

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- study group. A quantitative analysis of the benefits of pre-hospital infarct angioplasty triage on outcome in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J Suppl* 2005;7:36-40.
7. Kardiologiske aspekter af den præhospitale behandling i Danmark. *Cardiologisk Forum*, nr. 4 2003.
 8. Akut koronar syndrom. Retningslinjer for diagnostik og behandling. *Cardiologisk Forum*, nr. 1 2005.
 9. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL et al. Reduction of treatment delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: impact of pre-hospital diagnosis and direct referral to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2005;26:770-7.
 10. Andersen HR, Terkelsen CJ, Thuesen L et al. Myocardial infarction centres: the way forward. *Heart* 2005;91:iii12-5.
 11. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
 12. Terkelsen CJ, Nørgaard BL, Lassen JF et al. Telemedicine used for remote prehospital diagnosing in patients suspected of acute myocardial infarction. *J Intern Med* 2002;252:412-20.
 13. Widemsky P, Groch L, Zelizko M et al. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823-31.

Anstrengelsesudløst inspiratorisk stridor

En vigtig differentialdiagnose til anstrengelsesudløst astma

Prægraduat forskningsstipendiat Pernille Christensen, post doc Simon Francis Thomsen, overlæge Niels Rasmussen & overlæge Vibeke Backer

Bispebjerg Hospital, Lungemedicinsk Forskningsenhed, Lunge-medicinsk Klinik L, og Rigshospitalet, Øre-næse-hals-afdelingen

Resume

Nyere forskning peger på, at anstrengelsesudløst inspiratorisk stridor (EIIS) er en vigtig, ofte overset differentialdiagnose til anstrengelsesudløst astma. EIIS er karakteriseret ved astmalignende symptomer, men adskiller sig herfra ved inspiratorisk hindring, hurtig bedring og manglende effekt af bronkodilaterende medicin. Forekomsten af EIIS angives at ligge på 5-27%, og tilstanden findes hos både børn og voksne. Patofysiologien, patogenesen og behandlingen er uafklaret. En større undersøgelse, hvori nogle af disse punkter søges afklaret, er dog undervejs.

Når en ellers rask ung person klager over respirationsbesvær og dyspnø ved fysisk anstrengelse, har man længe, hvis hjertelidelse kan udelukkes, kun haft to hoveddiagnoser at arbejde med, nemlig astma eller dårlig kondition. Kan personen antages at være i god kondition, falder konklusionen nemt på anstrengelsesudløst astma (EIA), og bronkodilaterende medicin udskrives.

Imidlertid har man i et studie vist, at kun halvdelen af en gruppe voksne, som man på baggrund af følgende symptomer: hvæsende/pibende vejrtrækning, anfald af dyspnø og/eller irritationshoste, havde formodning om, havde astma, rent faktisk havde astma med tegn på bronkial hyperreaktivitet [1]. I et andet studie var der ligeledes tvivl om diagnosen, idet en tredjedel af astmapatienterne havde astmasymptomer

uden positiv bronkial provokationstest [2]. Samtidig viste et studie af børneastmatikere, som ikke kunne kontrolleres med relevant medicinsk behandling, at kun 15% havde astma, hvis diagnosen blev baseret på både symptomer og positiv bronkial provokationstest og ikke på symptomer alene [3]. Resultaterne af disse studier peger på, at der findes andre årsager til udtalte vejrtrækningssymptomer ved anstrengelse end astma eller dårlig kondition hos ellers raske børn og voksne.

Formålet med denne oversigtsartikel er at diskutere en af disse differentialdiagnostiske muligheder, nemlig anstrengelsesudløst inspiratorisk stridor (EIIS), som er karakteriseret ved astmalignende symptomer, og som derfor kan give diagnostiske vanskeligheder.

Metode

Med anvendelse af søgeordene: *exercise-induced stridor, vocal cord dysfunction, exercise-induced laryngomalacia, adult laryngomalacia* og *exercise-induced laryngochalacia* fandtes i MEDLINE og Cochrane knap 100 engelsk- eller nordisksprogede artikler, der var blevet publiceret inden for de seneste 40 år. Ved gennemgang af hvert eneste resume ekskluderedes 20,

Forkortelser

EIA:	anstrengelsesudløst astma
EIIS:	anstrengelsesudløst inspiratorisk stridor
VCD:	<i>vocal cord-dysfunction</i>
PVCD:	paradoks <i>vocal cord-dysfunction</i>
PVCM:	paradoks <i>vocal cord-motion</i>
PVFD:	paradoks <i>vocal fold-dysfunction</i>
EILC:	anstrengelsesudløst laryngochalasia
EIL:	anstrengelsesudløst laryngomalacia

