



Doctoral Thesis

Asthma and exercise - mechanisms of short- and long-term effects

Author(s):

Eichenberger, Philipp Andreas

Publication Date:

2016

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010736562> →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH NO. 23674

**ASTHMA AND EXERCISE -
MECHANISMS OF SHORT- AND LONG-TERM EFFECTS**

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

PHILIPP ANDREAS EICHENBERGER

MSc HMS, ETH Zurich

born on 21.11.1982

citizen of Beinwil am See AG

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Christina M. Spengler Walder, examiner

Prof. Dr. David P. Wolfer, co-examiner

2016

1. Summary

Asthma is a complex multi-factorial disease of the airways including airway narrowing (bronchoconstriction) in response to a variety of stimuli (termed bronchial hyperresponsiveness), chronic airway inflammation, decreased pulmonary function and, in more severe cases, also structural changes of the airways (airway remodeling). Although there is unequivocal agreement that physical exercise training is beneficial in patients with asthma due to improvements in cardio-pulmonary fitness and quality of life (QoL), it is unclear whether these improvements are also related to changes in asthma-specific pathophysiological aspects like bronchial hyperresponsiveness. Thus, in the first study, a systematic review of forty controlled studies, including a meta-analysis of twenty-three randomized controlled trials was performed, providing evidence that improvements in cardio-pulmonary fitness and QoL are partly associated with reductions in bronchial hyperresponsiveness and increases in lung function. These studies also suggest, although less consistently, positive effects of exercise training on airway inflammation and the need for asthma medication.

Potential mechanisms for asthma-inherent improvements with exercise-training are not well established. Besides the potential of muscular work during whole-body exercise, known to reduce systemic inflammation, also contributing to a decrease in local airway inflammation, the repetitive mechanical stretch applied to the airways with elevated ventilation during exercise is suggested to lower bronchial hyperresponsiveness. Therefore, the aims of the second and third study were to test, whether i) repetitive airway stretch via intense, volitional normocapnic hyperpnea (HYP), normally a potent means to elicit bronchoconstriction in asthmatics when using cold and dry air, can safely be performed when using warm and humid air, and ii) whether HYP-training over a period of 2.5 months leads to positive effects on bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in mild-moderate, well-controlled asthmatics. For the second study, mild-moderate asthmatics and a matched group of healthy subjects performed one session of intermittent (6x5min with 6min breaks) and one session of continuous (30min) HYP consisting of intense breathing (~60% of maximal voluntary ventilation) with airway resistance and lung function measured before, during and after HYP.

Results suggest that HYP can be safely performed by asthmatics if applied under above conditions using partial rebreathing of expired air. The observed changes in airway resistance and lung function were similar to healthy controls, small in magnitude and quickly resolved. For the third study, a group of mild-moderate asthmatics performed forty sessions of HYP (HYP-training) within 2.5 months with measurements of bronchial hyperresponsiveness (mannitol

challenge) and airway inflammation (exhaled nitric oxide) before and after the training period. This period of HYP-training resulted in decreased bronchial hyperresponsiveness with larger changes in subjects with greater bronchial hyperresponsiveness at the start, and it also led to a reduction in airway inflammation. Thus, this type of training can not only be safely performed by asthmatics but should further be explored regarding the potential for reduction in medication and for its use by more severe patients.

Given the above mentioned beneficial effects of exercise training in asthma, it might be surprising that many asthmatics still fail to undertake sufficient exercise. One cause might be fear of inducing asthma symptoms by exercise since acute exercise *per se* can lead to so called exercise-induced bronchoconstriction (EIB). A potential strategy to attenuate EIB is pre-exercise warm-up by some kind of whole-body exercise. However, also this can induce EIB and potentially limit effective exercise participation in the long run. Warm-up induced EIB could be prevented by HYP warm-up. The aim of the last study was therefore to test whether HYP might be a potential alternative to whole-body warm-up and whether it would be equally effective without inducing bronchoconstriction itself. For this purpose, asthmatics with mild EIB performed five identical EIB-provoking exercise challenges which were preceded by no warm-up, sham warm-up or by 10min HYP at three different intensities. Pulmonary function was measured at baseline, after HYP as well as after the exercise challenge. HYP warm-up that did not induce EIB by itself significantly attenuated EIB after the exercise challenge and improved its recovery to a similar extent as previously reported for whole-body warm-up.

