

Situering

De opleiding 'revalidatiewetenschappen en kinesitherapie' is een 5-jaar durende studie. Deze wordt opgesplitst in een 3-jarige bachelor en een 2-jarige master. Voor de masteropleiding moet een masterproef geschreven worden. Het eerste jaar is er de literatuurstudie met het daaropvolgende onderzoek in het tweede jaar. Men kan onderwerpvoorkeuren geven uit 5 verschillende kinesitherapeutische afstudeerstudierichtingen: pediatrische revalidatie, neurologische revalidatie, musculoskeletale revalidatie, geestelijke gezondheidszorg en cardiorespiratoire revalidatie. Wij kregen het onderwerp 'COPD revalidatie: impact van trainingsmodaliteiten op klinische parameters' dat we beide met stip hadden aangeduid.

In de opleiding is het onderwerp 'chronisch obstructieve pulmonaire aandoening' (COPD), ook wel rokersziekte genoemd, verschillende keren aan bod gekomen in het blok omtrent cardiorespiratoire aandoeningen en behandelingen. Dit omdat het vooral een hoge prevalentie heeft bij rokers tussen de 6.5 - 17.4% en stijgende met de leeftijd (Magureanu & Furtunescu, 2013). Er zijn 2 types COPD: chronische bronchitis en emfyseem. Bij chronische bronchitis is er een aantasting van de luchtwegen gekenmerkt door vernauwing en mucushypersecretie. Terwijl er bij emfyseem een aantasting is van de longblaasjes wat gekenmerkt is door een abnormale dilatatie en destructie van de interalveolaire septae. Deze somatische symptomen hebben hun effect op de klinische parameters zoals ondermeer oefentolerantie, gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (dyspneu, vermoeidheid, ...) (HRQOL) en éénseconde waarden (FEV_1), wat tevens de meest voorkomende problemen zijn bij COPD-patiënten (Dourado, Antunes, Tanni, & Godoy, 2009). Er wordt aangenomen dat pulmonaire revalidatie een belangrijke rol speelt bij de revalidatie van COPD-patiënten (Marciniuk et al., 2010). Waar dit programma moet uit bestaan en welk effect het heeft is nog niet volledig duidelijk. Zo rest er de vragen welke trainingsmodes (uithoudingstraining, krachttraining of combinatietraining) en trainingswaarden (intensiteit, volume en frequentie) het meeste effect hebben.

De literatuurstudie van deze masterproef onderzoekt de vraag of training een effect heeft op de klinische parameters bij COPD-patiënten. Na het opstellen en met goedkeuring van de commissie medische ethiek wordt het onderzoek opgestart en uitgevoerd in ReGo (Revalidatie- en gezondheidscentrum van het Jessa Ziekenhuis te Hasselt). Dit laatstgenoemde is geschreven voor mensen die interesse en/of in aanraking komen met COPD, COPD-patiënten, revalidatieartsen en geneesheren. Een jaar geleden wou ReGo mee instappen in dit project, maar het blijkt momenteel niet haalbaar te zijn. Het doel van het onderzoek is nu gericht op de insulinegevoeligheid bij COPD en de relatie tussen insulinegevoeligheid met oefentolerantie, VO_2 -kinetiek, metabole flexibiliteit, longfunctie en lichaamssamenstelling.

Deze masterproef werd geschreven door 2 masterstudenten in de opleiding Revalidatiewetenschappen & Kinesitherapie aan de universiteit van Hasselt, Husson Daan en Rasera Yarreth, en staat onder leiding van prof. dr. Hansen D. als promotor, dra. Stevens A. en prof. dr. Dendale P. als copromotors. Er werd gebruik gemaakt van het centrale format (bijlage 0) om een duidelijk overzicht te krijgen van de inhoud.

De onderzoeksvraag werd bepaald door prof. dr. Hansen D. en in overeenstemming gespecificeerd door Husson D. en Rasera Y. Voor de methode is er onafhankelijk gezocht om erna te overleggen en een consensus te bekomen. Het selectie proces is door Rasera Y. gebeurd. Husson D. heeft de kwaliteitsbeoordeling voor zijn rekening genomen. Hierna is de data-extractie en het schrijven gelijk verdeeld.

VOORTGANGSFOMULIER MASTERPROEF DEEL 1

DATUM	OVERLEG	HANDTEKENINGEN
11-10-2013	Ondertekenen centrale format + uitleg over topic + uitzetting tijdlijn	Promotor: Hansen Dominique Student: Husson Daan Student: Rasera Yarreth
29-11-2013	Overlopen methode: gebruik databanken en termen	Promotor: Hansen Dominique Student: Husson Daan Student:
02-12-2013	Presentatie huidige stand van zaken	Promotor: Stevens An Student: Husson Daan Student: Rasera Yarreth
14-04-2014	Presentatie huidige stand van zaken	Promotor: Stevens An Student: Husson Daan Student:
06-05-2014	Bespreking aanbevelingen i.f.v. goedkeuring eerste zittijd	Promotor: Hansen Dominique Student: Husson Daan Student: Rasera Yarreth
28-07-2014	Overlopen resultaten en discussie	Promotor: Hansen Dominique Student: Husson Daan Student: Rasera Yarreth
05-08-2014	Overlopen literatuurstudie	Promotor: Hansen Dominique Student: Husson Daan Student: Rasera Yarreth
07-08-2014	Overlopen onderzoeksprotocol + ondertekenen goedkeuringsformulier	Promotor: Hansen Dominique Student: Husson Daan Student: Rasera Yarreth

Inhoudstafel

Deel 1: literatuurstudie.....	1
1. Abstract.....	1
2. Inleiding	3
3. Methode.....	5
3.1. Vraagstelling.....	5
3.2. Literatuur search.....	5
3.3. Selectiecriteria	6
3.4. Kwaliteitsbeoordeling.....	6
3.5. Data-extractie	6
4. Resultaten.....	7
4.1. Resultaten studieselectie.....	7
4.2. Resultaten kwaliteitsbeoordeling	15
4.3. Resultaten data-extractie.....	24
5. Discussie	35
5.1. Reflectie over kwaliteit studies	35
5.2. Reflectie over bevindingen in functie van onderzoeksvragen	36
5.3. Reflecties over sterkte en beperkingen van literatuurstudie	38
5.4. Aanbevelingen voor toekomstige studies.....	38
6. Conclusie	39
7. Referentielijst.....	41
8. Bijlage literatuurstudie	69

Deel 2: onderzoeksprotocol.....	73
1. Inleiding	73
2. Doel onderzoek	75
2.1. Onderzoeksvragen	75
2.2. Hypothesen.....	75
3. Methode.....	75
3.1. Onderzoeksdesign.....	75
3.2. Participanten.....	75
3.2.1. Inclusiecriteria.....	75
3.2.2. Exclusiecriteria.....	75
3.2.3. Rekrutering	75
3.3. Medische ethiek.....	76
3.4. Interventie	76
3.5. Uitkomstmaten.....	79
3.5.1. Primaire uitkomstmaten.....	79
3.5.2. Secundaire uitkomstmaten	79
3.6. Data-analyse.....	80
4. Time planning	81
5. Referentielijst.....	83
Bijlagen.....	85

Deel 1: literatuurstudie

1. Abstract

Achtergrond: Chronisch obstructieve pulmonaire aandoening (COPD) is één van de belangrijkste oorzaken van chronische morbiditeit en mortaliteit. Hoewel revalidatie belangrijk is in de behandeling van COPD, is de impact van trainingsmodaliteiten op oefentolerantie (uithoudingsvermogen en spierkracht), éénseconde waarde (FEV_1), en gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (HRQOL) onzeker.

Methode: De vaste term COPD werd gecombineerd met een term uit variabele groep 1 (endurance exercise, endurance training, resistance exercise, resistance training, exercise) en een term uit variabele groep 2 (intensity, frequency, volume, duration). Er is gebruik gemaakt van 3 databanken: PubMed, Web of Knowledge en PEDro.

Resultaten: Uit de 14 geïnccludeerde artikels blijkt type oefening (uithoudings-, kracht- of combinatietraining) geen verschillend effect te hebben op HRQOL, FEV_1 , wandelcapaciteit en spierkracht. De efficiëntste trainingsmode (continu of interval) en -intensiteit hangt af van de gewenste doelstelling(en). Een toename in programmaduur leidt tot grotere verbetering van oefentolerantie en HRQOL.

Discussie en conclusie: In de revalidatie van COPD is het mogelijk om een verschillende therapeutische effectiviteit van training te verkrijgen door aanpassen van modaliteiten. Een toename van programmaduur genereert een grotere verbetering van oefentolerantie en HRQOL.

Doel van het onderzoek: Vaak is er bij COPD glucose intolerantie terug te vinden, de oorzaak is hiervan echter onzeker. Het doel van het onderzoek is de insulinegevoeligheid bij COPD te onderzoeken en de correlatie ervan met oefentolerantie, VO_2 -kinetiek, metabole flexibiliteit, longfunctie en lichaamssamenstelling.

Operationalisering onderzoeksvraag: Wat is de insulinegevoeligheid bij COPD patiënten en de relatie tussen insulinegevoeligheid en oefentolerantie, VO_2 -kinetiek, metabole flexibiliteit, longfunctie en lichaamssamenstelling?

Belangrijkste keywords: COPD, endurance exercise, endurance training, resistance exercise, resistance training, exercise, intensity, frequency, volume, duration.

2. Inleiding

De prevalentie van longaandoeningen neemt toe. Er worden 2 typen van chronische longaandoeningen beschreven: restrictief en obstructief. Obstructieve longaandoeningen zijn gekenmerkt door reversibele of irreversibele vernauwingen van de luchtwegen, waardoor men moeilijkheden ondervindt met de expiratie. De 2 meest voorkomende obstructieve longaandoeningen zijn: de reversibele astma en irreversibele chronisch obstructieve pulmonaire aandoening (COPD) (Eves & Davidson, 2011). COPD is wereldwijd een belangrijke oorzaak van chronische morbiditeit en mortaliteit. De progressief toenemende prevalentie (6.5 - 17.4%) (Magureanu & Furtunescu, 2013), partieel door de vergrijzing van de bevolking, zorgt voor een groeiende sociale en economische last. Volgens de globale BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease)- studie staat COPD in 2020 in de top 5 als oorzaak voor mortaliteit (Russi et al., 2013).

COPD is een vaak voorkomende en partieel behandelbare aandoening. Het is gekenmerkt door aanhoudende luchtstroombeperkingen die progressief zijn en geassocieerd met fluctuerende chronische inflammatoire reacties in de luchtwegen en longen op schadelijke deeltjes of gassen (COPD GOLD Revision, 2011). Er zijn 2 subtypes: chronische bronchitis (luchtwegen) en emfyseem (longblaasjes). Om de diagnose van chronische bronchitis te krijgen moet men gedurende minstens 3 maanden per jaar, 2 opeenvolgende jaren sputum opgeven. Bij emfyseem treedt er naast een abnormale dilatatie van de luchthoudende holten distaal van de respiratoire bronchiolen, ook een destructie van de interalveolaire septae op. Meestal heeft de patiënt te maken met een combinatie van de 2 subtypes. Verder worden er 2 fenotypes (klinische presentatievormen) beschreven: 'pink puffer' en 'blue bloater'. De 'pink puffer' heeft de volgende kenmerken: afwezigheid van cyanose, mager, longemfyseem, dyspneu op de voorgrond, CO₂ (laag) normaal. De 'blue bloater' herkent men aan het volgende: cyanose, oedeem-ascites, chronisch obstructieve bronchitis, hoesten en sputum op de voorgrond en CO₂-retentie. Mensen met COPD hebben dagelijks last van symptomen. De 5 meest voorkomende zijn: chronische en progressieve dyspneu, hoest, sputum productie en oefenintolerantie (COPD GOLD 2008).

Er is weinig geweten over de optimale intensiteit, frequentie, volume en duur ondanks dat studies hebben aangetoond dat uithoudingstraining, in mindere mate krachttraining, een positief effect heeft op de oefentolerantie en gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (HRQOL). De American College of Sport Medicine (ACSM) en American Heart Association (AHA) bevelen 150 minuten training per week met een matige intensiteit aan om gezondheidsvoordelen te bekomen. Liefst 30 minuten per dag en dat 7 dagen per week. Men bekomt extra voordelen door het totale volume van fysieke activiteit te verhogen. Dit door eerst de duur te verlengen, dan de frequentie en als laatste de intensiteit (Chodzko-Zajko et al., 2009). In het heden is er nog onduidelijkheid over de selectie van trainingsmodaliteiten (intensiteit, frequentie, volume en duur) voor het revalideren van COPD-patiënten.

Het doel van deze literatuurstudie is het effect nagaan en begrijpen bij het revalideren van COPD-patiënten van intensiteit, frequentie, volume en duur op oefentolerantie, HRQOL (dyspneu en vermoeidheid) en FEV₁ bij uithoudings- en krachttraining. De onderzoeksvraag luidt als volgt: Wat is de insulinegevoeligheid bij COPD patiënten en de relatie tussen insulinegevoeligheid en oefentolerantie, VO₂-kinetiek, metabole flexibiliteit, longfunctie en lichaamssamenstelling?

3. Methode

3.1. Vraagstelling

Wat is de impact van verschillende trainingsmodaliteiten (uithoudings- en/of krachttraining) op de klinische effectiviteit (oefentolerantie, gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit en één seconde waarden) van revalidatie bij COPD?

3.2. Literatuur search

De literatuur search is begonnen op 19 december 2013, met een tijdspanne van een anderhalve maand. Er werd gebruik gemaakt van 3 databanken: PubMed, Web of Knowledge (WOK) en PEDro. De volgende termen werden gehanteerd: COPD, endurance exercise, endurance training, resistance exercise, resistance training, exercise, intensity, frequency, volume en duration. COPD is de vaste term. De eerste groep van variabele termen bestaat uit: endurance exercise, endurance training, resistance exercise, resistance training en exercise. De tweede groep van variabele termen bevat de volgende termen: intensity, frequency, volume en duration.

Vaste term	Variabele groep 1	Variabele groep 2
COPD	Endurance exercise	Intensity
		Frequency
		Volume
		Duration
	Endurance training	Intensity
		Frequency
		Volume
		Duration
	Resistance exercise	Intensity
		Frequency
		Volume
		Duration
	Resistance training	Intensity
		Frequency
		Volume
		Duration
Exercise	Intensity	
	Frequency	
	Volume	
	Duration	

Met deze combinatie is er gezocht geweest op titel/abstract. Tijdens de zoektocht op PubMed hebben we gelet op: mensen, taal (Engels en Nederlands) en artikeltype [Randomised Controlled Trial (RCT), Clinical Trial en Case Reports].

3.3. Selectiecriteria

De inclusiecriteria zijn: COPD, GOLD-score I-IV (bijlage 2), zowel stabiele als onstabiele (exacerbaties) patiënten, 2 subtypen (chronische bronchitis en emfyseem), mensen, taal (Engels en Nederlands), artikeltype (Case Reports, Clinical Trial en RCT's), mode (uithoudingstraining en krachttraining), trainingsprogramma's en trainingswaarden (intensiteit, frequentie, volume en duur) gericht op benodigde parameters (oefentolerantie, dyspneu, vermoeidheid en FEV₁). De artikels die hier niet aan voldeden werden geëxcludeerd.

3.4. Kwaliteitsbeoordeling

De PEDro-databank zet een kwaliteitsbeoordeling bij de artikels van het type trial voordat ze geupload worden. De geïncludeerde artikels die dan nog geen kwaliteitsbeoordeling hebben gehad zijn verder beoordeelt met de PEDro-schaal. Deze PEDro-schaal is terug te vinden op <http://www.pedro.org.au/english/downloads/pedro-scale/> (bijlage 3). Voor elk positief antwoord krijgt het artikel 1 punt. Men kan een maximale score van 11 bekomen. De PEDro-score classificatie ziet er als volgt uit: 9-10 = zeer goed, 6-8 = goed, 4-5 = redelijk, 0-3 = slecht. Om de kwaliteit van de literatuurstudie te beschermen is er gekozen om artikels met een score van 6 en hoger te gebruiken voor de data-extractie.