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 1. Maksimal anstrengelsestest på løbebånd med samtidig laryngoskopi.



som viste sig at tilhøre andre emnekrede, hvilket resulterede i 80 relevante artikler, der omhandlede EIIS eller EIIS-lignende tilfælde. Disse blev gennemgået nærmere, og mulige nye referencer, som var inkluderet i deres referencelister, blev medtaget. Dette resulterede i seks nye relevante referencer. Herved blev der således fundet 86 casebaserede studier med patienter med EIIS og enkelte oversigtsartikler, men ingen større populationsbaserede studier.

Symptomer ved anstrengelsesudløst inspiratorisk stridor

Alle patienterne med EIIS havde astmalignende symptomer både under og efter fysisk aktivitet. Symptomerne bestod i hvæsende vejrtrækning, dyspnø, tæthedsfornemmelse i bryst og hals samt hoste [4-19]. Tillige forekom der en række symptomer, som adskilte sig fra EIA, nemlig dysfoni, en følelse af kvælning og synkope eller nærsynkope. Derudover fandtes en hurtig forbedring af symptomer efter ophørt aktivitet [8, 11].

I enkelte studier blev der beskrevet anfald af inspiratorisk stridor og astmalignende symptomer uden relation til specifikt stimulus [9]. Disse tilfælde kan repræsentere samme tilstand eller en sygdomsgruppe for sig. I sidstnævnte tilfælde vil de ikke blive gennemgået i denne oversigtsartikel.

Forekomsten af anstrengelsesudløst inspiratorisk stridor

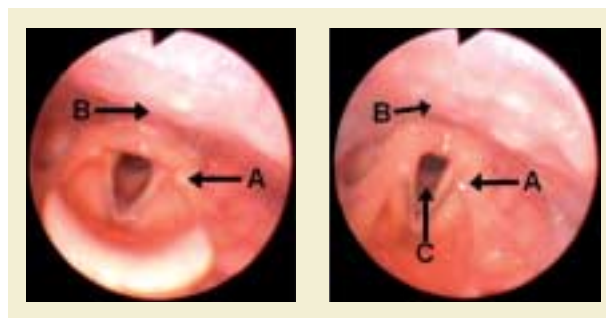
Der findes ingen større populationsundersøgelser af EIIS. Dog fandt man i et studie med 370 uselekterede elitesportsfolk en forekomst af EIIS på 5%. Af disse viste halvdelen sig at have både astma og inspiratorisk sygdom [20]. Man kan argumentere for, at EIIS er et resultat af ekstrem træning, og forekomsten derfor er lavere i normalbefolkningen. Dog kan man samtidig forestille sig, at den hæmmende funktion på vejrtrækningen, som EIIS giver, hindrer en stor del af EIIS-patienterne i at være fysisk aktive på højt niveau. Derfor kan man have mistanke om, at forekomsten af EIIS i normalbefolkning

gen er langt højere end 5%. I et andet studie af børn med medicinsk ukontrollabel astma påviste man, at helt op til 27% havde EIIS [3]. Denne gruppe er i sig selv en meget selekteret gruppe, og forekomsten af medicinsk ukontrollabel astma er lav i normalbefolkningen, hvorfor forekomsten af EIIS i normalbefolkningen formentlig er lavere end 27%.

Patofysiologi og diagnostik ved anstrengelsesudløst inspiratorisk stridor

I forbindelse med anstrengelse opstår en *flow*-limitering, som kan påvises ved at undersøge hastigheden af det inspiratoriske *flow* i form af en *flow*-volumenkurve. Karakteristisk for EIIS er en affladning af den inspiratoriske del af en *flow*-volumenkurve under et anfald af symptomer [4-19], hvilket indikerer ekstratorakal luftvejsobstruktion. Laryngoskopi viser normale forhold i hvile, men patologisk ændrede forhold under et anfald [4-19] (Figur 1). På baggrund af disse fund og en manglende større undersøgelse har tilstanden fået mange navne bl.a. *vocal cord dysfunction* (VCD) [11-14, 16, 18], *paradoxical vocal cord dysfunction* (PVCD) [5], *paradoxical vocal cord motion* (PVCMD) [9], *paradoxical vocal fold dysfunction* (PVFD) [10], anstrengelsesudløst laryngochalasia (EILC) [8], anstrengelsesudløst laryngomalacia (EIL) [17], adult laryngomalacia [19] m.fl.

