEV₁-arvoihin.

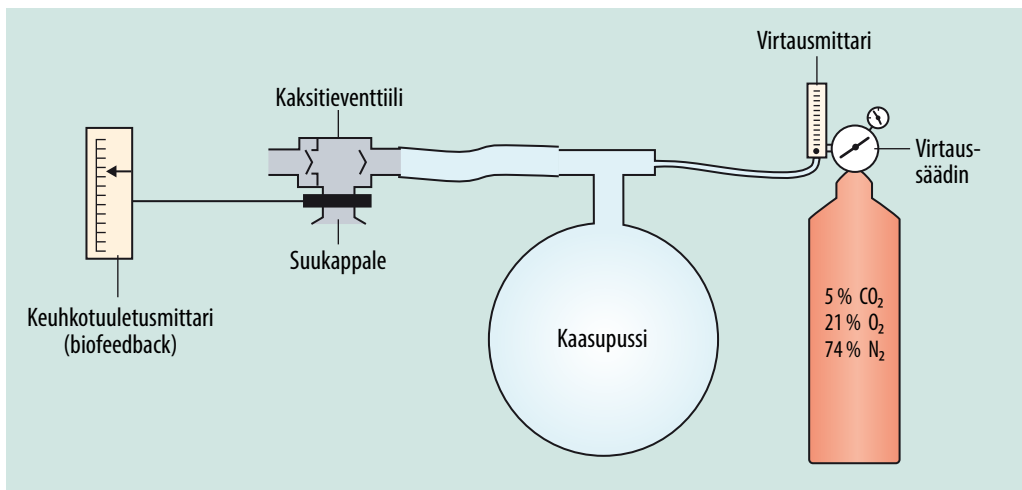
Koska 3–6-vuotiaiden lasten spirometriamittaukset eivät onnistu luotettavasti, heitä tutkittaessa käytetään juoksukokeen yhteydessä oskillometriä. Hengityselimistön vastuksen (resistanssi, Rrs5) lisääntyminen juoksun jälkeen vähintään 40 %:lla voidaan tulkita positiiviseksi löydökseksi, ja jos muutos on 35–39 %, löydös viittaa rasituksen aiheuttamaan ahtautumiseen (15,16). Bronkodilataatiokokeen tekemistä kokeen päätteeksi kaikille lapsille suositellaan.

Kokeen luotettavuus edellyttää kokenutta mittaajaa ja kriittistä suhtautumista mittausten laatuun.

Hiilidioksidivakioitu kuivan ilman tehohengitys

Hiilidioksidivakioitun kuivan ilman tehohengityksen (EVH) kehittivät Yhdysvalloissa armeija ja Johns Hopkinsin yliopiston tutkijat osoittamaan rasitukseen liittyvää astmaa (18). Tavoitteena oli kehittää menetelmä, jossa hengityksen minuuttitilavuus ja hengitetyn ilman olosuhteet olisivat vakioitavissa ja laitteisto yksinkertaisempi kuin vähälle käytölle jääneessä kylmän ilman hyperventilaatiotestissä. Toisin kuin rasituskokeen, EVH:n luotettavuuteen eivät vaikuta ulkoiset olosuhteet tai tutkittavien kuntotekijät (19,20).

EVH:ssa tutkittava hengittää suurella keuhkotuuletuksella kuivaa ilmaa, johon on lisätty 4,9 % hiilidioksidia. Se estää tavanomaisten hyperventilaation aiheuttaman hypokapnian ja siihen liittyvien oireiden ilmaantumisen. Hyperpnea haihduttaa vettä hengitysteiden limakalvolta (KUVA 1). Merkittävimmät tekijät reaktion voimakkuudessa ovatkin keuhkotuuletuksen määrä ja hengitetyn ilman vesipitoisuus (21,22). EVH:ta voidaan käyttää useiden



KUVA 3. EVH-laitteiston osat (6). Keuhkotuuletusmittari on harkinnanvarainen.

eri potilasryhmien rasitusoireiden tutkimiseen (**TAULUKKO 2**). Se on osoittautunut hyödylliseksi muun muassa oireisille potilaille, urheilijoille, laitesukellusta harrastaville sekä savusukeltajille (23–25). EVH vaatii hyvää yhteistyökykyä. Lasten tutkiminen sillä onnistuu tyydyttävästi 10–12 vuoden iästä alkaen (26).