3.5. Data-extractie

Er is gekeken naar het effect van de variabele groep 2 (intensiteit, frequentie, volume en duur) op de oefentolerantie, dyspneu, vermoeidheid en FEV₁. Om de kwaliteit van de literatuurstudie te garanderen is er verder gegaan op de artikels met een kwaliteitsbeoordeling van 6 en hoger op de PEDro-schaal. Zes t.e.m. acht is goed, 9-10 is zeer goed.

Variabele groep 2	Klinische effectiviteit	
Intensiteit	Oefentolerantie	
	HRQOL	Dyspneu Vermoeidheid
	FEV ₁	
Frequentie	Oefentolerantie	
	HRQOL	Dyspneu Vermoeidheid
	FEV ₁	
Volume	Oefentolerantie	
	HRQOL	Dyspneu Vermoeidheid
	FEV ₁	
Duur	Oefentolerantie	
	HRQOL	Dyspneu Vermoeidheid
	FEV ₁	

4. Resultaten

4.1. Resultaten studietoetsselectie

De studieresultaten gaven 456 artikels voor PubMed, 34 voor WOK en 399 voor PEDro, wat een uitkomstmaat biedt van 889 artikels (bijlage 1) waarvan 464 gemeenschappelijk. Van de resterende 425 werden er 333 geëxcludeerd op basis van de volgende criteria (tabel 1): ademhalingstherapie (n = 69), alternatieve trainingsondersteuning (n = 20), anderstalige artikels (n = 11), auditieve therapie (n = 3), bestudering spierelementen/lichaamssamenstelling (n = 7), chirurgie (n = 22), comorbiditeit (cardiologisch, neurologisch en orthopedisch) (n = 1), educatie (n = 8), elektrotherapie (n = 11), gebruik van supplementen (n = 135), hydrotherapie (n = 3), lichttherapie (n = 1), mortaliteitscijfers (n = 1), osteopathie (n = 3), psychosociaal economische en/of cognitieve ondersteuning (n = 9), Tai chi (n = 4), ultrasound (n = 1), validiteit parameters/schaal/apparatuur (n = 19), vetweefsel inflammatie (n = 1), vibratietherapie (n = 3) en yoga (n = 1). Dit geeft ons een totaal van 92 bruikbare wetenschappelijke artikels.

Tabel 1: Overzicht van de geëxcludeerde studies en reden van exclusie		
Reden exclusie	Aantal studies	Auteur(s), jaartal
Ademhalingstherapie	69	(Allan et al., 2009); (Barakat, Michele, George, Nicole, & Guy, 2008); (Bhatt et al., 2013); (Bianchi et al., 1998; Bianchi et al., 2002); (Bogaard et al., 1997); (Borghi-Silva et al., 2009); (Cambach, Chadwick-Straver, Wagenaar, van Keimpema, & Kemper, 1997); (Carrascossa et al., 2010); (Chin et al., 2013); (Clini et al., 2002); (Collins et al., 2003; Collins et al., 2008); (Di Meo et al., 2008); (Diaz et al., 2005); (Dolmage & Goldstein, 1997; Dolmage et al., 2013); (Dreher et al., 2009; Dreher, Storre, Schmoor, & Windisch, 2010; Dreher, Storre, & Windisch, 2007); (Duiverman et al., 2011); (Eiser, Phillips, & Wooler, 2001); (F. Liu et al., 2013); (Fragoso, Clark, & Kotch, 1993); (Georgiadou et al., 2007); (Green, Singh, Williams, & Morgan, 2001); (Haidl, Clement, Wiese, Dellweg, & Kohler, 2004); (Hawkins et al., 2002); (Highcock, Smith, & Shneerson, 2002); (Hill et al., 2006); (Hsiao, Wu, Wu, & Wang, 2003); (Hussain et al., 2011); (Hux, McCormack, & Arnold, 1996); (Kurabayashi, Machida, Handa, Akiba, & Kubota, 1998); (Mador et al., 2001); (Marrara et al., 2008); (Muthu et al., 2010); (Nava, 1998); (Normandin et al., 2002); (Noseda, Carpiaux, Schmerber, Valente, & Yernault, 1994); (D. E. O'Donnell, Guenette, Maltais, & Webb, 2012); (Oliveira et al., 2010); (Oscroft et al., 2010); (P. Hernandez, Maltais, Gursahaney, Leblanc, & Gottfried, 2001); (Padkao, Boonsawat, & Jones, 2010); (Patessio, Carone, Ioli, & Donner, 1992); (Petrovic, Reiter, Zipko, Pohl, & Wanke, 2012); (Pitta et al., 2008); (Polkey et al., 2000); (Probst et al., 2004); (Regiane Resqueti et al., 2007); (Reuveny, Ben-Dov, Gaides, & Reichert, 2005); (Reybrouck, Weymans, Vinckx, Stijns, & Vanderschueren-Lodeweyckx, 1987); (Rodrigues, Oliveira, Soares, Treptow, & Neder, 2013); (Romagnoli et al., 2006); (Rooyackers, Dekhuijzen, Van Herwaarden, & Folgering, 1997); (Ruiz de Ona Lacasta et al.,

		2004); (Savci, Ince, & Arikan, 2000); (Sykes et al., 2005); (van Helvoort, de Boer, van de Broek, Dekhuijzen, & Heijdra, 2011); (van 't Hul, Gosselink, Hollander, Postmus, & Kwakkel, 2004, 2006); (Vogiatzis et al., 2008); (Wadell et al., 2013); (Wanke et al., 1994); (Weiner, Magadle, Beckerman, Weiner, & Berar-Yanay, 2004); (Wilkens et al., 2010); (Zakerimoghadam, Tavasoli, Nejad, & Khoshkesht, 2011); (Zibrak, Hill, Federman, Kwa, & O'Donnell, 1988)
Alternatieve trainingsondersteuning	20	(Carrieri-Kohlman, Gormley, Douglas, Paul, & Stulberg, 1996; Carrieri-Kohlman et al., 2001); (Donesky-Cuenca, Janson, Neuhaus, Neilands, & Carrieri-Kohlman, 2007); (Gadoury et al., 2005); (Guell et al., 2008); (M. T. Hernandez et al., 2000); (Laviolette e.a., 2007); (Ng, Tam, Yew, & Lam, 1999); (Nguyen et al., 2008; Nguyen, Gill, Wolpin, Steele, & Benditt, 2009); (Puente-Maestu et al., 2000); (Spencer, Alison, & McKeough, 2007); (Strijbos, Koeter, & Meinesz, 1990; Strijbos, Postma, van Altena, Gimeno, & Koeter, 1996); (van Wetering, Hoogendoorn, Mol, Rutten-van Molken, & Schols, 2010; van Wetering et al., 2008); (W. T. Liu et al., 2008); (White, Rudkin, Harrison, Day, & Harvey, 2002); (Wijkstra et al., 1995; Wijkstra et al., 1994)
Anderstalig	11	("[Physical training is a universal method of pulmonary rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease]," 2012); (Ciric, Stankovic, Rancic, Pejic, & Radovic, 2008); (Nalbant et al.); (Pires di Lorenzo et al., 2003); (Vallet, Varray, Fontaine, & Prefaut, 1994); (Varga, Boda, & Somfay, 2005); (Weber e.a., 2008); (Wen, Gao, & An, 2008); (Wittmann, Spohn, Schultz, Pfeifer, & Petro, 2007); (Wright, Heck, Langenkamp, Franz, & Weber, 2002); (Yamanaka et al., 2009)
Auditieve therapie	3	(Ho et al., 2012); (Sidani e.a., 2004); (Thornby, Haas, & Axen, 1995)

Bestudering spierelementen/lichaamssamenstelling	7	(Baarends, Schols, Akkermans, & Wouters, 1997); (Camillo et al., 2011); (Karlsson, Diamant, & Folkers, 1992); (D. E. O'Donnell et al., 2012); (Rabinovich et al., 2003); (Satta et al., 1997); (Vogiatzis et al., 2007)
Chirurgie	22	(Agostini et al., 2013); (Argula, Strange, Ramakrishnan, & Goldin, 2013); (Armstrong et al., 2012); (Chandra et al., 2012); (Come et al., 2012); (Cordova et al., 1997); (Criner et al., 1999); (Cuttica et al., 2011); (Dolmage et al., 2004); (Goldstein et al., 2003); (Hogg et al., 2007); (Laghi et al., 2004); (Martinez et al., 1997); (McKeough, Alison, Bayfield, & Bye, 2005); (Mercer et al., 1999); (O'Brien, Furukawa, Kuzma, Cordova, & Criner, 1999); (Porto et al., 2009); (Sciurba et al., 2010); (Stefanelli et al., 2013); (Sterman et al., 2010); (Torchio et al., 1998); (Wijkstra et al., 2006)
Comorbiditeiten (cardiologisch, neurologisch, orthopedisch)	1	(de Miguel-Diez et al., 2010)
Educatie	8	(Barakat et al., 2008); (Beauchamp, O'Hoski, Goldstein, & Brooks, 2010); (Berry et al., 2010); (Ferrari et al., 2004); (P. Laveneziana, Webb, Ora, Wadell, & O'Donnell, 2011); (Singh, Khandelwal, Khandelwal, & Abusaria, 2003); (T. J. Ringbaek et al., 2000); (van Wetering et al., 2008)
Elektrotherapie	11	(Bourjeily-Habr, Rochester, Palermo, Snyder, & Mohsenin, 2002); (Bustamante et al., 2008; Bustamante, Lopez de Santa Maria, Gorostiza, Jimenez, & Galdiz, 2010); (Giavedoni et al., 2012); (Mador et al., 2001); (Malaguti et al., 2006); (Napolis et al., 2011); (Neder et al., 2002); (Sillen et al., 2011); (Vivodtzev et al., 2012); (Zanotti, Felicetti, Maini, & Fracchia, 2003)

<p>Gebruik van supplementen (voeding, vitaminen, medicatie)</p>	<p>135</p>	<p>(Adnot et al., 1988); (Aliverti et al., 2005); (Ambrosino et al., 2008); (Ashutosh, Phadke, Jackson, & Steele, 2000); (Ayers, Mejia, Ward, Lentine, & Mahler, 2001); (Bedard et al., 2012); (Beeh, Singh, Di Scala, & Drollmann, 2012; Beeh, Wagner, Khindri, & Drollmann, 2011); (Belman, Botnick, & Shin, 1996); (Berton, Barbosa, et al., 2010; Berton, Reis, et al., 2010); (Borghesi-Silva et al., 2006); (Bourbeau, Rouleau, & Boucher, 1998); (Bouros et al., 2004); (Broekhuizen, Creutzberg, Weling-Scheepers, Wouters, & Schols, 2005); (Bruni et al., 2012); (Butler, Maya, & Teng, 2013); (C. K. Chan et al., 1988); (Celli, ZuWallack, Wang, & Kesten, 2003); (Chatila, Nugent, Vance, Gaughan, & Criner, 2004); (Christensen, Ryg, Refvem, & Skjonsberg, 2000); (Cooper, Abrazado, Legg, & Kesten, 2010); (Coppoolse, Barstow, Stringer, Carithers, & Casaburi, 1997); (Dahl et al., 2009); (D'Angelo, Santus, Civitillo, Centanni, & Pecchiari, 2009); (Deacon et al., 2008); (Dean et al., 1992); (Delzell, 2013); (Di Marco et al., 2003); (Dreher et al., 2009); (Eguchi et al., 2007); (Emtner, Porszasz, Burns, Somfay, & Casaburi, 2003); (Eves, Petersen, Haykowsky, Wong, & Jones, 2006; Eves et al., 2009); (Faager et al., 2006); (Fuld et al., 2005); (Gagnon et al., 2012); (Garrod, Bestall, Paul, & Wedzicha, 1999; Garrod, Paul, & Wedzicha, 2000); (Gong, Shamoo, Anderson, & Linn, 1997); (Gosselin et al., 2004); (Gueli et al., 2011); (Guenette et al., 2011; Guenette, Webb, & O'Donnell, 2013); (Gupta, Brooks, Lacasse, & Goldstein, 2006); (Haas et al., 1990); (Hagarty et al., 1997); (Haidl et al., 2004); (Hay et al., 1992); (Heraud, Prefaut, Durand, & Varray, 2008); (Holverda et al., 2008); (Hussain et al., 2011); (Ikeda et al., 1996); (Iranmanesh, Rochester, Liu, & Veldhuis, 2011); (Izumizaki et al., 2008); (Jankelson, Hosseini, Mather, Seale, & Young, 1997); (Jensen et al., 2012; Jensen, Amjadi, Harris-McAllister, Webb, & O'Donnell, 2008); (Jones, Paul, Bell, & Wedzicha, 1995); (Jones et al., 1995); (Katsenos, Charisis, Daskalopoulos,</p>
---	------------	--

	<p>Constantopoulos, & Vassiliou, 2006); (Kesten, Casaburi, Kukafka, & Cooper, 2008); (Kirsch et al., 1989); (Lacasse, Lecours, Pelletier, Begin, & Maltais, 2005); (Lewis, Eaton, Young, & Kolbe, 2003); (Louvaris et al., 2012); (Magnussen et al., 2012); (Mahler, 1987; Mahler et al., 2009); (Mainguy et al., 2012); (Maltais et al., 2011; Maltais et al., 2005; Maltais et al., 2001); (Man et al., 2004); (Marciniuk et al., 2007); (Marques-Magallanes, Storer, & Cooper, 1998); (Marvin, Baker, Dutt, Murphy, & Bone, 1983); (Melani & Di Gregorio, 1999); (Morrell et al., 2005); (Mulloy & McNicholas, 1993); (Nandi et al., 2003); (Neilly et al., 1989); (Newman, Tamir, Speedy, Newman, & Ben-Dov, 1994); (Nunes et al., 2008); (D. E. O'Donnell et al., 2011; D. E. O'Donnell, D'Arsigny, Fitzpatrick, & Webb, 2002; D. E. O'Donnell, D'Arsigny, & Webb, 2001; D. E. O'Donnell, Fluge, et al., 2004; D. E. O'Donnell, Lam, & Webb, 1999; D. E. O'Donnell et al., 2009; D. E. O'Donnell et al., 2006; D. E. O'Donnell, Voduc, Fitzpatrick, & Webb, 2004); (Oga, Nishimura, Tsukino, & Sato, 2004; Oga et al., 2003); (Padkao et al., 2010); (Park et al., 2012); (Patakas, Andreadis, Mavrofridis, & Argyropoulou, 1998); (Peters, Webb, & O'Donnell, 2006); (Pierantonio Laveneziana, Palange, Ora, Martolini, & O'Donnell, 2009; Pierantonio Laveneziana et al., 2011); (Puhan, Schunemann, Frey, Scharplatz, & Bachmann, 2005); (Rea et al., 2010); (Rietema et al., 2008); (Sandland, Morgan, & Singh, 2008); (Sasse, Causing, Stansbury, & Light, 1995); (Satta et al., 1991); (Schuurmans, Botha, Steyn, Richter, & Bolliger, 2005); (Shioya et al., 2008); (Shivaram, Cash, Mateo, & Shim, 1997); (Siqueira et al., 2010); (Solway, Brooks, Lau, & Goldstein, 2002); (Somfay, Porszasz, Lee, & Casaburi, 2001, 2002); (Spence, Hay, Carter, Pearson, & Calverley, 1993); (Stav, Raz, & Shpirer, 2009); (Steiner, Barton, Singh, & Morgan, 2003); (Stevenson & Calverley, 2004); (Strain, Kinasewitz, Franco, & George, 1985); (Sugawara et al., 2010; Sugawara et al., 2012);</p>
--	--