Alle disse navne dækker muligvis over samme lidelse, men det kan ikke udelukkes, at der er forskel. VCD, PVCD, PVCMD og PVFD er beskrevet som en paradoks adduktion af de anteriore to tredjedele af stemmelæberne med en posterior *chink*/diamantform under inspiration [5, 9-14, 16, 18], hvilket tyder på, at disse fire diagnoser dækker over den samme lidelse. EILC, EIL og adult laryngomalacia beskrives kun i den nyeste litteratur og beskrives som et anteriort prolaps af arytenoide eller aryepiglottiske regioner under inspiration [6, 17, 19, 21, 22] (Figur 2), hvilket indikerer, at disse er samme lidelse, men forskellige fra de første. I to andre studier beskriver man samme fund, men foreslår intet navn for tilstanden [7, 15]. I nogle studier beskriver man dog PVFD og EILC som samme lidelse [23], og i et studie beskriver man, at prolapsen af de arytenoide regioner trækker stemmelæberne ned fra total ad-



Figur 2. Laryngoskopi hos en patient med *exercise-induced* laryngomalacia. Til højre ses det laryngoskopiske billede i hvile. Til venstre ses det laryngoskopiske billede under inspiration ved maksimal anstrengelse, hvor tuberculum cuneiforme og de arytenoide regioner (A) trækkes ind over stemmelæber og trachea (C) i stedet for at lægge sig op mod den nederste del af pharynxvæggen (B).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

duktion, der ellers er normalt under inspiration, og derfor fås et fejlagtigt billede af dysfunktion af stemmelæberne [21]. Dette efterlader os med spørgsmålet om, hvorvidt der overhovedet er tale om to forskellige lidelser, og hvis dette er tilfældet, hvordan adskilles de fra hinanden? Indtil videre forskning har afklaret disse spørgsmål, er laryngoskopi under provokeret anfald nødvendig ved afklaring af EIIS.

Patogenese

I 1974 beskrev *Patterson* den første case med inspiratorisk stridor hos en kvinde med en psykisk lidelse [24]. Da han ikke kunne finde en anatomisk årsag eller bestemt stimulus, gav han tilstanden navnet Münchausens stridor [24]. Dette har betydet en fokusering på psykologisk patogenese trods manglende verificering og basering på en enkelt case. Man har bevæget sig bort fra denne antagelse i de seneste år, især i relation til anstrengelsesudløst inspiratorisk stridor, da der fortsat ingen grobund er for antagelsen.

I enkelte cases er der beskrevet en sammenhæng mellem den patologiske larynxfunktion og gastroøsofageal refluksyndrom [12, 25], mens man i andre tilfælde har koblet tilstanden til tilbageløb af sekret fra næsen til svælget [15]. Man forestiller sig, at refluksen og tilbageløbets irritation af larynx øger sensibiliteten i larynx og derfor fremkalder dysfunktionen. Der er dog ingen verifikation af disse sammenhænge.

Der er en overvægt af kvinder blandt personer med EIIS [4-19]. Dette kan skyldes, at kvinders kortere larynx er disponerende for tilstanden, hvilket også kan forklare overvægten af unge patienter, idet pharynx og trachea hos unge mennesker er langt mere fleksible end hos ældre mennesker [4-19]. I tilfælde af EILC og EIL kan man have mistanke om en medfødt svag struktur af de arytenoide regioner [6, 17, 19, 21].

Behandlingen af et anfald af anstrengelsesudløst inspiratorisk stridor

EIIS kan modsat EIA ikke behandles med bronkodilaterende midler eller inhalationssteroider [6-13]. I enkelte tilfælde er der benyttet heliox, en blanding af helium og oxygen, der letter passagen af luft gennem larynx [25, 26-28], og enkelte har foreslået inspiration mod modstand [13, 20]. Da tilstanden hurtigt går over, så snart patienten stopper den fysiske aktivitet og ikke lader sig gribe af panik, er simple forsøg på at få patienten til at slappe af, hvorved iltforbruget og dermed ventilationskravet sænkes, ofte nok i den akutte situation [25]. Ingen af behandlingsmetoderne er videnskabeligt valideret.