EVH:n suoritus. EVH:ssä annetaan yksittäinen voimakas ärsyke, ja se aiheuttaa fyysistä kuormittumista, joten sen vasta-aiheet ovat samat kuin rasitustestissä (**TAULUKKO 1**). EKG:n rekisteröinti on sydänsairaiden ja yli 50-vuotiaiden osalta suositeltavaa. Testi toteutetaan yleensä erillisistä osista rakennetulla laitteistolla (**KUVA 3**), mutta saatavalla on myös kaupallinen laitteisto (27). Tavoitteena on ylläpitää hengityksen minuuttitulavuutta (1/min), joka voidaan laskea kertomalla altistusta edeltävä FEV₁-arvo 30:llä (21,22). Vähimmäistavoitteena pidetään tulosta 21 x FEV₁. Nämä tavoitteet vastaavat 85 %:a ja 60 %:a maksimaalisesta minuuttitulavuudesta. Jos tutkittava ei pääse tavoitetilavuuteen, tutkimuksen herkkyys huononee (21). Hyperpnea kestää kuusi minuuttia.

Keuhkojen toiminnan mittaukset ja EVH:n tuloksen tulkinta. Spirometriaa suositetaan tehtäväksi ennen koetta, heti hyperpnean jälkeen sekä kolmen, kuuden, kymmenen, 15 ja 30 minuutin kuluttua hyperpnean päättymisestä tai kunnes spontaani ahtautumisen laukeaminen havaitaan. Jokaisessa vaiheessa re-

kisteröidään vähintään kaksi toistettavaa FEV₁-arvoa, joista paras valitaan tulokseksi. Tuloksia verrataan lähtötilanteeseen. Poikkeavaksi vasteeksi katsotaan FEV₁:n pieneneminen vähintään 10 %:lla, jolloin kokeen herkkyys astman diagnosoinnissa on noin 60 % ja tarkkuus 90 % (23).

Lisätutkimuksia tarvitaan, jotta FEV₁:n pienenemisen raja-arvot astman diagnosoimiseksi eri potilasryhmissä voitaisiin määrittellä. Pelkästään heti hyperpnean jälkeen havaittava pieneneminen selittyy yleensä puhallusteknisillä syillä, kuten hengityslihasten väsymyksellä. Mikäli potilas saa oireita tai mikäli koe on positiivinen, annetaan salbutamolia 0,2 mg x 2 ja uusitaan spirometria 10–15 minuutin kuluttua.

Rasituskokeen ja EVH:n herkkyydestä astman diagnostiikassa ei ole laadukkaita vertailevia tutkimuksia. Julkaistuissa tutkimuksissa herkkyys ja tarkkuus vaihtelevat voimakkaasti. EVH:ssa pystytään kuitenkin mittaamaan riittävä keuhkotuuletus ja vakioimaan olosuhteet. Siksi EVH on kohtalaisen varmasti herkempi tutkimus kuin varsinkin kosteassa tai lämpimässä tehty rasituskoe (28). Hyvin standardoituna EVH on toistettava (29).

Mannitolikoe

Mannitoli on sokerialkoholi, joka hengitettynä väkevöittää hengitysteiden limakalvojen

Ydinasiat

- ▶ Keuhkoputkien supistusherkkyyttä voidaan mitata epäsuorilla altistuskokeilla, jos astman perustutkimukset eivät varmista diagnoosia.
- ▶ Epäsuorat altistuskokeet aiheuttavat keuhkoputkien limakalvon väkevöitymisen, mikä laukaisee astmaa sairastavien potilaiden keuhkoputkien supistumisen.
- ▶ Tavallisimmat epäsuorat altistuskokeet ovat rasiuskoe, hiilidioksidivakioitu kuivan ilman tehohengitys ja mannitolikoe.
- ▶ Astman diagnosoinnissa epäsuorien altistuskokeiden herkkyys on 40–60 % ja tarkkuus 90–100 %.

nestekerrosta. Tämän katsotaan aiheuttavan syöttösolujen degranulaation ja keuhkoputkia supistavien aineiden, kuten prostaglandiini D₂:n, vapautumisen (KUVA 1) (30). Mannitolikokeesta on huomattavasti tutkimustietoa, ja se on Euroopan ja Yhdysvaltojen lääkeviranomaisten hyväksymä (3). Sitä voidaan käyttää astman diagnosointiin oireityypistä riippumatta (TAULUKKO 2). Sitä ei ole toistaiseksi hyväksytty käytettäväksi alle 18-vuotiailla. Astmadiagnostiikan lisäksi mannitolikoetta voidaan käyttää poikkeavan yskäherkkyyden tutkimiseen, astman seulontatutkimuksiin, astman tulehdusta lievittävän lääkehoidon tehon arviointiin ja pelastustyöntekijöiden rasitusastmareaktion riskin arviointiin (3,31,32).