		(Sukisaki, Senjyu, Oishi, Rikitomi, & Ariyoshi, 2008); (T. Ringbaek, Martinez, & Lange, 2013); (Teramoto et al., 1996); (Travers, Laveneziana, Webb, Kesten, & O'Donnell, 2007); (Tsukino et al., 1998); (Tzani et al., 2011); (Vagaggini et al., 1996); (Voduc et al., 2012); (Vogelmeier et al., 2011); (Wassermann, Pothoff, Subbe, Bahra, & Hilger, 1994); (Weisberg et al., 2002); (Womble, Schwartzstein, Johnston, & Roberts, 2012); (Wongsurakiat et al., 2004); (Yang et al., 1996); (Yoshimura et al., 2012)
Hydrotherapie	3	(de Souto Araujo et al., 2012); (Gadoury et al., 2005); (Wadell, Sundelin, Henriksson-Larsen, & Lundgren, 2004)
Lichttherapie	1	(Miranda, Leal-Junior, Marchetti, & Dal Corso, 2013)
Mortaliteitscijfers	1	(Singer, 2005)
Osteopathie	3	(Engel, Vemulpad, & Beath, 2013); (Shakil-ur-Rehman e.a., 2013); (Zanotti et al., 2012)
Psychosociaal economische en/of cognitieve ondersteuning	9	(Carrieri-Kohlman et al., 2010); (Etnier & Berry, 2001); (Fan, Giardino, Blough, Kaplan, & Ramsey, 2008); (Hiraga et al., 2003); (Hsia, Casaburi, Pradhan, Torres, & Porszasz, 2009); (Patessio & Donner, 1994); (Pitta et al., 2008); (Soicher et al., 2012); (Vitacca, Bianchi, Sarva, Paneroni, & Balbi, 2006)
Tai chi	4	(A. W. Chan, Lee, Suen, & Tam, 2011); (Leung, Alison, McKeough, & Peters, 2011; Leung, McKeough, Peters, & Alison, 2013); Yoa e.a. (2004)
Ultrasound	1	(Menon et al., 2012)

Validatie parameters/schaal/apparaat	19	(Carter et al., 2003); (Chandra et al., 2012); (Dallas, McCusker, Haggerty, Rochester, & Zuwallack, 2009); (de Torres et al., 2002); (Garcia-Aymerich et al., 2011); (Hadcroft & Calverley, 2001); (Hareendran et al., 2012); (Mahler, Fierro-Carrion, Mejia-Alfaro, Ward, & Baird, 2005); (Mejia, Ward, Lentine, & Mahler, 1999); (D. E. O'Donnell et al., 2009); (Prigatano, Wright, & Levin, 1984); (Schonhofer, Ardes, Geibel, Kohler, & Jones, 1997); (Starobin et al., 2006); (Stulberg, Carrieri-Kohlman, Gormley, Tsang, & Paul, 1999); (Terziyski, Marinov, Hodgev, Tokmakova, & Kostianev, 2010); (Vagaggini et al., 2003); (Wolkove, Baltzan, Kamel, & Rotaple, 2004); (Woltjer, Bogaard, & de Vries, 1996); (Terziyski et al., 2010)
Vetweefsel inflammatie	1	(van den Borst e.a., 2009)
Vibratietherapie	3	(Fujie et al., 2002); (Furness, Bate, Welsh, Naughton, & Lorenzen, 2012); (Pleguezuelos et al., 2013)
Yoga	1	(Donesky-Cuenco, Nguyen, Paul, & Carrieri-Kohlman, 2009)
TOTAAL	333	

4.2. Resultaten kwaliteitsbeoordeling

Databank PEDro gebruikt de PEDro-schaal om de door hun geüploade artikels te beoordelen. Deze schaal bestaat uit 11 vragen: gerandomiseerd toegewezen, verborgen toegewezen, subjecten geblindeerd, therapeuten geblindeerd, beoordelaars geblindeerd, homogene basislijn, goede follow-up, intention-to-treat analyse, vergelijking tussen de groepen, puntschatting-en-variabiliteit en toelatingscriteria (bijlage 2). Tweeënzeventig van de 92 artikels hebben een score lager dan 6 (tabel 2). De gemiddelde score van de pedro-schaal was 0/10 (n = 1), 1/10 (n = 2), 2/10 (n = 5), 3/10 (n = 13), 4/10 (n = 27), 5/10 (n = 24), 6/10 (n = 8), 7/10 (n = 6), 8/10 (n = 5), 9/10 (n = 1), 10/10 (n = 0). De geïncludeerde studies scoren goed op 'vergelijking tussen de groepen' (n = 83), 'puntschatting en variabiliteit' en 'toelatingscriteria' (n = 66), 'randomisatie' (n = 65) en 'vergelijkbaarheid groepen' (n = 62). Ze scoren minder goed op 'blinding therapeuten' (n = 91), 'blinding patiënten' (n = 81), 'blinding effectbeoordelaar' (n = 77) en 'blinding van de randomisatie' (n = 71).

Tabel 2: Kritische beoordeling van geïncludeerde studies

	Randomisatie	Blinding van de randomisatie	Blinding patiënten	Blinding therapeuten	Blinding effectbeoordelaars	Vergelijkbaarheid van de groepen	Goede follow-up	Intention-to-treat analyse	Vergelijking tussen de groepen	Puntschatting en variabiliteit	Toelatingscriteria	Totaal
Alexander JL. 2008	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	3/10
Arnardottir RH. 2006	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	5/10
Bartels MN 2003	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	3/10
Belman MJ. 1982	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja	Nee	4/10
Belman MJ. 1988	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	4/10
Bianchi R 2010	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	4/10
Bjorgen S. 2009	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	3/10
Borghi-Silva A. 2009	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	4/10
Bratas O 2010	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	4/10
Breyer MK. 2010	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Nee	5/10
Bronstad E 2012	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	5/10
Bronstad E. 2013	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	5/10
Camillo CA. 2011	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	5/10
Chiappa GR 2008	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	5/10
Clark CJ. 1996	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	3/10
Clark CJ. 2000	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	5/10
Colucci M. 2010	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	7/10
Constantin D 2013	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	9/10
Cooper CB. 2009	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	4/10

Coppoolse R. 1999	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	4/10
Dekhuijzen PN. 1991	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	5/10
Dolmage TE. 2007	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Nee	5/10
Donesky-Cuenca D. 2007	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	5/10
Dourado VZ 2009	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	7/10
Eastwood PR. 2006	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Ja	Nee	Ja	2/10
Emery CF 2003	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	5/10
Epstein SK. 1997	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	5/10
Gimenez. 2000	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	3/10
Gloeckl R. 2012	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja	8/10						
Gosselin N. 2003	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	3/10
Green RH 2006	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Nee	6/10
Hamaoka T 2005	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	3/10
Helgerud J 2009	nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	4/10
Hernandez MT. 2000	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	4/10
Hjiek MJ. 2007	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja	6/10
Horowitz MB 1996	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	4/10
Horowitz MB 1998	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	3/10
Hsia D 2009	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	3/10						
Kirsten DK. 1998	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	5/10
Klijn P. 2013	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja	8/10						
Kongsgaard M. 2004	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	4/10
Larson JL. 1999	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	5/10
Laveneziana P 2011	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Ja	Nee	Ja	5/10
Laviolette L 2009	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	5/10

Lonsdorfer-Wolf E. 2004	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	4/10
Mador MJ 2001	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	1/10						
Mador MJ 2004	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	4/10
Mador MJ. 2009	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	7/10
Mahler DA 2003	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja	2/10
Marrara KT 2008	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	4/10
Mathur RS. 1995	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Nee	4/10
McKeough ZJ 2008	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	5/10
Muthu KTS. 2010	Ja	Nee	Ja	1/10								
Nasis IG. 2009	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	4/10
Ngaage DL 2004	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja	2/10
Normandin EA. 2002	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	3/10						
O'Donnell DE 2006	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	8/10
Patessio A. 1989	Ja	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	4/10
Patessio A. 1992	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	4/10
Patessio A. 1994	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	2/10
Petrovic M. 2012	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	4/10
Pitta F. 2004	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	7/10
Porszasz J. 2005	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja	4/10
Preusser BA. 1994	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	5/10
Probst VS. 2011	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	4/10
Puente-Maestu L. 2000	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Nee	4/10
Puente-Maestu L. 2003	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	6/10
Puente-maestu 2005	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	8/10
Puente-Maestu 2006	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	6/10

Puente-Maestu 2009	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	6/10
Punzal PA. 1991	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	4/10
Romagnoli M. 2006	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	5/10
Rooyackers JM. 2003	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	4/10
Santoriello C 2009	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	0/10
Seymour JM 2009	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	7/10
Spruit MA. 2002	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	6/10
Stav D 2009	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	6/10
Tang CY. 2012	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	8/10
Tout R. 2013	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	3/10
Valesso M 2013	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Ja	Nee	Ja	2/10
Van Helvoort HA 2010	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	5/10
Varga J. 2007	Nee	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	7/10
Vivodtzev I 2011	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	3/10
Vogiatzis I. 2002	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	5/10
Vogiatzis I. 2005	Ja	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Nee	6/10
Wadell K. 2013	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	5/10
Wanke T. 1994	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	4/10
Wen H. 2008	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	4/10
Wijkstra PJ 1994	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Nee	5/10
Wijkstra PJ. 1996	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Nee	5/10
Wright P. 2003	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	3/10
Xie S-L. 2003	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	4/10
Ja/Nee	65/ 27	21/ 71	11/ 81	1/91	15/ 77	62/ 30	56/ 36	37/ 55	83/9	66/ 26	66/ 26	

Algemeen zijn er enkele sterktes en zwaktes die terugkomen bij de geïncludeerde studies. Zo maken interventies meestal gebruik van een klein aantal proefpersonen. De resultaten van de interventies worden ook niet altijd even duidelijk weergegeven, als ze al dan niet worden weergegeven. De resultaten worden ook niet altijd weergegeven per interventie, maar in categorieën van positief of negatief effect. Ondanks de exclusiecriteria wordt er toch gebruik van gemaakt in hun interventie, zodat we niet altijd een even goed zicht hebben op enkel het effect van het trainingsprogramma. Er zijn ook geen studies die het effect nagaan van de training via follow-up na de studie om het blijvend effect te meten. De onderzoeksgroepen hebben wel een grote homogeniteit. De methode en interventies worden duidelijk en uitgebreid beschreven.

Tabel 3: Sterkte-zwakte analyse van geïncludeerde studies		
Auteur(s), jaartal	Sterkte	Zwakte
(Colucci et al., 2010)	Zeer weinig parameters besproken; vergelijking van verschillende intensiteiten	Weinig subjecten (n=24); er wordt gesproken van 20 min. armoefeningen maar dan krijgen de verschillende intensiteiten allemaal een andere programmaduur zonder reden.
(Constantin et al., 2013)	Voldoende grote homogene groepen (n= 21 vs 27 vs 32); goede power (80%); goede beschrijving interventies	Vergelijking van verschillende soorten supplementen met elkaar (niet relevant).
(Dourado et al., 2009)	Goede beschrijving reden van drop-out; onderzoeksgroepen goed beschreven.	Weinig subjecten per groep (n= 47) +grote drop-out (n=12); groepen die resultaat hebben op interventie worden vergeleken met deze die geen resultaat hebben; geen vaste intensiteit (50-80%).
(Gloeckl, Halle, & Kenn, 2012)	Goede beschrijving interventie groepen; voldoende subjecten (n=60); goede beschrijving drop-out.	Maakt gebruik van educatie, ademhalingstherapie en psychologische ondersteuning.
(Green et al., 2001)	Goede beschrijving interventies.	Matig aantal subjecten (n= 23 vs 21); geeft niet de score van de parameters na het programma enkel het verschil ertussen; onderling verschil geslacht groot; significant verschil in basislijn voor SWT en CRQ-vragenlijst.
(Hsieh et al., 2007)	Goede beschrijving van de resultaten; goed homogene groepen.	Matig aantal subjecten (n= 18 vs 16); vergelijking van de groep dat de interventie voltooid had met de groep die dit niet voltooid had.
(Klijn, van Keimpema, Legemaat, Gosselink, & van Stel, 2013)	Voldoende subjecten (n= 110), goede beschrijving interventies, goed beschreven in- en exclusiecriteria; voldoende power (80%).	Performance bias mogelijk. Gemiddeld genomen was het trainingsvolume groter bij de traditionele groep, maar lag de intensiteit hoger in de geperiodiseerde groep .
(Mador et al., 2009)	Goede beschrijving interventies, methode.	Matig aantal subjecten (n= 21vs 20).

(Denis E. O'Donnell, Hamilton, & Webb, 2006)	Goed beschreven in- en exclusiecriteria; voldoende power (80%); goed beschreven resultaten.	Weinig subjecten (18 vs 11); 7 subjecten onvolledige data; vooral vergelijking van placebo met tiotropium.
(Pitta, Brunetto, Padovani, & Godoy, 2004)	Goede beschrijving drop-out (n=3); goede beschrijving van de resultaten;	Weinig subjecten (n=13 vs 12);
(Puente-Maestu, SantaCruz, Vargas, Martinez-Abad, & Whipp, 2003)	Goede beschrijving van de methode; net voldoende aantal subjecten (n= 27).	Subjecten op het einde in 2 groepen opgedeeld waarvan 1 groep significant effect had op de critical power en de andere groep had dit niet; minder goed beschreven inclusiecriteria; verwarrende beschrijving van de resultaten.
(Puente-Maestu et al., 2005)	Net voldoende subjecten (n=27); goede beschrijving van de resultaten.	Beschrijving van 4 testen met verschillende intensiteit maar geen oefenprogramma.
(Puente-Maestu, Abad, Pedraza, Sanchez, & Stringer, 2006)	Goede beschrijving van de interventie, resultaten en discussie.	Matig aantal subjecten (n=28 vs 20); geen beschrijving huidige behandeling van de controle groep.
(Puente-Maestu et al., 2009)	Voldoende subjecten (n=105); goede beschrijving methode.	Onderling verschil geslacht groot (n=86 mannen); onderzoekt het minimaal klinisch belangrijk effect voor de uithoudingstijd tijdens constante hoge inspanningsoefening bij 75% en 85%; subjectieve meting van verwachte verbetering.
(Seymour et al., 2010)	Goed beschreven in- en exclusiecriteria; voldoende power (80%); goed beschreven drop-out bij follow-up; voldoende aantal subjecten (n=30 vs 30); voldoende homogene groepen; goed beschreven resultaten.	Dataverlies bij follow-up; vooral gebaseerd op revalidatie na acute exacerbaties.
(Spruit, Gosselink, Troosters, De Paepe, & Decramer, 2002)	Goede beschrijving onderzoeksgroepen, interventies en resultaten.	Matig aantal subjecten (n=24 vs 24), onderling verschil geslacht groot; grote drop-out (n= 12 vs 9).
(Stav et al., 2009)	Goede in- en exclusiecriteria; voldoende aantal subjecten (n=40 vs 40).	Dataverlies bij follow-up na 3 jaar (n= 13); gevarieerd oefenprogramma.

(Tang, Blackstock, Clarence, & Taylor, 2012)	Goede beschrijving interventies en resultaten.	Minder goede inclusiecriteria; weinig subjecten (n= 11 vs 11 vs 10); subjecten hebben 80% van de interventie voltooid.
(Varga, Porszasz, Boda, Casaburi, & Somfay, 2007)	Goede beschrijving in- en exclusiecriteria, interventies en resultaten.	Matig aantal subjecten (n= 22 vs 17 vs 32), onderling verschil geslacht groot.
(Vogiatzis et al., 2005)	Goede beschrijving resultaten.	Weinig subjecten (n= 10 vs 9); maakt gebruik van ademhalingscontrole, relaxatietechnieken, technieken voor pulmonaire secretie, educatie, dieet advies en psychologische ondersteuning.

4.3. Resultaten data-extractie

De primaire onderzoeksvraag van deze literatuurstudie luidt: Wat is de impact van verschillende trainingsmodaliteiten (uithoudings -en/of krachttraining) op de klinische effectiviteit (oefentolerantie, gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit en één seconde waarden) van revalidatie bij COPD?

Deze werd opgesplitst in de onderstaand vermelde 4 onderzoeksvragen. Een overzicht van de data-extractie vindt u terug in tabel 4.