Langtidsbehandling af anstrengelsesudløst inspiratorisk stridor

I enkelte artikler har man foreslået injektion af butolinum toksin som mulig behandling, hvilket dog kun har givet kortvarig mild forbedring [25, 29]. På baggrund af den antagelse at der er tale om en psykologisk lidelse, har man forsøgt psykoterapi uden effekt [30, 31]. Taleterapi har været fremherskende

Faktaboks

Differentialdiagnose til anstrengelsesudløst astma
Anstrengelsesudløst inspiratorisk stridor
Anstrengelsesudløst laryngomalacia
Vocal cord-dysfunction

og rapporteret at være delvist virksomt, til trods for manglende objektive angivelser herpå [12, 32, 33]. Det skal dog bemærkes, at taleterapien går ud på, at patienten stopper den fysiske aktivitet, når et anfald fornemmes at være på vej og i stedet koncentrerer sig om vejtrækningen [12]. Dette fungerer dog nærmere som en undgåelse af stimulus frem for egentlig målrettet behandling, og i konkurrenceidræt er det desuden ikke muligt at stoppe aktiviteten midt i en konkurrence, hvorfor denne metode ikke er brugbar. Metoden har derudover ikke været afprøvet i et valideret studie.

I en enkelt case har man hos en roer med inspiratorisk *pressure-threshold*-træning opnået en 200%’s bedring i midtinspiratorisk *flow* og et fald i rapportering af dyspnø under træning fra grad 2 til grad 1,5 ved en subjektiv vurdering af symptomerne på en skala fra 1 til 5 [10]. Teorien bag denne behandlingsmetode, at der er en sammenhæng mellem kontrol af diafragma og de posteriore cricoarytenoide muskler, hvorved øget diafragmaaktivitet øger det glottale omfang under inspirationen [10]. Denne metode er heller ikke verificeret i et større studie, men der er fremstillet objektive mål for forbedringen, og den er måske mere aktuel inden for konkurrenceidræt.

I tilfælde, hvor anstrengelsesudløst laryngomalaci/laryngokalasi har været diagnosen, har man lænet sig op ad behandlingsmetoden ved stridor hos spædbørn, nemlig supraglottoplasti [6] og benyttet laserkirurgi [8, 19]. Dette har givet komplet remission selv ved fortsat fysisk aktivitet på samme niveau [8], men metoden er ikke verificeret.

Konklusion og fremtidsperspektiv

EIIS er en vigtig differentialdiagnose til EIA, og man bør være opmærksom på den ved udredning af en patient med respirationsbesvær under fysisk aktivitet. Den adskiller sig dog fra EIA ved, at patienten har større besvær med at få luften ind end ud, og ved at der er hurtig remission efter ophør med aktiviteten samt manglende effekt af bronkodilaterende midler. Sygdomsprocessen ved EIIS er lokaliseret til larynx og skal diagnosticeres ved laryngoskopi under fysisk aktivitet. Forskningen har givet tilstanden mange forskellige navne, bl.a. EIL og VCD, men der findes ingen større studier, der kan danne grobund for konsensus omkring den patologiske proces. Patogenesen bag lidelsen kendes fortsat ikke og bør ligesom patologien undersøges. Såvel den akutte som den langsigtede behandling er ligeledes uafklaret i kontrollerede studier.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Resultaterne af nyere forskning tyder på, at EIIS er mere udbredt end tidligere antaget, men hvor udbredt vides endnu ikke. Dette spørgsmål og patologien forsøges afklaret ved en igangværende større undersøgelse på Lungemedicinsk Forskningsenhed på Bispebjerg Hospital. Med denne undersøgelse håber vi at kunne skabe en vis konsensus om problemet samt kaste yderligere lys over udredningen og behandlingen af tilstanden.

Korrespondance: *Pernille Christensen*, Lungemedicinsk Forskningsenhed, Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: piller82@yahoo.com