In conclusion, exercise training as part of an active lifestyle should be recommended for asthma management as an adjunct to proper medication. Repetitive airway stretch occurring also with whole-body exercises might be an important mechanism of exercise-mediated benefits on bronchial hyperresponsiveness and possibly also on airway inflammation, and might thus be a strategy to more specifically attenuate EIB. Whether a combination of volitional respiratory and whole-body exercise training will increase the effects on the airways compared to the effects of each exercise modality alone needs further investigation.

2. Zusammenfassung

Asthma ist eine komplexe, multifaktorielle Erkrankung der Atemwege. Kennzeichnend für Asthma sind unter anderem eine verstärkte Atemwegsverengung aufgrund verschiedener Reize (bronchiale Hyperreaktivität), eine chronische Entzündung der Atemwege, eine beeinträchtigte Lungenfunktion aufgrund einer Atemwegsverengung (Bronchokonstriktion) sowie, in schwereren Fällen, auch eine strukturelle Veränderung der Atemwege. Patienten mit Asthma profitieren von regelmässiger körperlicher Aktivität, z.B. Ausdauertraining, durch Verbesserungen ihrer körperlichen Fitness und Lebensqualität. Ob diese positiven Effekte jedoch durch eine Verbesserung der genannten krankheitsspezifischen Veränderungen, z.B. der bronchialen Hyperreaktivität oder der Lungenfunktion, erklärt werden können, wurde bislang nicht systematisch untersucht. Daher wurde als erste Studie eine systematische Literaturübersicht über vierzig kontrollierte Studien durchgeführt, wobei von dreiundzwanzig randomisierten, kontrollierten Studien eine Meta-Analyse durchgeführt wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass die Verbesserungen der körperlichen Fitness und Lebensqualität teilweise mit den positiven Veränderungen der bronchialen Hyperreaktivität und der Lungenfunktion in Zusammenhang stehen. Die Studien weisen auch auf einen Rückgang der Atemwegsentzündung und des Medikamentenbedarfs hin, auch wenn hier die Datenlage weniger einheitlich ist.

Die Mechanismen, durch welche körperliche Aktivität zu diesen asthma-spezifischen Veränderungen führt, ist allerdings noch nicht geklärt. Neben einem systemischen Effekt, welcher durch die Muskelarbeit während körperlichen Trainings zu einer Reduktion der lokalen Entzündung führen könnte, könnte die Abschwächung der bronchialen Hyperreaktivität durch körperliches Training von der wiederholten Dehnung der Atemwege während der erhöhten Atmung im Training resultieren. In der zweiten Studie wurde deshalb untersucht, ob intensives Atmen und die daraus resultierende wiederholte Dehnung der Atemwege mittels willkürlicher, normokapnischer Hyperpnoe (HYP), mit kalter, trockener Luft zur Provokation einer Bronchokonstriktion genutzt – mit warmer, feuchter Luft sicher und ohne Bronchokonstriktion durchgeführt werden kann. Zu diesem Zweck führten Patienten mit mildem bis moderatem Asthma, sowie vergleichbare, gesunde Kontrollpersonen eine intermittierende HYP-Einheit (6x5min mit je 6min Pause) und eine kontinuierliche HYP-Einheit (30min), mit intensivem Atmen bei ca. 60% des Atemgrenzwertes durch. Vor, während und nach den Einheiten wurden Atemwegswiderstand und Lungenfunktion gemessen. Es zeigte sich, dass HYP mit warmer, feuchter Luft durch Asthmatiker sicher und ohne Provokation einer Bronchokonstriktion durchgeführt werden kann. Die minimalen Veränderungen des Atemwegswiderstandes und der

Lungenfunktion während und nach HYP unterschieden sich nicht zwischen Asthmatikern und gesunden Kontrollpersonen und sie waren sehr rasch normalisiert.