1. *Wat is het effect van variërende intensiteiten bij uithoudingstraining voor het behandelen van oefentolerantie, dyspneu, vermoeidheid en FEV₁ bij COPD?*

Lage intensiteit VS hoge intensiteit:

Hsieh et al. tonen na 6 weken training een toename van 0.02 ± 0.19 L bij lage intensiteit ($\leq 60\%$ VO₂ max) en 0.13 ± 0.28 L bij hoge intensiteit ($> 75\%$ VO₂max) voor FEV₁. Op de BORG-schaal_{dyspneu} in rust was er een slechtere score terug te vinden bij lage intensiteit (+ 0.3 ± 1.5 punten), bij hoge intensiteit zagen ze een verbetering (- 0.1 ± 1.7 punten). Bij de 6 MWT verbeterde beide groepen significant (lage intensiteit: + 40 ± 49 m, hoge intensiteit: + 41 ± 52 m), zonder een significant verschil tussen beiden. De maximale werkbelasting scoort laag-intens (+ 7 ± 13 W) beter dan hoog-intens (+ 5 ± 15 W). Hoog-intens trainen lijkt dus effectiever om FEV₁, rust BORG-score en wandelcapaciteit te verbeteren i.v.m. laag-intens trainen, terwijl laag-intens trainen effectiever is om het maximaal fietsvermogen te verbeteren t.o.v. hoog-intens trainen. Er werden echter geen significante verschillen tussen interventies waargenomen.

Tang et al. vinden, na 174 trainingssessies, dat laag-intense training (40% intensiteit_{max}) een kleiner effect heeft op de 3 MWD (+ 21 m) i.v.m. hoog-intens (70% intensiteit_{max}) trainen (+ 31 m). Dit is voor beide groepen een significante verbetering. Laag-intens trainen geeft een significante verbetering van FEV₁ (+ 3.4%). Het effect van FEV₁ wordt bij hoog-intens niet besproken.

Er kan geconcludeerd worden dat men een grotere verbetering bekomt voor wandelcapaciteit en dyspneu in rust na hoge intensiteitstraining vergeleken met laag-intense training, terwijl de maximale werkbelasting een grotere verbetering toont bij lage intensiteitstraining. Echter is dit verschil tussen de verschillende interventies niet significant. Zowel lage als hoge intensiteitstraining zorgen voor significante verbetering van FEV₁.

Continu training VS intervaltraining:

Mador et al tonen, na een programmaduur van 8 weken, aan dat continu training (fiets: 50% W_{max} , loopband: 80% $km/u_{gem.}$) een grotere verbetering geeft van parameters dan intervaltraining (fiets + loopband: 150 - 75% W_{max} of $km/u_{gem.}$) met uitzondering van 6 MWD. Men vindt significante verbeteringen voor 6 MWD (interval: + 48 ± 54 m, continu: + 32 ± 50 m), maximale werkcapaciteit (interval: + 10 ± 13 W, continu: + 12 ± 13 W) en oefentijd (interval: + 15 ± 13 min, continu: + 19 ± 11 min). Op de 'chronic respiratory disease' - vragenlijst (CRQ) zagen ze een significante verbetering voor dyspneu (interval: + 3 ± 1 punten, uithouding: + 5 ± 3 punten) en vermoeidheid (interval: + 4 ± 5 punten, uithouding: + 5 ± 5 punten) in rust. Er is geen significant verschil tussen beide interventies voor de verandering van de beschreven parameters.

In de studie van Varga et al. wordt er, na 8 weken, een toename aangetroffen voor FEV_1 van 0.1 L bij intervaltraining (90 - 50% W_{piek}) terwijl er bij continu training (80% W_{piek}) geen verandering optreedt. Ook voor de werkbelasting is er een groter verschil te vinden bij intervaltraining (+ 14 ± 12 W) dan bij continu trainen (+ 12 ± 9 W). De BORG-score toont een grotere verbetering aan in de continu groep t.o.v. intervalgroep voor dyspneu (interval: - 0.6 ± 0.1 punten, continu: - 0.7 ± 0.2 punten) en vermoeidheid (interval: - 0.2 ± 0.3 punten, continu: - 0.3 ± 0.2 punten) in rust. Ook in deze studie zijn er geen significante verschillen gevonden tussen beide interventie voor veranderingen van de beschreven parameters.

Continu trainen geeft betere resultaten voor verbetering van HRQOL dan intervaltraining. FEV_1 en wandelcapaciteit verbeteren sterker bij interval t.o.v. continu trainen, terwijl de 2 studies controversieel zijn over de werkbelasting.

2. *Wat is het effect van variërende frequenties voor uithoudingstraining voor het behandelen van oefentolerantie, dyspneu, vermoeidheid en FEV_1 bij COPD?*

Bij de studieselectie werden geen artikels gevonden waarbij men het verschil onderzocht van verscheidene frequenties.

3. *Wat is het effect van variërende volumens bij uithoudingstraining voor het behandelen van oefentolerantie, dyspneu, vermoeidheid en FEV_1 bij COPD?*

Het volume bestaat uit de sessieduur en programmaduur. Er werden geen artikels gevonden bij de studieselectie dat het verschil in effect onderzoekt van sessieduur. Green et al. tonen aan dat 7 weken trainen een grotere verbetering heeft dan 4 weken bij 60% van de oefencapaciteit_{max}. De lange programmaduur scoort beter dan het korte programmaduur op CRQ-vragenlijst met een gemiddeld verschil van +0.80 punten voor dyspneu en +0.46 punten voor vermoeidheid. Het programmaduur van 7 weken scoort ook beter op de shuttle walking test (SWT) met een gemiddelde score van +16.9 m en met +1.15 min op de treadmill endurance test (TET).

Hieruit kan geconcludeerd worden dat hoe langer het programma duurt hoe groter de verbetering is van oefentolerantie en HRQOL.

4. *Wat is het effect op oefentolerantie, dyspneu, vermoeidheid en FEV₁ bij COPD als krachttraining wordt toegevoegd aan of t.o.v. uithoudingstraining?*

De studie van Dourado et al. vergelijkt krachttraining (50 - 80% 1-RM) met uithoudingstraining (lage intensiteit) en combinatietraining (kracht: 50 - 80% 1-RM, uithouding: lage intensiteit) met een programmaduur van 12 weken. Ze ondervonden dat HRQOL en oefentolerantie niet wordt beïnvloed door type oefening, met uitzondering voor perifere spierkracht dat meer consistentere resultaten gaf bij kracht- en combinatietraining.

Uit een 10 weken durend trainingsprogramma van Klijn et al. blijkt dat geperiodiseerde intervaltraining (uithouding: 50% W_{max} , kracht: 40% 1-RM) beter scoort dan traditioneel gecombineerde training (uithouding: 30% W_{max} , kracht: 50% 1-RM). Men zag verbetering in de trainingsduur (geperiodiseerd t.o.v. traditioneel: + 301 sec) en CRQ-vragenlijst (geperiodiseerd t.o.v. traditioneel voor dyspneu: + 0.96 punten). Telkens scoorde de geperiodiseerde groep significant beter. In de traditionele trainingsgroep ervaart men meer last van symptomen tijdens de training.

In de studie van Spruit et al. onderzochten ze het effect van krachttraining (70% 1-RM) versus uithoudingstraining (fiets: 75% W, lopen: 60% km/u_{gem.}) na 12 weken trainen. Men ziet grotere verbeteringen bij uithoudingstraining i.v.m. krachttraining voor handknijpkracht (uithouding: + 30±62%, kracht: + 8±15%), knie-extensie piek moment (uithouding: + 42±21%, kracht: + 20±21%), kracht elleboogflexie (uithouding: + 33±25%, kracht: + 24±19%), 6 MWD (uithouding: + 41±43% = + 95±57 m, kracht: + 38±50% = + 79±74 m) en testduur (uithouding: + 352±276 sec, kracht: + 149±254 sec). Bij krachttraining ziet men een grotere verbetering van piek fietsvermogen (kracht: + 15±16 W, uithouding: + 14±13 W) en maximale knieflexie kracht (kracht: + 31±39%, uithouding: + 28±37%) tegenover uithoudingstraining. Voor HRQOL is er een even grote verbetering tussen beide interventies (kracht: + 16±25 punten, uithouding: + 16±15 punten).

Men kan concluderen dat type oefening geen invloed heeft op HRQOL en FEV₁. De studies zijn tegenstrijdig op vlak van wandelcapaciteit en spierkracht. De verschillen zijn zo klein en afwisselend in voordeel van de verschillende interventies dat ook hier geconcludeerd kan worden dat type oefening geen invloed heeft. Geperiodiseerde combinatietraining scoort wel significant beter dan traditionele combinatietraining.

Tabel 4: Data-extractie van de geïncludeerde studies (n = 20)

Auteur + et al., jaartal	Gerandomiseerd	GOLD-score	Aantal patiënten	Frequentie (x/week)	Volume		Intensiteit	Uithoudingstraining	Krachtraining	Oefentolerantie	Gezondheidsgere lateerde levenskwaliteit (HRQOL)		Eén-seconde waarden (FEV1)	
					Sessieduur (min)	Programmaduur (weken)					Dyspneu	Vermoeidheid		
Colucci, 2010	√	III	24		12.5	3 sessies	50% W_{max}	Continu belasting		↑ t.o.v. incrementele test (IC)	↑, meest	↑, meest		
					10.1		65% W_{max}				≈ t.o.v. IC	↑, minst		↑
					7.6		80% W_{max}				↓ t.o.v. IC	↑		↑, minst
Constantin, 2013	√	III-IV	59 COPD	3		8	5sets, 30reps		Dynamisch	↑, ns vs gezonde				
			21 gezonde				5sets, 30reps							dynamisch

Dourado, 2009	√	II-III	47	3	60	12	3sets, 12reps, 50-80% 1RM Lage-intensiteit (zelf bepaald) 2sets, 8reps, 50-80% 1RM + uithouding (intensiteit zelf bepaald)	Continu Continu	Dyna misch dyna misch	↑, geen s ↑ t.o.v. NR- groep ↑, geen s ↑ t.o.v. NR- groep ↑, geen s ↑ t.o.v. NR- groep	↓, s ↓ t.o.v. NR- groep ↓, s ↓ t.o.v. NR- groep ↓, s ↓ t.o.v. NR- groep		↑, s ↑ t.o.v. NR- groep ↑, s ↑ t.o.v. NR- groep ↑, s ↑ t.o.v. NR- groep
Gloeckl, 2012	√	IV	30 vs 30	5-6	1 ^{ste} week: 10-30; 2-3 ^{de} week: 2x 10, 2x 11	3	60%W _{peak} aan 30sec, 30sec; 3sets, 20reps 60%W _{peak} ; 3sets, 20reps	Interval Continu	Dyna misch Dyna misch	s↑ s↑	s > ↓ dan contin u	> ↓ dan interval	↑

Green, 2001	√	II-III-IV	21 vs 23	2		7 4	60% Oefencapaciteit _{max}	continu		↑, > ↑ dan 4w. ↑	↓, s↓ dan 4w. ↓	↓ ↓	
Hsieh, 2007	√		16 vs 18	2	20-40	6	> 75% VO ₂ _{max} ≤ 60% VO ₂ _{max}	Continu Continu		s ↑, geen s verschil met ≤ 60% s ↑	↓ ↑		↑, > ↑ dan ≤ 60% ↑
Klijn, 2013	√	III	55 vs	<u>3</u> :		10	2-3sets, 50-60% Wmax, 3-5 min; 2 sets, 12-15 reps, 40-50% 1RM. <u>Progressie:</u> 3-5 sets, 2-3min, 65-70% Wmax; ≥ 20 reps.	Geperiodiseerde interval	Dynamisch	↑, s > ↑ dan continu AE + dynamisch RT	↓, s > ↓ dan continu AE + dynamisch RT	↓, s > ↓ dan continu AE + dynamisch RT	

			55	4		<u>Progressieve overbelastin g:</u> Aerob: 2-3 sets, 6-8 min; anaerob: 2- 3 sets, 5 min, 70-80% Wmax; reps ↑, intensiteit ↑. 30% => 75 Wmax; 50% 1RM => progressie Spruit et al.	Continu	Dyna misch	↑	↓	↓	
--	--	--	----	---	--	--	---------	---------------	---	---	---	--

Mador, 2009	√	II-III	21 vs 20	3	21	8	3min blok: 1min = 150%W, 2min = 75%W, of km/u _{geschat} 50%W _{max} , 80% km/u _{gem.}	Interval Continu		s↑ s↑	s↓ s↓	s↓ s↓	
O'Donn ell, 2006	√	II-III	18			20 dagen	75% W _{max}	Continu		↑			
Pitta, 2004	√	II-III	13 Vs 12	3	30	8	80% HF _{piek}	Continu Geen interventie		s↑	s↓	↓	↑
Puente - Maestu , 2003	√	III	17 vs 9	3	45	6	70% W _{max} Controle groep	Continu		s↑			

Puente - Maestu , 2005	√	III	27		Tot sympt omen	1sessie 1sessie 1sessie 1sessie	65%W _{peak} 75%W _{peak} 85%W _{peak} 95%W _{peak}	continu			s↓ ≈ s↑ s↑	s↓ s↓ s↑ s↑	
Puente - Maestu , 2006	√	III	28 vs 20	4	45 => 3x 15	6	70% W _{peak}	Continu Huidige behandeling		↑	s↓ ↓	s↓ ↓	↑ ↓
Puente - Maestu , 2009	√	II-III	105	3	45	8	70% W _{max}	Continu					
Seymo ur, 2010	√	II-III	30 vs 30	2	120	8	Standaard verzorging	Aeroob	dyna misch	↑, s ↑ t.o.v. SV ≈	↓, s↓ t.o.v. SV ↓	↓, > ↑ t.o.v. SV ↓	

Spruit, 2002	√	II-III	24 Vs 24	3	90	12 = 36 sessies	70% 1RM, 3sets, 8reps Fiets: 30 => 75%W, wandelen: 60% km/u _{gem.} 10 => 25min, arm cranking: 4 => 9min	Continu	dyna misch	s↑ s↑	s↓ s↓	s↓ s↓	
Stav, 2009	√	II-III	40 vs 40	4	Tot sympt omen	3 jaar	10W => + 10W/min (75% W _{max}) Standaard verzorging	Continu		s↑ t.o.v. SV			

Tang, 2012	√	Acut e exac erba tie	11 vs 10 vs 11	2x/dag 2x/dag 1x/dag	27,5 27.5 ?	174 sessies	40% 70% Standaard verzorging	Continu Continu		s↑ s↑ ≈			s↑ s↑
Varga, 2007	X	II-III	22 vs 17 vs 32	3	45 30 30 => 45	8	80% W_{piek} 90% W_{piek} aan 2 min, 50% W_{peak} aan 1 min Zelf te bepalen	Continu Interval Continu		s ↑ s ↑ ≈	↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	
Vogiatz is, 2005	√	III	10 vs 9	3	45 30	10	124% W_{peak} 75% W_{peak}	Interval (30sec belasting, 30sec rust) Continu		s↑ s↑	s> ↓ dan contin u	S > ↓ dan contin	

5. Discussie

5.1. Reflectie over kwaliteit studies

De geïncludeerde studies gebruikt bij de data-extractie hebben een gevarieerde kwaliteitsbeoordeling. Beoordeeld met de Pedro-schaal behalen 8 studies een 6/10, 6 studies 7/10, 5 studies 8/10 en 1 studie 9/10. Van de 20 geïncludeerde studies zijn er 6 geëxcludeerd omwille van niet te beantwoorden aan de onderzoeksvraag van deze studie (zie figuur 1). Het totaal van 14 geïncludeerde studies scoren in het algemeen goed (ja/nee) op de kwaliteitsbeoordeling. Voor 'randomisatie', 'blinding randomisatie' en 'vergelijking tussen de groepen' wordt er gescoord met 13 tegen 1. De ene studie (Varga et al., 2007) bij 'randomisatie' laten ze de patiënten dichtwonend bij het trainingscentrum randomiseren in de continu- of interval groep. Degene die verderaf wonen zitten in de groep dat hun intensiteit zelf mag bepalen. Om zelf geen invloed te hebben konden ze alle participanten randomiseren wat de objectiviteit van de studie bevordert. Er wordt een score behaald van 12/2 voor 'vergelijkbaarheid groep', 'goede follow-up', 'puntenschaalvariabiliteit' en 'toelatingscriteria'. 'Intention-to-treat' behaalt 10 tegen 4. Er wordt gelijkmatig gescoord met een score van 7/7 voor 'blinding effectbeoordelaar'. Om een objectiever beeld te bekomen van de resultaten en zo eventuele beïnvloeding(en) te voorkomen ligt deze score te laag aangezien men gemakkelijk de effectbeoordelaar kan blinderen. Er wordt slecht gescoord op 'blinding patiënt' en 'blinding therapeut' met respectievelijk 2/12 en 0/14. Deze lage score komt doordat de therapeuten moeten weten welke therapievorm(en) ze moeten geven. Doordat de patiënten participeren aan een actief trainingsprogramma, realiseren ze in welke interventiegroep ze verkeren. Men kan de patiënten en therapeuten wel blinderen in een studie waar er 2 of meerdere interventies met elkaar vergeleken worden. De patiënten en therapeuten mogen dan wel niet op de hoogte gebracht worden waaruit de andere interventies bestaan.