Antaget: 11. marts 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Bucca C, Rolla G, Brussino L et al. Are asthma-like symptoms due to bronchial or extrathoracic airway dysfunction? *Lancet* 1995;346:791-5.
- Marklund B, Tunsater A, Bengtsson C. How often is the diagnosis of bronchial asthma correct? *Family Practice* 1999;16:112-6.
- Seear M, Wensley D, West N. How accurate is the diagnosis of exercise induced asthma among Vancouver schoolchildren? *Arch Dis Child* 2005;90:898-902.
- Fahey JT, Bryant NJ, Karas D et al. Exercise-induced stridor due to abnormal movement of the arytenoids area: Videoendoscopic diagnosis and characterization of the "at risk" group. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:51-5.
- Powel DM, Karanfilov BI, Beechler KB et al. Paradoxical vocal cord dysfunction in juveniles. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:29-34.
- Bent J, Kim J, Wilson J et al. Pediatric exercise-induced laryngomalacia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:169-75.
- Bittleman D, Smith R, Weiler J. Abnormal movement of the arytenoids region during exercise presenting as exercise-induced asthma in an adolescent athlete. *Chest* 1994;106:615-6.
- Bjornsdottir U, Gudmundsson K, Hjartarson H et al. Exercise-induced laryngomalacia: an imitator of exercise-induced bronchospasm. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:387-91.
- Maschka DA, Bauman NM, McCray PB Jr et al. A classification scheme for paradoxical vocal cord motion. *Laryngoscope* 1997;107:1429-35.
- Ruddy BH, Davenport P, Baylor J et al. Inspiratory muscle strength training with behavioural therapy in a case of a rower with presumed exercise-induced paradoxical vocal cord dysfunction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:1327-32.
- Fallon KE. Upper airway obstruction masquerading as exercise-induced bronchospasm in an elite road cyclist. *Br J Sports Med* 2004;38:E9.
- Sullivan MD, Heywood BM, Beukelman DR. A treatment for vocal cord dysfunction in female athletes: an outcome study. *Laryngoscope* 2001;111:1751-5.
- Archer GJ, Hoyle JL, McCluskey A et al. Inspiratory vocal cord dysfunction, a new approach in treatment. *Eur Respir J* 2000;15:617-8.
- Kivity S, Bibi H, Schwarz Y et al. Variable vocal cord dysfunction presenting as wheezing and exercise induced asthma. *J Asthma* 1986;23:241-4.
- Lakin RC, Metzger WJ, Haughey BH. Upper airway obstruction presenting as exercise-induced asthma. *Chest* 1984;86:499-501.
- Kayani S, Shannon DC. Vocal cord dysfunction associated with exercise in adolescent girls. *Chest* 1998;113:540-2.
- Smith R, Bauman N, Bent J et al. Exercise-induced laryngomalacia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:537-41.
- Landwehr LP, Wood RP, Blager FB et al. Vocal cord dysfunction mimicking exercise-induced bronchospasm in adolescents. *Pediatrics* 1996;98:971-4.
- Gessler EM, Simko EJ, Greinwald JH Jr. Adult laryngomalacia: an uncommon clinical entity. *Am J Otolaryngol* 2002;23:386-9.
- Rundell KW, Spiering BA. Inspiratory stridor in elite athletes. *Chest* 2003;123:468-74.
- Beaty MM, Wilson JS, Smith JH. Laryngeal motion during exercise. *Laryngoscope* 1999;109:136-9.
- Mandell DL, Arjmand EM. Laryngomalacia induced by exercise in a pediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:999-1003.
- Treole K, Trudeau M, Forrest L. Endoscopic and stroboscopic description of adults with paradoxical vocal fold motion. *J Voice* 1999;13:143-52.
- Patterson R, Schatz M, Horton M. Munchausen's stridor: non-organic laryngeal obstruction. *Clin Allergy* 1974;4:307-10.
- Bahrainwala A, Simon M. Wheezing and vocal cord dysfunction mimicking asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:8-13.
- Goldman J, Muers M. Vocal cord dysfunction and wheezing. *Thorax* 1991;46:401-4.
- Brugman SM, Simons SM. Vocal cord dysfunction: don't mistake it for asthma. *Phys Sports Med* 1998;26:63-85.
- Weir M. Vocal cord dysfunction mimics asthma and may respond to heliox. *Clin Pediatr* 2002;41:37-41.
- Vlahakis NE, Patel AM, Maragos NE et al. Diagnosis of vocal cord dysfunction: the utility of spirometry and plethysmography. *Chest* 2002;122:2246-9.
- Selner JC, Staudenmayer H, Koepke JW et al. Vocal cord dysfunction: the importance of psychological factors and provocation challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:726-33.
- Andrianopoulos MV, Gallivan GJ, Gallivan KH. PVCM, PVCD, EPL and irritable larynx syndrome: what are we talking about and do we treat it? *J Voice* 2000;14:607-18.
- Christopher KL, Wood RP II, Eckert RC et al. Vocal cord dysfunction presenting as asthma. *N Engl J Med* 1983;308:1566-70.
- Niven RM, Roberts T, Pickering CAC et al. Functional upper airway obstruction presenting as asthma. *Respir Med* 1992;86:513-6.