Mannitolikokeen tekemiseen on kaupallisesti saatavilla pakkaus, jossa mannitolijauhe on pakattu kapseleihin. Jauhe otetaan pakkaukseen kuuluvalla yksinkertaisella, kertakäyttöisellä inhalaattorilla. Kokeen aluksi suoritetaan kolme spirometriapuhallusta. Kapseliin tehdään kaksi reikää inhalaattorin avulla. Sen jälkeen potilas hengittää tyhjän kapselin sisällön syvällä sisäänhengityksellä, jota seuraa viiden sekunnin hengityksen pidätys. Nenäsuljinta voidaan haluttaessa käyttää. Minuutin kuluttua sisäänhengityksen lopusta suoritetaan kaksi spirometriapuhallusta ja niistä parempi FEV₁-

arvo valitaan vertailuarvoksi, johon mannitolikokeen jälkeisiä arvoja verrataan.

Seuraava annos annetaan heti spirometriapuhallusten jälkeen. Samaan tapaan tehdään seuraavat portaat: 5 mg:n, 10 mg:n, 20 mg:n, 40 mg:n, 2 x 40 mg:n sekä kolmesti 4 x 40 mg:n kapselit. Kun annos on yhtä kapselia suurempi, minuutin viive lasketaan viimeisen kapselin hengittämisestä. Koe keskeytetään, mikäli FEV₁-arvo on yli 15 % pienempi kuin vertailuarvo tai mikäli FEV₁-muutos edelliseen annokseen verrattuna on yli 10 %. Jos potilaalle tulee oireita tai koe on positiivinen, annetaan salbutamolია 0,2 mg x 2 ja uusitaan spirometria 10–15 minuutin kuluttua (3). Mannitolin tavalinen haittavaikutus on yskä.

Mannitolikokeen tuloksen tulkinta.

Poikkeavan vasteen raja-arvoina pidetään FEV₁-arvon pienenemistä vähintään 15 %:lla tai vähintään 10 %:lla verrattuna edelliseen mannitoliannokseen, riippumatta mannitoliannoksesta, jolla vaste saavutetaan. Positiivisen testituloksen herkkyys astman diagnosoinnissa on 40–59 % ja tarkkuus 78–100 % (3). Keuhkoputkien supistusherkkyyys arvioidaan yleensä kumulatiivisena mannitoliannoksena, joka sai aikaan FEV₁-arvon 15 %:n pienenemisen (PD₁₅). Se lasketaan lineaarisella interpolaatiolla annos-vastekäyrästä. Mitä pienempi tämä annos on, sitä voimakkaampi on supistusherkkyyys. Toinen vaihtoehto on vasteen ja annoksen kulmakerroin, joka lasketaan jakamalla viimeisen mannitoliannoksen aikaansaa- ma prosenttinen FEV₁-muutos kumulatiivisella mannitoliannoksella. Suuri arvo viittaa voimakkaaseen supistusherkkyyteen.

Lopuksi

Keuhkoputkien epäsuoran supistusherkkyyden mittausta lienee nykyisin tarkin tapa diagnosoida astma, eikä uusia, parempia testejä ole näköpiirissä (33). Epäsuorien altistuskokeiden herkkyys on pienekkö, 40–60 %, mutta tarkkuus hyvä, 90–100 % eli parempi kuin suorien kokeiden, kuten metakoliinikokeen. Siksi epäsuoria altistuskokeita käytetään yleensä astman taudinmäärityksen varmistamiseen tilanteessa, jossa taudin todennäköisyys on kohtalainen tai

suuri. Niitä ei voi käyttää astmaa pois sulkevana kokeina.