Merkwaardig is dat in 11 studies relatief weinig subjecten hebben deelgenomen aan de studie ($n < 30$), met als gevolg een laag statistische power en een klein trainingseffect tussen de vergeleken interventies. Hierdoor is het moeilijker om een conclusie te trekken uit de resultaten en deze te generaliseren. De resultaten worden soms niet weergegeven of in groepen van 'positief effect' en 'negatief effect' weergegeven. Zo weet men niet hoe groot het effect is enkel dat er één is of niet. In het geval van de groepen weet men niet wat het effect is per interventie en dus geen conclusie kunt trekken welke interventie een effect heeft en wat dit effect is. Vier studies hebben een grote drop-out wat leidt tot dataverlies. Er zijn geen studies die het effect meten na de studie om het blijvend effect van de interventie na te gaan. Zoals hierboven weergegeven zijn de onderzoeksgroepen telkens zeer homogeen wat de studie ten goede komt. Algemeen worden de methodes en interventies goed beschreven, zodat de lezer goed op de hoogte is hoe de onderzoekers geredeneerd hebben en het onderzoek verlopen is. Al zijn er 4 studies die gebruik maken van een 'standaard behandeling' of 'huidige behandeling' als controle groep, zonder deze interventie te beschrijven.

5.2. Reflectie over bevindingen in functie van onderzoeksvragen

De onderzoeksvraag is onderverdeelt in 4 deelvragen, dit om het effect per trainingsparameter te kennen. Geen van de 14 artikels kan ten volle beantwoorden aan de deelvragen. Zo is er uit elk artikel de nodige informatie gehaald om op zoveel mogelijk deelvragen te beantwoorden.

Om het effect na te gaan in differentiërende intensiteiten voldeden 12 studies. Acht studies (Dourado et al., Green et al., O'Donnell et al., Pitta et al., Puente-Maestu et al. 2003 + 2006, Spruit et al. en Stav et al.) bespreken het effect van intensiteit. Al de studies tonen een (significante) verbetering van oefentolerantie en HRQOL, enkel over FEV₁ zijn de resultaten verschillend. Bij Green et al. (2x in de week) blijft FEV₁ constant, hoewel bij Pitta et al. en Puente-Maestu 2006 de FEV₁-waarde verbetert. Een mogelijke verklaring hiervoor is de lagere intensiteit en frequentie in de studie van Green et al. Drie studies (Hsieh et al., Tang et al. en Varga et al.) vergelijken verschillende intensiteiten in dezelfde populatie. Zowel bij lage als hoge intensiteit is er een significante verbetering van de oefentolerantie. Bij het zelf mogen kiezen van intensiteit blijft de oefentolerantie echter een constante. In de studie van Hsieh et al. is er een niet significante verbetering bij hoge intensiteit t.o.v. lage intensiteit voor oefentolerantie en FEV₁. In de overige 2 studies is er geen vergelijking gemaakt. Op vlak van dyspneu in rust is er een daling bij hoge intensiteit en stijging bij lage intensiteit voor Hsieh et al. Bij Varga et al. is er een daling te zien voor hoge intensiteit als zelf bepalen van intensiteit. In de studie van Tang et al. is er een significante verbetering voor FEV₁ in de lage intensiteitgroep. Bij Hsieh et al. is er een grotere stijging van FEV₁ bij hoge intensiteit dan lage intensiteit. Ook Varga et al. toont een verbetering aan van FEV₁ bij hoge intensiteit, echter blijft dit constant bij de groep dat de intensiteit zelf mag bepalen. Twee studies vergelijken continu met intervaltraining (Mader et al. en Varga et al.). Beide tonen ze een (significante) verbetering aan van de oefentolerantie en HRQOL. Varga et al. toont ook een stijging aan van FEV₁. Er zijn geen significante verschillen gevonden tussen continu en intervaltraining voor oefentolerantie en HRQOL in beide studies.

Er zijn geen studies die voldoen aan de criteria van deze literatuurstudie om het effect na te gaan van trainingsfrequentie alsook van sessieduur. Er is 1 studie die het effect onderzoekt van variërende programmaduur. Green et al. tonen aan dat er een grotere toename is van de oefentolerantie als de programmaduur toeneemt. Voor dyspneu een vermoeidheid in rust is er een grotere verbetering in het verlengd programma, met enkel een significant verschil voor dyspneu in rust. Echter was er al een significant verschil tussen beide groepen in de beginwaarden voor SWT, dyspneu en vermoeidheid.

Vier studies (Dourado et al., Klijn et al., Seymour et al. en Spruit et al.) gaan het effect na van krachttraining als aanvulling op uithoudingstraining of als individueel trainingstype. Dourado et al. onderzoekt het effect van krachttraining VS uithoudingstraining VS combinatietraining. Men geeft enkel het effect weer als responsgroep en niet-responsgroep. Er kan dus geen conclusie getrokken worden uit de resultaten. In de studie van Seymour et al. (combinatietraining VS standaard verzorging) en Spruit et al. (krachttraining VS uithoudingstraining) ziet men een (significante) verbetering voor oefentolerantie en HRQOL. Bij Seymour et al is er een significante verbetering t.o.v. standaard verzorging voor beide klinische effecten. In de studie van Klijn et al. is er een verbetering te zien bij beide combinatietrainingen. De uithoudingsgroep dat werkt met intervaltraining scoort op het domein van oefentolerantie en HRQOL significant beter dan continu uithoudingstraining. FEV₁ is niet besproken. Gemiddeld genomen lag het trainingsvolume hoger in de traditionele groep, maar de intensiteit bij de geperiodiseerde groep.

Men kan zich de vraag stellen of bovenvermelde bevindingen uit de literatuur stroken met de klinische aanbevelingen. Volgens de klinische richtlijnen van Marciniuk et al. (2010) is uithoudingstraining de hoeksteen van een COPD-revalidatieprogramma en krachttraining een goede aanvulling. Uithoudingstraining scoort beter op de fietsinspanningstest, terwijl combinatietraining beter scoort op de 6 MWT en voor een grotere krachtwinst zorgt dan uithoudingstraining. De hierin beschreven studie van Ortega zegt dat 1/2 uithoudingstraining + 1/2 krachttraining gelijk is aan enkel uithoudings- of krachttraining. De klinische richtlijnen van Eves et al. (2011) resulteert dat fysieke activiteit/training de oefentolerantie, symptomen en HRQOL verbetert. Uit de resultaten blijkt dat het type oefening geen invloed heeft op de mate van verbetering bij HRQOL en FEV₁. Dit kunnen we ook concluderen bij de wandelcapaciteit en spierkracht aangezien het verschil in toename minimaal is en afhankelijk van de studie tussen de interventie (uithoudings-, kracht- en combinatietraining). Marciniuk et al. (2010) concludeerden dat een programmaduur van 18 maanden voor grotere verbeteringen zorgt van beperkingen, fysiek en cognitief functioneren dan de standaard voorgeschreven 6-8 weken. Dit komt overeen met de conclusie dat getrokken is uit de resultaten. Green et al. (2001) zag een grotere verbetering van oefentolerantie en HRQOL na 7 weken dan na 4 weken. De huidige trainingsrichtlijnen voor uithoudingstraining is matige tot hoge intensiteit (60-80 W_{max}). Intervaltraining bestaat uit 30 sec - 3 minuten aan 80-100% W_{max} en complete rust of actief herstel (30-40% W_{max}). Het is aangetoond dat interval tolerabel is bij COPD (Eves & Davidson, 2011). Dit met een programmaduur van 18 maanden (Marciniuk et al., 2010). De aanbevelingen voor krachttraining zijn momenteel: : 1-4 sets, 6-12 reps aan 50-80% van één maximale rep (1-RM). Dit moet progressief verhoogd worden, vooral bij de OL, naar > 80% 1-RM (hoge intensiteit), omdat dit bij sommige meer voordelen geeft. Rekening houdend met de bevindingen uit de geïncludeerde artikels, onderzoek van trainingsparameters en inspanningsfysiologie bij gezonde mensen, en de revalidatiedoelstellingen zou het oefenprogramma er als volgt kunnen uitzien. Continu training als de doelstellingen gericht zijn op HRQOL en werkbelasting. Intervaltraining voor FEV₁ en wandelcapaciteit. Hoog-intens trainen (> 75%) is aanbevolen voor de wandelcapaciteit en dyspneu, hier en tegen scoor de werkbelasting_{max} beter bij laag-intens trainen. Het trainingsprogramma bestaat verder uit de frequentie met minstens 3x/week, een sessieduur van minstens 50 min en een programmaduur van 18 maanden.

5.3. Reflecties over sterkte en beperkingen van literatuurstudie

Een grote beperking van de literatuurstudie is het te kort aan vergelijkende studies. Er zijn maar 2 studies dat continu vergelijkt met intervaltraining. Er zijn geen studies die verschillende frequenties en sessieduur bestuderen. Voor programmaduur is er 1 studie en kan er niet vergeleken worden. Er is ook maar 1 studie dat uithoudingstraining vergelijkt met krachttraining en combinatietraining. Hier kan men geen conclusies uit het resultaat trekken omdat ze dit omvormen in responsgroep en niet-responsgroep.

Om niets aan het toeval over te laten en de literatuurstudie vanuit verschillende visies te bekijken zijn de onderzoekers afzonderlijk begonnen aan de methode. Dit om geen artikels mis te lopen. Zo is er ook de zoekterm 'exercise' toegevoegd wat een overkoepelende term is van de andere zoektermen uit variabele groep 1. Er is gebruik gemaakt van 3 databanken om het zoekgebied uit te breiden. De artikels wat voldoen aan de criteria van deze literatuurstudie zijn allen verkregen op de databank van de Koninklijke Universiteit van Leuven (KUL).

5.4. Aanbevelingen voor toekomstige studies

Om de resultaten zo objectief mogelijk te houden en invloeden van buitenaf te verkleinen zou men de effectbeoordelaar(s) moeten blinderen. Dit ook voor therapeut(en) en patiënten indien mogelijk. Om een beter beeld te bekomen van het effect van uithoudingstraining en/of krachttraining zouden er meer subjecten ($n = > 30$) moeten meedoen aan het onderzoek, zonder in te boeten aan de power ($> 80\%$). Zo kan men de resultaten beter generaliseren. Er is ook nood aan meer (vergelijkende) onderzoeken van hoge kwaliteit met duidelijk resultaten om het trainingseffect na te gaan. Dit voor continu VS intervaltraining, trainingsfrequentie en volume, en uithoudingstraining VS krachttraining VS combinatietraining.

6. Conclusie

De gekozen trainingsmodaliteiten in de revalidatie van COPD patiënten moet gekozen worden a.d.h.v. gewenste doelstellingen. Het type oefening (uithoudings-, kracht- of combinatietraining) blijkt geen verschil in effect te hebben op HRQOL, FEV₁, wandelcapaciteit en spierkracht. Continu training heeft een groter klinisch effect voor HRQOL en werkbelasting, intervaltraining bij FEV₁ en wandelcapaciteit. Hoog-intens trainen ($\geq 75\%$) heeft een groter klinisch effect voor wandelcapaciteit en dyspneu, terwijl laag-intens (40%) trainen bij werkbelasting_{max}. Het programmaduur moet minstens 18 maanden duren.

7. Referentielijst

Geïnccludeerde studies:

- Chodzko-Zajko, W. J., Proctor, D. N., Fiatarone Singh, M. A., Minson, C. T., Nigg, C. R., Salem, G. J., & Skinner, J. S. (2009). American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*, *41*(7), 1510-1530. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181a0c95c
- Colucci, M., Cortopassi, F., Porto, E., Castro, A., Colucci, E., Iamonti, V. C., . . . Jardim, J. R. (2010). Upper limb exercises using varied workloads and their association with dynamic hyperinflation in patients with COPD. *Chest*, *138*(1), 39-46. doi: 10.1378/chest.09-2878
- Constantin, D., Menon, M. K., Houchen-Wolloff, L., Morgan, M. D., Singh, S. J., Greenhaff, P., & Steiner, M. C. (2013). Skeletal muscle molecular responses to resistance training and dietary supplementation in COPD. *Thorax*, *68*(7), 625-633. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202764
- COPD GOLD (2008).
- COPD GOLD Revision (2011).
- COPD GOLD (2014).
- Dourado, V. Z., Antunes, L. C., Tanni, S. E., & Godoy, I. (2009). Factors associated with the minimal clinically important difference for health-related quality of life after physical conditioning in patients with COPD. *J Bras Pneumol*, *35*(9), 846-853.
- Eves, N. D., & Davidson, W. J. (2011). Evidence-based risk assessment and recommendations for physical activity clearance: respiratory disease. *Appl Physiol Nutr Metab*, *36 Suppl 1*, S80-100. doi: 10.1139/h11-057
- Gloeckl, R., Halle, M., & Kenn, K. (2012). Interval versus continuous training in lung transplant candidates: a randomized trial. *J Heart Lung Transplant*, *31*(9), 934-941. doi: 10.1016/j.healun.2012.06.004
- Green, R. H., Singh, S. J., Williams, J., & Morgan, M. D. (2001). A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, *56*(2), 143-145.
- Hsieh, M. J., Lan, C. C., Chen, N. H., Huang, C. C., Wu, Y. K., Cho, H. Y., & Tsai, Y. H. (2007). Effects of high-intensity exercise training in a pulmonary rehabilitation programme for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, *12*(3), 381-388. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01077.x
- Klijn, P., van Keimpema, A., Legemaat, M., Gosselink, R., & van Stel, H. (2013). Nonlinear exercise training in advanced chronic obstructive pulmonary disease is superior to traditional exercise training. A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*, *188*(2), 193-200. doi: 10.1164/rccm.201210-1829OC
- Mador, M. J., Krawza, M., Alhajhusian, A., Khan, A. I., Shaffer, M., & Kufel, T. J. (2009). Interval training versus continuous training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, *29*(2), 126-132. doi: 10.1097/HCR.0b013e31819a024f

- Magureanu, I. L., & Furtunescu, F. (2013). [The importance of determining the prevalence of COPD]. *Pneumologia*, 62(4), 239-246.
- Marciniuk, D. D., Brooks, D., Butcher, S., Debigare, R., Dechman, G., Ford, G., . . . Muthuri, S. K. (2010). Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease--practical issues: a Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Can Respir J*, 17(4), 159-168.
- O'Donnell, D. E., Hamilton, A. L., & Webb, K. A. (2006). Sensory-mechanical relationships during high-intensity, constant-work-rate exercise in COPD. *Journal of Applied Physiology*, 101(4), 1025-1035. doi: 10.1152/jappphysiol.01470.2005
- Pitta, F., Brunetto, A. F., Padovani, C. R., & Godoy, I. (2004). Effects of isolated cycle ergometer training on patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 71(5), 477-483. doi: 10.1159/000080632
- Puente-Maestu, L., SantaCruz, A., Vargas, T., Martinez-Abad, Y., & Whipp, B. J. (2003). Effects of training on the tolerance to high-intensity exercise in patients with severe COPD. *Respiration*, 70(4), 367-370. doi: 10.1159/000072899
- Puente-Maestu, L., Villar, F., de Miguel, J., Stringer, W. W., Sanz, P., Sanz, M. L., . . . Martinez-Abad, Y. (2009). Clinical relevance of constant power exercise duration changes in COPD. *European Respiratory Journal*, 34(2), 340-345. doi: 10.1183/09031936.00078308
- Puente-Maestu, L., Abad, Y. M., Pedraza, F., Sanchez, G., & Stringer, W. W. (2006). A controlled trial of the effects of leg training on breathing pattern and dynamic hyperinflation in severe COPD. *Lung*, 184(3), 159-167. doi: 10.1007/s00408-005-2576-x
- Puente-Maestu, L., de Pedro, J. G., Martinez-Abad, Y., de Ona, J. M. R., Llorente, D., & Cubillo, J. M. (2005). Dyspnea, ventilatory pattern, and changes in dynamic hyperinflation related to the intensity of constant work rate exercise in COPD. *Chest*, 128(2), 651-656. doi: 10.1378/chest.128.2.651
- Russi, E. W., Karrer, W., Brutsche, M., Eich, C., Fitting, J. W., Frey, M., . . . Stolz, D. (2013). Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Swiss guidelines. Official guidelines of the Swiss Respiratory Society. *Respiration*, 85(2), 160-174. doi: 10.1159/000346025
- Seymour, J. M., Moore, L., Jolley, C. J., Ward, K., Creasey, J., Steier, J. S., . . . Moxham, J. (2010). Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax*, 65(5), 423-428. doi: 10.1136/thx.2009.124164
- Spruit, M. A., Gosselink, R., Troosters, T., De Paepe, K., & Decramer, M. (2002). Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J*, 19(6), 1072-1078.
- Stav, D., Raz, M., & Shpirer, I. (2009). Three years of pulmonary rehabilitation: inhibit the decline in airflow obstruction, improves exercise endurance time, and body-mass index, in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*, 9, 26. doi: 10.1186/1471-2466-9-26