Darauf aufbauend absolvierte eine weitere Gruppe von Patienten mit mildem bis moderatem Asthma während 2.5 Monaten ein HYP-Training. In dieser dritten Studie wurde vor und nach den insgesamt vierzig HYP-Einheiten die bronchiale Hyperreaktivität mittels eines Mannitol-Inhalationstests und die Atemwegsentszündung mittels ausgeatmeten Stickstoffmonoxids, gemessen. Nach HYP-Training zeigte sich eine reduzierte bronchiale Hyperreaktivität und Atemwegsentszündung, wobei sich die Personen mit grösserer bronchialer Hyperreaktivität vor Trainings-Start mehr verbesserten. Ob dieses Training auch zu einer Reduktion des Bedarfs an Asthma-Medikamenten führen und allenfalls auch von Patienten mit schwerem Asthma durchgeführt werden könnte, sollte weiter untersucht werden.

Aufgrund der oben genannten, positiven Wirkungen von körperlichem Training auf das Asthma, erstaunt es, dass viele Patienten mit Asthma zu wenig körperlich aktiv sind. Ein Grund dafür könnte die Angst vor Asthma-Symptomen während des Sportes sein (belastungsinduziertes Asthma oder *exercise-induced bronchoconstriction*, EIB). EIB hängt im Wesentlichen mit der Menge und der Trockenheit der eingeatmeten Luft zusammen und wirkt sich folglich vor allem nach einer intensiven Trainingseinheit aus. Eine der nicht-medikamentösen Strategien zur Abschwächung von EIB ist körperliches Aufwärmen vor der eigentlichen Trainingseinheit. Aufwärmübungen können aber per se auch EIB hervorrufen und dies würde allenfalls die Trainingsqualität und folglich den Trainingserfolg negativ beeinflussen. Unsere Daten zeigen allerdings, dass bei HYP mit warmer, feuchter Luft kein EIB auftritt. Daher wurde in der letzten Studie untersucht, ob HYP eine Alternative zu Ganzkörper-Aufwärmübungen sein könnte, und ob HYP, auch wenn es keine Bronchokonstriktion bewirkt, ebenso wirksam ist wie körperliches Aufwärmen. Zu diesem Zweck absolvierten Patienten mit mildem EIB insgesamt fünf identische, EIB-induzierende Fahrradtests, vor welchen entweder kein Aufwärmen (Kontrolle), Sham-Aufwärmen oder jeweils ein 10-minütiges HYP-Aufwärmen bei jeweils einer von drei verschiedenen Intensitäten durchgeführt wurde. Die Lungenfunktion wurde zu Beginn, d.h. vor den Aufwärmübungen, nach dem Kontroll-/Sham- und HYP-Aufwärmen und nach dem Fahrradtest gemessen. Es zeigte sich auch hier, dass keine der drei HYP-Intensitäten zu einer klinisch relevanten Atemwegsverengung führte, auch wurde der EIB-Schweregrad nach den Fahrradtests signifikant reduziert.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass körperliches Training im Rahmen eines aktiven Lebensstils neben einer optimal eingestellten Medikation als Bestandteil einer Asthma-Behandlungsstrategie empfohlen werden sollte. Das wiederholte Dehnen der Atemwege während

körperlichen Trainings mit erhöhter Atmung ist wahrscheinlich einer der Mechanismen, der zu einer reduzierten, bronchialen Hyperreaktivität und einer verringerten Atemwegsentszündung nach Training führt. Der letzten Studie zufolge scheint ein ähnlicher Mechanismus auch bei der Abschwächung von EIB involviert zu sein. Ob eine Kombination von HYP- und körperlichem Training die Effekte auf die Atemwege im Vergleich zu den isolierten Effekten der beiden Trainingsmethoden noch zusätzlich erhöht, sollte weiter untersucht werden.