Astman diagnostiikan lisäksi epäsuorilla altistuskokeilla on muitakin käyttöaiheita. Astman monimuotoisuuden vuoksi yksittäisen potilaan taipumus reagoida keuhkoputkien altistuskokeisiin vaihtelee. Suoran testin negatiivinen tulos ei sulje pois positiivisen koetuloksen mahdollisuutta epäsuorassa testissä,

eikä päinvastoin. Niinpä suosittelemme, että lastenallergologian ja keuhkosairauksien erikoissairaanhoidon yksiköissä olisi käytössä ainakin yksi suora ja yksi epäsuora altistuskoe. Olisi toivottavaa, että astman Käypä hoito -suosituksessa ja Kelan erityiskorvattavuuteen oikeuttavissa kriteereissä huomioitaisiin jatkossa rasisuskokeen lisäksi EVH ja mannitolitestit. ■

HEIKKI KOSKELA, tutkimusjohtaja, ma. ylilääkäri

Itä-Suomen yliopisto, kliinisen lääketieteen laitos, keuhkosairauksien vastuualue
KYS, medisiininen keskus, keuhkosairauksien klinikka

ANTTI TIKKAKOSKI, LT, erikoislääkäri

Tays, alueellinen kuvantamiskeskus, kliinisen fysiologian ja isotooppiäläketieteen yksikkö

JUSSI KARJALAINEN, dosentti, ylilääkäri

Tays allergiakeskus

MIKA MÄKELÄ, professori, vastaava ylilääkäri

Hyks, iho- ja allergiasairaala
Helsingin yliopisto

PEKKA MALMBERG, dosentti, osastonylilääkäri

Hyks, iho- ja allergiasairaala, kliinisen fysiologian yksikkö

SIDONNAISUUDET

Heikki Koskela: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Boehringer-Ingelheim, AstraZeneca), luento-/asiantuntijapalkkio (Boehringer-Ingelheim), muut sidonnaisuudet (Osakeomistus Orion Oyj)

Antti Tikkakoski: Apuraha (Orion), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Boehringer Ingelheim), luento-/asiantuntijapalkkio (Mundipharma, Chiesi, Orion, Boehringer Ingelheim)

Jussi Karjalainen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Roche, Teva), luento-/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Mundipharma, Novartis, Orion Pharma, Teva), muut sidonnaisuudet (Novartis (Kliininen lääketutkimus))

Mika Mäkelä: Luento-/asiantuntijapalkkio (GSK, Orion Pharma, AstraZeneca, ALK)

Pekka Malmberg: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Orion), luento-/asiantuntijapalkkio (Orion, Chiesi, Labquality)

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJAT

Heidi Avellan-Hietanen, Tuuli Heinikari ja Tiina Mattila

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

SUMMARY

Indirect airway challenges in the diagnostics of asthma

Indirect challenges can be used to diagnose asthma. In the exercise challenge the work load is rapidly elevated and maintained at a near-exhaustive level for further 4 to 6 minutes. In the dry air challenge the subjects breathe dry air at high ventilation level for 6 minutes. In the mannitol challenge the subjects inhale mannitol powder in increasing doses. The responses are measured with a spirometer. The sensitivity of these tests is 40 to 60% and specificity 90 to 100%. They have also other applications. At least one indirect challenge should be applicable in respiratory medicine and pediatric allergology units.