- Tang, C. Y., Blackstock, F. C., Clarence, M., & Taylor, N. F. (2012). Early rehabilitation exercise program for inpatients during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 32(3), 163-169. doi: 10.1097/HCR.0b013e318252f0b2
- Varga, J., Porszasz, J., Boda, K., Casaburi, R., & Somfay, A. (2007). Supervised high intensity continuous and interval training vs. self-paced training in COPD. *Respir Med*, 101(11), 2297-2304. doi: 10.1016/j.rmed.2007.06.017
- Vogiatzis, I., Terzis, G., Nanas, S., Stratakos, G., Simoes, D. C., Georgiadou, O., . . . Roussos, C. (2005). Skeletal muscle adaptations to interval training in patients with advanced COPD. *Chest*, 128(6), 3838-3845. doi: 10.1378/chest.128.6.3838

Geëxcludeerde studies:

- Adnot, S., Andrivet, P., Piquet, J., Brun-Buisson, C., Rauss, A., Bignon, J., & Lemaire, F. (1988). The effects of urapidil therapy on hemodynamics and gas exchange in exercising patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*, 137(5), 1068-1074. doi: 10.1164/ajrccm/137.5.1068
- Agostini, P., Naidu, B., Cieslik, H., Steyn, R., Rajesh, P. B., Bishay, E., . . . Singh, S. (2013). Effectiveness of incentive spirometry in patients following thoracotomy and lung resection including those at high risk for developing pulmonary complications. *Thorax*, 68(6), 580-585. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202785
- Aliverti, A., Rodger, K., Dellaca, R. L., Stevenson, N., Lo Mauro, A., Pedotti, A., & Calverley, P. M. (2005). Effect of salbutamol on lung function and chest wall volumes at rest and during exercise in COPD. *Thorax*, 60(11), 916-924. doi: 10.1136/thx.2004.037937
- Allan, P. F., Thomas, K. V., Ward, M. R., Harris, A. D., Naworol, G. A., & Ward, J. A. (2009). Feasibility study of noninvasive ventilation with helium-oxygen gas flow for chronic obstructive pulmonary disease during exercise. *Respir Care*, 54(9), 1175-1182.
- Ambrosino, N., Foglio, K., Balzano, G., Paggiaro, P. L., Lessi, P., & Kesten, S. (2008). Tiotropium and exercise training in COPD patients: effects on dyspnea and exercise tolerance. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 3(4), 771-780.
- Argula, R. G., Strange, C., Ramakrishnan, V., & Goldin, J. (2013). Baseline regional perfusion impacts exercise response to endobronchial valve therapy in advanced pulmonary emphysema. *Chest*, 144(5), 1578-1586. doi: 10.1378/chest.12-2826
- Armstrong, H. F., Gonzalez-Costello, J., Jorde, U. P., Ginsburg, M. E., Layton, A. M., Thomashow, B. M., & Bartels, M. N. (2012). The effect of lung volume reduction surgery on chronotropic incompetence. *Respir Med*, 106(10), 1389-1395. doi: 10.1016/j.rmed.2012.06.011
- Ashutosh, K., Phadke, K., Jackson, J. F., & Steele, D. (2000). Use of nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 55(2), 109-113.
- Ayers, M. L., Mejia, R., Ward, J., Lentine, T., & Mahler, D. A. (2001). Effectiveness of salmeterol versus ipratropium bromide on exertional dyspnoea in COPD. *Eur Respir J*, 17(6), 1132-1137.

- Baarends, E. M., Schols, A. M., Akkermans, M. A., & Wouters, E. F. (1997). Decreased mechanical efficiency in clinically stable patients with COPD. *Thorax*, *52*(11), 981-986.
- Barakat, S., Michele, G., George, P., Nicole, V., & Guy, A. (2008). Outpatient pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, *3*(1), 155-162.
- Beauchamp, M. K., O'Hoski, S., Goldstein, R. S., & Brooks, D. (2010). Effect of pulmonary rehabilitation on balance in persons with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*, *91*(9), 1460-1465. doi: 10.1016/j.apmr.2010.06.021
- Bedard, M. E., Brouillard, C., Pepin, V., Provencher, S., Milot, J., Lacasse, Y., . . . Maltais, F. (2012). Tiotropium improves walking endurance in COPD. *Eur Respir J*, *39*(2), 265-271. doi: 10.1183/09031936.00059511
- Beeh, K. M., Singh, D., Di Scala, L., & Drollmann, A. (2012). Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, *7*, 503-513. doi: 10.2147/copd.s32451
- Beeh, K. M., Wagner, F., Khindri, S., & Drollmann, A. F. (2011). Effect of indacaterol on dynamic lung hyperinflation and breathlessness in hyperinflated patients with COPD. *COPD*, *8*(5), 340-345. doi: 10.3109/15412555.2011.594464
- Belman, M. J., Botnick, W. C., & Shin, J. W. (1996). Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, *153*(3), 967-975. doi: 10.1164/ajrccm.153.3.8630581
- Berry, M. J., Rejeski, W. J., Miller, M. E., Adair, N. E., Lang, W., Foy, C. G., & Katula, J. A. (2010). A lifestyle activity intervention in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, *104*(6), 829-839. doi: 10.1016/j.rmed.2010.02.015
- Berton, D. C., Barbosa, P. B., Takara, L. S., Chiappa, G. R., Siqueira, A. C., Bravo, D. M., . . . Neder, J. A. (2010). Bronchodilators accelerate the dynamics of muscle O₂ delivery and utilisation during exercise in COPD. *Thorax*, *65*(7), 588-593. doi: 10.1136/thx.2009.120857
- Berton, D. C., Reis, M., Siqueira, A. C., Barroco, A. C., Takara, L. S., Bravo, D. M., . . . Neder, J. A. (2010). Effects of tiotropium and formoterol on dynamic hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Respir Med*, *104*(9), 1288-1296. doi: 10.1016/j.rmed.2010.05.017
- Bhatt, S. P., Luqman-Arafath, T. K., Gupta, A. K., Mohan, A., Stoltzfus, J. C., Dey, T., . . . Guleria, R. (2013). Volitional pursed lips breathing in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease improves exercise capacity. *Chron Respir Dis*, *10*(1), 5-10. doi: 10.1177/1479972312464244
- Bianchi, L., Foglio, K., Pagani, M., Vitacca, M., Rossi, A., & Ambrosino, N. (1998). Effects of proportional assist ventilation on exercise tolerance in COPD patients with chronic hypercapnia. *Eur Respir J*, *11*(2), 422-427.
- Bianchi, L., Foglio, K., Porta, R., Baiardi, R., Vitacca, M., & Ambrosino, N. (2002). Lack of additional effect of adjunct of assisted ventilation to pulmonary rehabilitation in mild COPD patients. *Respir Med*, *96*(5), 359-367.

- Bogaard, H. J., Hamersma, W. B., Horsch, J. L., Woltjer, H. H., Postmus, P. E., & de Vries, P. M. (1997). Non-invasive assessment of cardiac output during exercise in chronic obstructive pulmonary disease: comparison of the CO₂-rebreathing method and electrical impedance cardiography. *Physiol Meas*, *18*(4), 327-338.
- Borghesi-Silva, A., Baldissera, V., Sampaio, L. M., Pires-DiLorenzo, V. A., Jamami, M., Demonte, A., . . . Costa, D. (2006). L-carnitine as an ergogenic aid for patients with chronic obstructive pulmonary disease submitted to whole-body and respiratory muscle training programs. *Braz J Med Biol Res*, *39*(4), 465-474. doi: /S0100-879x2006000400006
- Borghesi-Silva, A., Di Thommazo, L., Pantoni, C. B., Mendes, R. G., Salvini Tde, F., & Costa, D. (2009). Non-invasive ventilation improves peripheral oxygen saturation and reduces fatigability of quadriceps in patients with COPD. *Respirology*, *14*(4), 537-544. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01515.x
- Bourbeau, J., Rouleau, M. Y., & Boucher, S. (1998). Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, *53*(6), 477-482.
- Bourjeily-Habr, G., Rochester, C. L., Palermo, F., Snyder, P., & Mohsenin, V. (2002). Randomised controlled trial of transcutaneous electrical muscle stimulation of the lower extremities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, *57*(12), 1045-1049.
- Bouros, D., Kottakis, J., Le Gros, V., Overend, T., Della Cioppa, G., & Siafakas, N. (2004). Effects of formoterol and salmeterol on resting inspiratory capacity in COPD patients with poor FEV(1) reversibility. *Curr Med Res Opin*, *20*(5), 581-586. doi: 10.1185/030079904125003368
- Broekhuizen, R., Creutzberg, E. C., Weling-Scheepers, C., Wouters, E. F. M., & Schols, A. (2005). Optimizing oral nutritional drink supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *British Journal of Nutrition*, *93*(6), 965-971. doi: 10.1079/bjn20051437
- Bruni, G. I., Gigliotti, F., Binazzi, B., Romagnoli, I., Duranti, R., & Scano, G. (2012). Dyspnea, chest wall hyperinflation, and rib cage distortion in exercising patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*, *44*(6), 1049-1056. doi: 10.1249/MSS.0b013e318242987d
- Bustamante, V., Casanova, J., Lopez de Santamaria, E., Mas, S., Sellares, J., Gea, J., . . . Barreiro, E. (2008). Redox balance following magnetic stimulation training in the quadriceps of patients with severe COPD. *Free Radic Res*, *42*(11-12), 939-948. doi: 10.1080/10715760802555569
- Bustamante, V., Lopez de Santa Maria, E., Gorostiza, A., Jimenez, U., & Galdiz, J. B. (2010). Muscle training with repetitive magnetic stimulation of the quadriceps in severe COPD patients. *Respir Med*, *104*(2), 237-245. doi: 10.1016/j.rmed.2009.10.001
- Butler, K., Maya, J., & Teng, R. (2013). Effect of ticagrelor on pulmonary function in healthy elderly volunteers and asthma or chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Med Res Opin*, *29*(5), 569-577. doi: 10.1185/03007995.2013.781502
- Cambach, W., Chadwick-Straver, R. V., Wagenaar, R. C., van Keimpema, A. R., & Kemper, H. C. (1997). The effects of a community-based pulmonary rehabilitation programme on exercise tolerance and quality of life: a randomized controlled trial. *Eur Respir J*, *10*(1), 104-113.

- Camillo, C. A., Laburu Vde, M., Goncalves, N. S., Cavalheri, V., Tomasi, F. P., Hernandes, N. A., . . . Pitta, F. (2011). Improvement of heart rate variability after exercise training and its predictors in COPD. *Respir Med*, *105*(7), 1054-1062. doi: 10.1016/j.rmed.2011.01.014
- Carrascossa, C. R., Oliveira, C. C., Borghi-Silva, A., Ferreira, E. M., Maya, J., Queiroga, F., Jr., . . . Neder, J. A. (2010). Haemodynamic effects of proportional assist ventilation during high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, *15*(8), 1185-1191. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01846.x
- Carrieri-Kohlman, V., Donesky-Cuenco, D., Park, S. K., Mackin, L., Nguyen, H. Q., & Paul, S. M. (2010). Additional evidence for the affective dimension of dyspnea in patients with COPD. *Res Nurs Health*, *33*(1), 4-19. doi: 10.1002/nur.20359
- Carrieri-Kohlman, V., Gormley, J. M., Douglas, M. K., Paul, S. M., & Stulberg, M. S. (1996). Exercise training decreases dyspnea and the distress and anxiety associated with it. Monitoring alone may be as effective as coaching. *Chest*, *110*(6), 1526-1535.
- Carrieri-Kohlman, V., Gormley, J. M., Eiser, S., Demir-Deviren, S., Nguyen, H., Paul, S. M., & Stulberg, M. S. (2001). Dyspnea and the affective response during exercise training in obstructive pulmonary disease. *Nurs Res*, *50*(3), 136-146.
- Carter, R., Holiday, D. B., Nwasuruba, C., Stocks, J., Grothues, C., & Tiep, B. (2003). 6-minute walk work for assessment of functional capacity in patients with COPD. *Chest*, *123*(5), 1408-1415.
- Celli, B., ZuWallack, R., Wang, S., & Kesten, S. (2003). Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest*, *124*(5), 1743-1748.
- Chan, A. W., Lee, A., Suen, L. K., & Tam, W. W. (2011). Tai chi Qigong improves lung functions and activity tolerance in COPD clients: a single blind, randomized controlled trial. *Complement Ther Med*, *19*(1), 3-11. doi: 10.1016/j.ctim.2010.12.007
- Chan, C. K., Loke, J., Snyder, P. E., Wackers, F., Mattera, J., & Matthay, R. A. (1988). Oral terbutaline augments cardiac performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci*, *296*(1), 33-38.
- Chandra, D., Wise, R. A., Kulkarni, H. S., Benzo, R. P., Criner, G., Make, B., . . . Scirba, F. C. (2012). Optimizing the 6-min walk test as a measure of exercise capacity in COPD. *Chest*, *142*(6), 1545-1552. doi: 10.1378/chest.11-2702
- Chatila, W., Nugent, T., Vance, G., Gaughan, J., & Criner, G. J. (2004). The effects of high-flow vs low-flow oxygen on exercise in advanced obstructive airways disease. *Chest*, *126*(4), 1108-1115. doi: 10.1378/chest.126.4.1108
- Chin, R. C., Guenette, J. A., Cheng, S., Raghavan, N., Amornputtisathaporn, N., Cortes-Telles, A., . . . O'Donnell, D. E. (2013). Does the respiratory system limit exercise in mild chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med*, *187*(12), 1315-1323. doi: 10.1164/rccm.201211-1970OC
- Christensen, C. C., Ryg, M., Refvem, O. K., & Skjonsberg, O. H. (2000). Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J*, *15*(4), 635-639.

- Ciric, Z., Stankovic, I., Rancic, M., Pejicic, T., & Radovic, M. (2008). [Pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Vojnosanit Pregl*, *65*(7), 533-538.
- Clini, E., Sturani, C., Rossi, A., Viaggi, S., Corrado, A., Donner, C. F., & Ambrosino, N. (2002). The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*, *20*(3), 529-538.
- Collins, E. G., Fehr, L., Bammert, C., O'Connell, S., Laghi, F., Hanson, K., . . . Langbein, W. E. (2003). Effect of ventilation-feedback training on endurance and perceived breathlessness during constant work-rate leg-cycle exercise in patients with COPD. *J Rehabil Res Dev*, *40*(5 Suppl 2), 35-44.
- Collins, E. G., Langbein, W. E., Fehr, L., O'Connell, S., Jelinek, C., Hagarty, E., . . . Laghi, F. (2008). Can ventilation-feedback training augment exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med*, *177*(8), 844-852. doi: 10.1164/rccm.200703-477OC
- Come, C. E., Divo, M. J., San Jose Estepar, R., Sciruba, F. C., Criner, G. J., Marchetti, N., . . . Washko, G. R. (2012). Lung deflation and oxygen pulse in COPD: results from the NETT randomized trial. *Respir Med*, *106*(1), 109-119. doi: 10.1016/j.rmed.2011.07.012
- Cooper, C. B., Abrazado, M., Legg, D., & Kesten, S. (2010). Development and implementation of treadmill exercise testing protocols in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, *5*, 375-385.
- Coppoolse, R., Barstow, T. J., Stringer, W. W., Carithers, E., & Casaburi, R. (1997). Effect of acute bicarbonate administration on exercise responses of COPD patients. *Med Sci Sports Exerc*, *29*(6), 725-732.
- Cordova, F., O'Brien, G., Furukawa, S., Kuzma, A. M., Travaline, J., & Criner, G. J. (1997). Stability of improvements in exercise performance and quality of life following bilateral lung volume reduction surgery in severe COPD. *Chest*, *112*(4), 907-915. doi: 10.1378/chest.112.4.907
- Criner, G. J., Cordova, F. C., Furukawa, S., Kuzma, A. M., Travaline, J. M., Leyenson, V., & O'Brien, G. M. (1999). Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, *160*(6), 2018-2027. doi: 10.1164/ajrccm.160.6.9902117
- Cuttica, M. J., Shah, S. J., Rosenberg, S. R., Orr, R., Beussink, L., Dematte, J. E., . . . Kalhan, R. (2011). Right heart structural changes are independently associated with exercise capacity in non-severe COPD. *PLoS One*, *6*(12), e29069. doi: 10.1371/journal.pone.0029069
- D'Angelo, E., Santus, P., Civitillo, M. F., Centanni, S., & Pecchiari, M. (2009). Expiratory flow-limitation and heliox breathing in resting and exercising COPD patients. *Respir Physiol Neurobiol*, *169*(3), 291-296. doi: 10.1016/j.resp.2009.09.009
- Dahl, R., Kolman, P., Jack, D., Owen, R., Kramer, B., & Higgins, M. (2009). Indacaterol Once-Daily Provides Sustained 24-h Bronchodilation over 52 Weeks of Treatment in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, *179*.
- Dallas, M. I., McCusker, C., Haggerty, M. C., Rochester, C. L., & Zuwallack, R. (2009). Using pedometers to monitor walking activity in outcome assessment for pulmonary rehabilitation. *Chron Respir Dis*, *6*(4), 217-224. doi: 10.1177/1479972309346760

- de Miguel-Diez, J., Carrasco-Garrido, P., Rejas-Gutierrez, J., Martin-Centeno, A., Gobartt-Vazquez, E., Hernandez-Barrera, V., . . . Jimenez-Garcia, R. (2010). The influence of heart disease on characteristics, quality of life, use of health resources, and costs of COPD in primary care settings. *BMC Cardiovasc Disord*, *10*, 8. doi: 10.1186/1471-2261-10-8
- de Souto Araujo, Z. T., de Miranda Silva Nogueira, P. A., Alves Cabral, E. E., dos Santos, L. d. P., da Silva, I. S., & Holanda Ferreira, G. M. (2012). Effectiveness of low-intensity aquatic exercise on COPD: A randomized clinical trial. *Respir Med*, *106*(11), 1535-1543. doi: 10.1016/j.rmed.2012.06.022
- de Torres, J. P., Pinto-Plata, V., Ingenito, E., Bagley, P., Gray, A., Berger, R., & Celli, B. (2002). Power of outcome measurements to detect clinically significant changes in pulmonary rehabilitation of patients with COPD. *Chest*, *121*(4), 1092-1098.
- Deacon, S. J., Vincent, E. E., Greenhaff, P. L., Fox, J., Steiner, M. C., Singh, S. J., & Morgan, M. D. (2008). Randomized controlled trial of dietary creatine as an adjunct therapy to physical training in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, *178*(3), 233-239. doi: 10.1164/rccm.200710-1508OC
- Dean, N. C., Brown, J. K., Himelman, R. B., Doherty, J. J., Gold, W. M., & Stulbarg, M. S. (1992). Oxygen may improve dyspnea and endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and only mild hypoxemia. *Am Rev Respir Dis*, *146*(4), 941-945. doi: 10.1164/ajrccm/146.4.941
- Delzell, J. E., Jr. (2013). Common lung conditions: chronic obstructive pulmonary disease. *FP Essent*, *409*, 23-31.
- Di Marco, F., Milic-Emili, J., Boveri, B., Carlucci, P., Santus, P., Casanova, F., . . . Centanni, S. (2003). Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur Respir J*, *21*(1), 86-94.
- Di Meo, F., Pedone, C., Lubich, S., Pizzoli, C., Traballesi, M., & Incalzi, R. A. (2008). Age does not hamper the response to pulmonary rehabilitation of COPD patients. *Age Ageing*, *37*(5), 530-535. doi: 10.1093/ageing/afn126
- Diaz, O., Begin, P., Andresen, M., Prieto, M. E., Castillo, C., Jorquera, J., & Lisboa, C. (2005). Physiological and clinical effects of diurnal noninvasive ventilation in hypercapnic COPD. *Eur Respir J*, *26*(6), 1016-1023. doi: 10.1183/09031936.05.00033905
- Dolmage, T. E., & Goldstein, R. S. (1997). Proportional assist ventilation and exercise tolerance in subjects with COPD. *Chest*, *111*(4), 948-954.
- Dolmage, T. E., Janaudis-Ferreira, T., Hill, K., Price, S., Brooks, D., & Goldstein, R. S. (2013). Arm elevation and coordinated breathing strategies in patients with COPD. *Chest*, *144*(1), 128-135. doi: 10.1378/chest.12-2467
- Dolmage, T. E., Waddell, T. K., Maltais, F., Guyatt, G. H., Todd, T. R. J., Keshavjee, S., . . . Goldstein, R. S. (2004). The influence of lung volume reduction surgery on exercise in patients with COPD. *European Respiratory Journal*, *23*(2), 269-274. doi: 10.1183/09031936.03.00068503

- Donesky-Cuenco, D., Janson, S., Neuhaus, J., Neilands, T. B., & Carrieri-Kohlman, V. (2007). Adherence to a home-walking prescription in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung, 36*(5), 348-363. doi: 10.1016/j.hrtlng.2006.11.004
- Donesky-Cuenco, D., Nguyen, H. Q., Paul, S., & Carrieri-Kohlman, V. (2009). Yoga therapy decreases dyspnea-related distress and improves functional performance in people with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *J Altern Complement Med, 15*(3), 225-234. doi: 10.1089/acm.2008.0389
- Dreher, M., Doncheva, E., Schwoerer, A., Walterspacher, S., Sonntag, F., Kabitz, H. J., & Windisch, W. (2009). Preserving oxygenation during walking in severe chronic obstructive pulmonary disease: noninvasive ventilation versus oxygen therapy. *Respiration, 78*(2), 154-160. doi: 10.1159/000187717
- Dreher, M., Storre, J. H., Schmoor, C., & Windisch, W. (2010). High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax, 65*(4), 303-308. doi: 10.1136/thx.2009.124263
- Dreher, M., Storre, J. H., & Windisch, W. (2007). Noninvasive ventilation during walking in patients with severe COPD: a randomised cross-over trial. *Eur Respir J, 29*(5), 930-936. doi: 10.1183/09031936.00075806
- Duiverman, M. L., Wempe, J. B., Bladder, G., Vonk, J. M., Zijlstra, J. G., Kerstjens, H. A., & Wijkstra, P. J. (2011). Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. *Respir Res, 12*, 112. doi: 10.1186/1465-9921-12-112
- Eguchi, Y., Tateishi, Y., Umeda, N., Yoshikawa, T., Kamoi, H., Kanazawa, H., . . . Fujimoto, S. (2007). Effects of tiotropium or combined therapy with salmeterol on hyperinflation in COPD. *Osaka City Med J, 53*(1), 25-34.
- Eiser, N. M., Phillips, C., & Wooler, P. A. (2001). Does the mode of inhalation affect the bronchodilator response in patients with severe COPD? *Respir Med, 95*(6), 476-483. doi: 10.1053/rmed.2001.1071
- Emtner, M., Porszasz, J., Burns, M., Somfay, A., & Casaburi, R. (2003). Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Respir Crit Care Med, 168*(9), 1034-1042. doi: 10.1164/rccm.200212-1525OC
- Engel, R. M., Vemulapad, S. R., & Beath, K. (2013). Short-term effects of a course of manual therapy and exercise in people with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a preliminary clinical trial. *J Manipulative Physiol Ther, 36*(8), 490-496. doi: 10.1016/j.jmpt.2013.05.028
- Etnier, J. L., & Berry, M. (2001). Fluid intelligence in an older COPD sample after short- or long-term exercise. *Med Sci Sports Exerc, 33*(10), 1620-1628.
- Eves, N. D., Petersen, S. R., Haykowsky, M. J., Wong, E. Y., & Jones, R. L. (2006). Helium-hyperoxia, exercise, and respiratory mechanics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med, 174*(7), 763-771. doi: 10.1164/rccm.200509-1533OC

- Eves, N. D., Sandmeyer, L. C., Wong, E. Y., Jones, L. W., MacDonald, G. F., Ford, G. T., . . . Jones, R. L. (2009). Helium-hyperoxia: a novel intervention to improve the benefits of pulmonary rehabilitation for patients with COPD. *Chest*, *135*(3), 609-618. doi: 10.1378/chest.08-1517
- Faager, G., Soderlund, K., Skold, C. M., Rundgren, S., Tollback, A., & Jakobsson, P. (2006). Creatine supplementation and physical training in patients with COPD: a double blind, placebo-controlled study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, *1*(4), 445-453.
- Fan, V. S., Giardino, N. D., Blough, D. K., Kaplan, R. M., & Ramsey, S. D. (2008). Costs of pulmonary rehabilitation and predictors of adherence in the National Emphysema Treatment Trial. *COPD*, *5*(2), 105-116. doi: 10.1080/15412550801941190
- Ferrari, M., Vangelista, A., Vedovi, E., Falso, M., Segattini, C., Brotto, E., . . . Lo Cascio, V. (2004). Minimally supervised home rehabilitation improves exercise capacity and health status in patients with COPD. *Am J Phys Med Rehabil*, *83*(5), 337-343.
- Fragoso, C. A. V., Clark, T., & Kotch, A. (1993). THE TIDAL VOLUME RESPONSE TO INCREMENTAL EXERCISE IN COPD. *Chest*, *103*(5), 1438-1441.
- Fujie, T., Tojo, N., Inase, N., Nara, N., Homma, I., & Yoshizawa, Y. (2002). Effect of chest wall vibration on dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol Neurobiol*, *130*(3), 305-316.
- Fuld, J. P., Kilduff, L. P., Neder, J. A., Pitsiladis, Y., Lean, M. E., Ward, S. A., & Cotton, M. M. (2005). Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, *60*(7), 531-537. doi: 10.1136/thx.2004.030452
- Furness, T., Bate, N., Welsh, L., Naughton, G., & Lorenzen, C. (2012). Efficacy of a whole-body vibration intervention to effect exercise tolerance and functional performance of the lower limbs of people with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*, *12*, 71. doi: 10.1186/1471-2466-12-71
- Gadoury, M. A., Schwartzman, K., Rouleau, M., Maltais, F., Julien, M., Beaupre, A., . . . Bourbeau, J. (2005). Self-management reduces both short- and long-term hospitalisation in COPD. *Eur Respir J*, *26*(5), 853-857. doi: 10.1183/09031936.05.00093204
- Gagnon, P., Saey, D., Provencher, S., Milot, J., Bourbeau, J., Tan, W. C., . . . Maltais, F. (2012). Walking exercise response to bronchodilation in mild COPD: a randomized trial. *Respir Med*, *106*(12), 1695-1705. doi: 10.1016/j.rmed.2012.08.021
- Garcia-Aymerich, J., Gomez, F. P., Benet, M., Farrero, E., Basagana, X., Gayete, A., . . . Anto, J. M. (2011). Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*, *66*(5), 430-437. doi: 10.1136/thx.2010.154484
- Garrod, R., Bestall, J. C., Paul, E., & Wedzicha, J. A. (1999). Evaluation of pulsed dose oxygen delivery during exercise in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, *54*(3), 242-244.
- Garrod, R., Paul, E. A., & Wedzicha, J. A. (2000). Supplemental oxygen during pulmonary rehabilitation in patients with COPD with exercise hypoxaemia. *Thorax*, *55*(7), 539-543.

- Georgiadou, O., Vogiatzis, I., Stratakos, G., Koutsoukou, A., Golemati, S., Aliverti, A., . . . Zakyntinos, S. (2007). Effects of rehabilitation on chest wall volume regulation during exercise in COPD patients. *European Respiratory Journal*, *29*(2), 284-291. doi: 10.1183/09031936.00121006
- Giavedoni, S., Deans, A., McCaughey, P., Drost, E., MacNee, W., & Rabinovich, R. A. (2012). Neuromuscular electrical stimulation prevents muscle function deterioration in exacerbated COPD: a pilot study. *Respir Med*, *106*(10), 1429-1434. doi: 10.1016/j.rmed.2012.05.005
- Goldstein, R. S., Todd, T. R., Guyatt, G., Keshavjee, S., Dolmage, T. E., van Rooy, S., . . . Waddell, T. K. (2003). Influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, *58*(5), 405-410.
- Gong, H., Jr., Shamoo, D. A., Anderson, K. R., & Linn, W. S. (1997). Responses of older men with and without chronic obstructive pulmonary disease to prolonged ozone exposure. *Arch Environ Health*, *52*(1), 18-25. doi: 10.1080/00039899709603795
- Gosselin, N., Durand, F., Poulain, M., Lambert, K., Ceugniet, F., Prefaut, C., & Varray, A. (2004). Effect of acute hyperoxia during exercise on quadriceps electrical activity in active COPD patients. *Acta Physiol Scand*, *181*(3), 333-343. doi: 10.1111/j.1365-201X.2004.01290.x
- Gueli, N., Verrusio, W., Linguanti, A., De Santis, W., Canitano, N., Ippoliti, F., . . . Cacciafesta, M. (2011). Montelukast therapy and psychological distress in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a preliminary report. *Arch Gerontol Geriatr*, *52*(1), e36-39. doi: 10.1016/j.archger.2010.04.014
- Guell, M. R., de Lucas, P., Galdiz, J. B., Montemayor, T., Rodriguez Gonzalez-Moro, J. M., Gorostiza, A., . . . Guyatt, G. (2008). [Home vs hospital-based pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter trial]. *Arch Bronconeumol*, *44*(10), 512-518.
- Guenette, J. A., Raghavan, N., Harris-McAllister, V., Preston, M. E., Webb, K. A., & O'Donnell, D. E. (2011). Effect of adjunct fluticasone propionate on airway physiology during rest and exercise in COPD. *Respir Med*, *105*(12), 1836-1845. doi: 10.1016/j.rmed.2011.08.021
- Guenette, J. A., Webb, K. A., & O'Donnell, D. E. (2013). Effect of fluticasone/salmeterol combination on dyspnea and respiratory mechanics in mild-to-moderate COPD. *Respir Med*, *107*(5), 708-716. doi: 10.1016/j.rmed.2013.01.009
- Gupta, R. B., Brooks, D., Lacasse, Y., & Goldstein, R. S. (2006). Effect of rollator use on health-related quality of life in individuals with COPD. *Chest*, *130*(4), 1089-1095. doi: 10.1378/chest.130.4.1089
- Haas, F., Bevelaqua, F., Levin, N., Salazar-Schicchi, J., Reggiani, J. L., Axen, K., & Pineda, H. (1990). Pentoxifylline improves pulmonary gas exchange. *Chest*, *97*(3), 621-627.
- Hadcroft, J., & Calverley, P. M. (2001). Alternative methods for assessing bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, *56*(9), 713-720.
- Hagarty, E. M., Skorodin, M. S., Langbein, W. E., Hultman, C. I., Jessen, J. A., & Maki, K. C. (1997). Comparison of three oxygen delivery systems during exercise in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, *155*(3), 893-898. doi: 10.1164/ajrccm.155.3.9117023