KIRJALLISUUTTA

1. Künzli N, Stutz EZ, Perruchoud AP, ym. Peak flow variability in the SAPALDIA study and its validity in screening for asthma-related conditions. The SPALDIA team. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:427–34.
2. Anderson SD. Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:660–5.
3. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, ym. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J* 2018;52.
4. Malmberg P, Karjalainen J, Tikkaoski A, ym. Keuhkoputkien supistusherkkyyden mittaus metakoliinialtistuksella. Suomen Kliinisen Fysiologian yhdistyksen ja Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen ja Suomen Lastenlääkäriyhdistyksen Allergologia-yhdistyksen suositus. *Suom Lääkäril* 2018; 73:1511–3.
5. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, ym. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016–27.
6. Malmberg P, Sovijärvi A. Keuhkoputkien epäspesifiset altistuskokeet. Kirjassa: Sovijärvi A, Hartiala J, Knuuti J, ym, toim. Kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen perusteet 2018, s. 86–93.
7. de Aguiar KB, Anzolin M, Zhang L. Global prevalence of exercise-induced bronchoconstriction in childhood: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2018;53:412–25.
8. Depiazzi J, Everard ML. Dysfunctional breathing and reaching one's physiological limit as causes of exercise-induced dyspnoea. *Breathe (Sheff)* 2016;12:120–9.
9. Edmunds AT, Tooley M, Godfrey S. The refractory period after exercise-induced asthma: its duration and relation to the severity of exercise. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:247–54.
10. Haby MM, Peat JK, Mellis CM, ym. An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability. *Eur Respir J* 1995;8:729–36.
11. Eliasson AH, Phillips YY, Rajagopal KR, ym. Sensitivity and specificity of bronchial provocation testing. An evaluation of four techniques in exercise-induced bronchospasm. *Chest* 1992;102:347–55.
12. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:153–6.
13. Carlsen KH, Engh G, Mørk M, ym. Cold air inhalation and exercise-induced bronchoconstriction in relationship to methacholine bronchial responsiveness: different patterns in asthmatic children and children with other chronic lung diseases. *Respir Med* 1998;92:308–15.
14. Malmberg LP, Mäkelä MJ, Mattila PS, ym. Exercise-induced changes in respiratory impedance in young wheezy children and nonatopic controls. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:538–44.
15. Vilozni D, Szeinberg A, Barak A, ym. The relation between age and time to maximal bronchoconstriction following exercise in children. *Respir Med* 2009;103: 1456–60.
16. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, ym. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. *Allergy* 2008;63:492–505.
17. Avital A, Springer C, Bar-Yishay E, ym. Adenosine, methacholine, and exercise challenges in children with asthma or paediatric chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50:511–6.
18. Phillips YY, Jaeger JJ, Laube BL, ym. Eucapnic voluntary hyperventilation of compressed gas mixture. A simple system for bronchial challenge by respiratory heat loss. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:31–5.
19. Goldberg S, Schwartz S, Izbicki G, ym. Sensitivity of exercise testing for asthma in adolescents is halved in the summer. *Chest* 2005;128:2408–11.
20. Park H, Jung J, Cho S, ym. What makes a difference in exercise-induced bronchoconstriction: an 8 year retrospective analysis. *PLoS One* 2014;9:e87155.
21. Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM, ym. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique: development of a standardized dosing schedule in asthmatics. *Chest* 1996;109:1520–4.
22. Spiering BA, Judelson DA, Rundell KW. An evaluation of standardizing target ventilation for eucapnic voluntary hyperventilation using FEV1. *J Asthma* 2004;41: 745–9.
23. Hurwitz KM, Argyros GJ, Roach JM, ym. Interpretation of eucapnic voluntary hyperventilation in the diagnosis of asthma. *Chest* 1995;108:1240–5.
24. Mannix ET, Manfredi F, Farber MO. A comparison of two challenge tests for identifying exercise-induced bronchospasm in figure skaters. *Chest* 1999;115:649–53.
25. Mannix ET, Roberts M, Fagin DP, ym. The prevalence of airways hyperresponsiveness in members of an exercise training facility. *J Asthma* 2003;40:349–55.
26. Burman J, Lukkarinen H, Elenius V, ym. Eucapnic voluntary hyperventilation test in children. *Clin Physiol Funct Imaging* 2018;38:718–20.
27. Hull JH, Ansley L, Price OJ, ym. Eucapnic voluntary hyperpnea: gold standard for diagnosing exercise-induced bronchoconstriction in athletes? *Sports Med* 2016; 46:1083–93.
28. Rundell KW, Anderson SD, Spiering BA, ym. Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. *Chest* 2004;125:909–15.
29. Stadelmann K, Stensrud T, Carlsen K. Respiratory symptoms and bronchial responsiveness in competitive swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:375–81.
30. Brannan JD, Gulliksson M, Anderson SD, ym. Inhibition of mast cell PGD2 release protects against mannitol-induced airway narrowing. *Eur Respir J* 2006;27:944–50.
31. Koskela HO, Lake C, Wong K, ym. Cough sensitivity to mannitol inhalation challenge identifies subjects with chronic cough. *Eur Respir J* 2018;51:1800294.
32. Seccombe LM, Buddle L, Brannan JD, ym. Exercise-induced bronchoconstriction with firefighting contained breathing apparatus. *Med Sci Sports Exerc* 2018;50: 327–33.
33. Goldstein MF, Veza BA, Dunskey EH, ym. Comparisons of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV(1) responses, and methacholine inhalation challenges in the evaluation of suspected asthma. *Chest* 2001;119:1001–10.