- Haidl, P., Clement, C., Wiese, C., Dellweg, D., & Kohler, D. (2004). Long-term oxygen therapy stops the natural decline of endurance in COPD patients with reversible hypercapnia. *Respiration*, *71*(4), 342-347. doi: 10.1159/000079637
- Hareendran, A., Leidy, N. K., Monz, B. U., Winnette, R., Becker, K., & Mahler, D. A. (2012). Proposing a standardized method for evaluating patient report of the intensity of dyspnea during exercise testing in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, *7*, 345-355. doi: 10.2147/copd.s29571
- Hawkins, P., Johnson, L. C., Nikolettou, D., Hamnegard, C. H., Sherwood, R., Polkey, M. I., & Moxham, J. (2002). Proportional assist ventilation as an aid to exercise training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, *57*(10), 853-859.
- Hay, J. G., Stone, P., Carter, J., Church, S., Eyre-Brook, A., Pearson, M. G., . . . Calverley, P. M. (1992). Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, *5*(6), 659-664.
- Heraud, N., Prefaut, C., Durand, F., & Varray, A. (2008). Does correction of exercise-induced desaturation by O₂ always improve exercise tolerance in COPD? A preliminary study. *Respir Med*, *102*(9), 1276-1286. doi: 10.1016/j.rmed.2008.04.005
- Hernandez, M. T., Rubio, T. M., Ruiz, F. O., Riera, H. S., Gil, R. S., & Gomez, J. C. (2000). Results of a home-based training program for patients with COPD. *Chest*, *118*(1), 106-114.
- Hernandez, P., Maltais, F., Gursahaney, A., Leblanc, P., & Gottfried, S. B. (2001). Proportional assist ventilation may improve exercise performance in severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*, *21*(3), 135-142.
- Highcock, M. P., Smith, I. E., & Shneerson, J. M. (2002). The effect of noninvasive intermittent positive-pressure ventilation during exercise in severe scoliosis. *Chest*, *121*(5), 1555-1560.
- Hill, K., Jenkins, S. C., Philippe, D. L., Cecins, N., Shepherd, K. L., Green, D. J., . . . Eastwood, P. R. (2006). High-intensity inspiratory muscle training in COPD. *Eur Respir J*, *27*(6), 1119-1128. doi: 10.1183/09031936.06.00105205
- Hiraga, T., Maekura, R., Okuda, Y., Okamoto, T., Hirotsu, A., Kitada, S., . . . Ogura, T. (2003). Prognostic predictors for survival in patients with COPD using cardiopulmonary exercise testing. *Clin Physiol Funct Imaging*, *23*(6), 324-331.
- Ho, C. F., Maa, S. H., Shyu, Y. I., Lai, Y. T., Hung, T. C., & Chen, H. C. (2012). Effectiveness of paced walking to music at home for patients with COPD. *COPD*, *9*(5), 447-457. doi: 10.3109/15412555.2012.685664
- Hogg, J. C., Chu, F. S., Tan, W. C., Sin, D. D., Patel, S. A., Pare, P. D., . . . Sciruba, F. C. (2007). Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med*, *176*(5), 454-459. doi: 10.1164/rccm.200612-1772OC
- Holverda, S., Rietema, H., Bogaard, H. J., Westerhof, N., Postmus, P. E., Boonstra, A., & Vonk-Noordegraaf, A. (2008). Acute effects of sildenafil on exercise pulmonary hemodynamics and capacity in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*, *21*(3), 558-564. doi: 10.1016/j.pupt.2008.01.012

- Hsia, D., Casaburi, R., Pradhan, A., Torres, E., & Porszasz, J. (2009). Physiological responses to linear treadmill and cycle ergometer exercise in COPD. *Eur Respir J*, *34*(3), 605-615. doi: 10.1183/09031936.00069408
- Hsiao, S. F., Wu, Y. T., Wu, H. D., & Wang, T. G. (2003). Comparison of effectiveness of pressure threshold and targeted resistance devices for inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc*, *102*(4), 240-245.
- Hussain, O., Collins, E. G., Adiguzel, N., Langbein, W. E., Tobin, M. J., & Laghi, F. (2011). Contrasting pressure-support ventilation and helium-oxygen during exercise in severe COPD. *Respir Med*, *105*(3), 494-505. doi: 10.1016/j.rmed.2010.08.008
- Hux, J. E., McCormack, D. G., & Arnold, J. M. (1996). Noninvasive assessment of cardiac function during exercise in patients with CHF or COPD: measurement of aortic bloodflow indices by continuous wave Doppler. *Can J Cardiol*, *12*(6), 587-592.
- Ikeda, A., Nishimura, K., Koyama, H., Tsukino, M., Mishima, M., & Izumi, T. (1996). Dose response study of ipratropium bromide aerosol on maximum exercise performance in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, *51*(1), 48-53.
- Iranmanesh, A., Rochester, D. F., Liu, J., & Veldhuis, J. D. (2011). Impaired adrenergic- and corticotropin-axis outflow during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Metabolism*, *60*(11), 1521-1529. doi: 10.1016/j.metabol.2011.03.018
- Izumizaki, M., Satake, M., Takahashi, H., Sugawara, K., Shioya, T., & Homma, I. (2008). Effects of inspiratory muscle thixotropy on the 6-min walk distance in COPD. *Respir Med*, *102*(7), 970-977. doi: 10.1016/j.rmed.2008.02.007
- Jankelson, D., Hosseini, K., Mather, L. E., Seale, J. P., & Young, I. H. (1997). Lack of effect of high doses of inhaled morphine on exercise endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, *10*(10), 2270-2274.
- Jensen, D., Alshail, A., Viola, R., Dudgeon, D. J., Webb, K. A., & O'Donnell, D. E. (2012). Inhaled fentanyl citrate improves exercise endurance during high-intensity constant work rate cycle exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Pain Symptom Manage*, *43*(4), 706-719. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.05.007
- Jensen, D., Amjadi, K., Harris-McAllister, V., Webb, K. A., & O'Donnell, D. E. (2008). Mechanisms of dyspnoea relief and improved exercise endurance after furosemide inhalation in COPD. *Thorax*, *63*(7), 606-613. doi: 10.1136/thx.2007.085993
- Jones, D. J., Paul, E. A., Bell, J. H., & Wedzicha, J. A. (1995). Ambulatory oxygen therapy in stable kyphoscoliosis. *Eur Respir J*, *8*(5), 819-823.
- Karlsson, J., Diamant, B., & Folkers, K. (1992). Exercise-limiting factors in respiratory distress. *Respiration*, *59 Suppl 2*, 18-23.
- Katsenos, S., Charisis, A., Daskalopoulos, G., Constantopoulos, S. H., & Vassiliou, M. P. (2006). Long-term oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: the use of concentrators and liquid oxygen systems in north-western Greece. *Respiration*, *73*(6), 777-782. doi: 10.1159/000094393

- Kesten, S., Casaburi, R., Kukafka, D., & Cooper, C. B. (2008). Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 3(1), 127-136.
- Kirsch, J. L., Muro, J. R., Stansbury, D. W., Fischer, C. E., Monfore, R., & Light, R. W. (1989). Effect of naloxone on maximal exercise performance and control of ventilation in COPD. *Chest*, 96(4), 761-766.
- Kurabayashi, H., Machida, I., Handa, H., Akiba, T., & Kubota, K. (1998). Comparison of three protocols for breathing exercises during immersion in 38 degrees C water for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Phys Med Rehabil*, 77(2), 145-148.
- Lacasse, Y., Lecours, R., Pelletier, C., Begin, R., & Maltais, F. (2005). Randomised trial of ambulatory oxygen in oxygen-dependent COPD. *Eur Respir J*, 25(6), 1032-1038. doi: 10.1183/09031936.05.00113504
- Laghi, F., Jubran, A., Topeli, A., Fahey, P. J., Garrity, E. R., Jr., de Pinto, D. J., & Tobin, M. J. (2004). Effect of lung volume reduction surgery on diaphragmatic neuromechanical coupling at 2 years. *Chest*, 125(6), 2188-2195.
- Laveneziana, P., Palange, P., Ora, J., Martolini, D., & O'Donnell, D. E. (2009). Bronchodilator effect on ventilatory, pulmonary gas exchange, and heart rate kinetics during high-intensity exercise in COPD. *European Journal of Applied Physiology*, 107(6), 633-643. doi: 10.1007/s00421-009-1169-4
- Laveneziana, P., Valli, G., Onorati, P., Paoletti, P., Ferrazza, A. M., & Palange, P. (2011). Effect of heliox on heart rate kinetics and dynamic hyperinflation during high-intensity exercise in COPD. *European Journal of Applied Physiology*, 111(2), 225-234. doi: 10.1007/s00421-010-1643-z
- Laveneziana, P., Webb, K. A., Ora, J., Wadell, K., & O'Donnell, D. E. (2011). Evolution of dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease: impact of critical volume constraints. *Am J Respir Crit Care Med*, 184(12), 1367-1373. doi: 10.1164/rccm.201106-1128OC
- Leung, R. W., Alison, J. A., McKeough, Z. J., & Peters, M. J. (2011). A study design to investigate the effect of short-form Sun-style Tai Chi in improving functional exercise capacity, physical performance, balance and health related quality of life in people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Contemp Clin Trials*, 32(2), 267-272. doi: 10.1016/j.cct.2010.11.006
- Leung, R. W., McKeough, Z. J., Peters, M. J., & Alison, J. A. (2013). Short-form Sun-style t'ai chi as an exercise training modality in people with COPD. *Eur Respir J*, 41(5), 1051-1057. doi: 10.1183/09031936.00036912
- Lewis, C. A., Eaton, T. E., Young, P., & Kolbe, J. (2003). Short-burst oxygen immediately before and after exercise is ineffective in nonhypoxic COPD patients. *Eur Respir J*, 22(4), 584-588.
- Liu, F., Cai, H., Tang, Q., Zou, Y., Wang, H., Xu, Z., . . . Cui, J. (2013). Effects of an animated diagram and video-based online breathing program for dyspnea in patients with stable COPD. *Patient Prefer Adherence*, 7, 905-913. doi: 10.2147/ppa.s43305

- Liu, W. T., Wang, C. H., Lin, H. C., Lin, S. M., Lee, K. Y., Lo, Y. L., . . . Kuo, H. P. (2008). Efficacy of a cell phone-based exercise programme for COPD. *Eur Respir J*, 32(3), 651-659. doi: 10.1183/09031936.00104407
- Louvaris, Z., Zakynthinos, S., Aliverti, A., Habazettl, H., Vasilopoulou, M., Andrianopoulos, V., . . . Vogiatzis, I. (2012). Heliox increases quadriceps muscle oxygen delivery during exercise in COPD patients with and without dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol (1985)*, 113(7), 1012-1023. doi: 10.1152/jappphysiol.00481.2012
- Mador, M. J., Kufel, T. J., Pineda, L. A., Steinwald, A., Aggarwal, A., Upadhyay, A. M., & Khan, M. A. (2001). Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatiguability during exercise. *Am J Respir Crit Care Med*, 163(4), 930-935.
- Magnussen, H., Paggiaro, P., Schmidt, H., Kesten, S., Metzdorf, N., & Maltais, F. (2012). Effect of combination treatment on lung volumes and exercise endurance time in COPD. *Respir Med*, 106(10), 1413-1420. doi: 10.1016/j.rmed.2012.05.011
- Mahler, D. A. (1987). The role of theophylline in the treatment of dyspnea in COPD. *Chest*, 92(1 Suppl), 2S-6S.
- Mahler, D. A., Fierro-Carrion, G., Mejia-Alfaro, R., Ward, J., & Baird, J. C. (2005). Responsiveness of continuous ratings of dyspnea during exercise in patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc*, 37(4), 529-535.
- Mahler, D. A., Murray, J. A., Waterman, L. A., Ward, J., Kraemer, W. J., Zhang, X., & Baird, J. C. (2009). Endogenous opioids modify dyspnoea during treadmill exercise in patients with COPD. *Eur Respir J*, 33(4), 771-777. doi: 10.1183/09031936.00145208
- Mainguy, V., Girard, D., Maltais, F., Saey, D., Milot, J., Senechal, M., . . . Provencher, S. (2012). Effect of bisoprolol on respiratory function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol*, 110(2), 258-263. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.019
- Malaguti, C., Nery, L. E., Dal Corso, S., Napolis, L., De Fuccio, M. B., Castro, M., & Neder, J. A. (2006). Scaling skeletal muscle function to mass in patients with moderate-to-severe COPD. *Eur J Appl Physiol*, 98(5), 482-488. doi: 10.1007/s00421-006-0292-8
- Maltais, F., Celli, B., Casaburi, R., Porszasz, J., Jarreta, D., Seoane, B., & Caracta, C. (2011). Acridinium bromide improves exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Respir Med*, 105(4), 580-587. doi: 10.1016/j.rmed.2010.11.019
- Maltais, F., Hamilton, A., Marciniuk, D., Hernandez, P., Scirba, F. C., Richter, K., . . . O'Donnell, D. (2005). Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest*, 128(3), 1168-1178. doi: 10.1378/chest.128.3.1168
- Maltais, F., Simon, M., Jobin, J., Desmeules, M., Sullivan, M. J., Belanger, M., & Leblanc, P. (2001). Effects of oxygen on lower limb blood flow and O₂ uptake during exercise in COPD. *Med Sci Sports Exerc*, 33(6), 916-922.
- Man, W. D., Mustafa, N., Nikolettou, D., Kaul, S., Hart, N., Rafferty, G. F., . . . Moxham, J. (2004). Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax*, 59(6), 471-476.

- Marciniuk, D. D., Butcher, S. J., Reid, J. K., MacDonald, G. F., Eves, N. D., Clemens, R., & Jones, R. L. (2007). The effects of helium-hyperoxia on 6-min walking distance in COPD: a randomized, controlled trial. *Chest*, *131*(6), 1659-1665. doi: 10.1378/chest.06-2514
- Marques-Magallanes, J. A., Storer, T. W., & Cooper, C. B. (1998). Treadmill exercise duration and dyspnea recovery time in chronic obstructive pulmonary disease: effects of oxygen breathing and repeated testing. *Respir Med*, *92*(5), 735-738.
- Marrara, K. T., Marino, D. M., de Held, P. A., de Oliveira Junior, A. D., Jamami, M., & Di Lorenzo, V. A. (2008). Different physical therapy interventions on daily physical activities in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, *102*(4), 505-511. doi: 10.1016/j.rmed.2007.12.004
- Martinez, F. J., de Oca, M. M., Whyte, R. I., Stetz, J., Gay, S. E., & Celli, B. R. (1997). Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med*, *155*(6), 1984-1990. doi: 10.1164/ajrccm.155.6.9196106
- Marvin, P. M., Baker, B. J., Dutt, A. K., Murphy, M. L., & Bone, R. C. (1983). Physiologic effects of oral bronchodilators during rest and exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, *84*(6), 684-689.
- McKeough, Z. J., Alison, J. A., Bayfield, M. S., & Bye, P. T. (2005). Supported and unsupported arm exercise capacity following lung volume reduction surgery: a pilot study. *Chron Respir Dis*, *2*(2), 59-65.
- Mejia, R., Ward, J., Lentine, T., & Mahler, D. A. (1999). Target dyspnea ratings predict expected oxygen consumption as well as target heart rate values. *Am J Respir Crit Care Med*, *159*(5 Pt 1), 1485-1489. doi: 10.1164/ajrccm.159.5.9810039
- Melani, A. S., & Di Gregorio, A. (1999). Four-week nebulized beclomethasone dipropionate in stable COPD patients with exertional dyspnoea. *Monaldi Arch Chest Dis*, *54*(3), 224-227.
- Menon, M. K., Houchen, L., Harrison, S., Singh, S. J., Morgan, M. D., & Steiner, M. C. (2012). Ultrasound assessment of lower limb muscle mass in response to resistance training in COPD. *Respir Res*, *13*, 119. doi: 10.1186/1465-9921-13-119
- Mercer, K., Follette, D., Breslin, E., Allen, R., Hoso, A., Volz, B., & Albertson, T. (1999). Comparison of functional state between bilateral lung volume reduction surgery and pulmonary rehabilitation: a six-month followup study. *Int J Surg Investig*, *1*(2), 139-147.
- Miranda, E. F., Leal-Junior, E. C., Marchetti, P. H., & Dal Corso, S. (2013). Effects of light-emitting diodes on muscle fatigue and exercise tolerance in patients with COPD: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, *14*, 134. doi: 10.1186/1745-6215-14-134
- Morrell, N. W., Higham, M. A., Phillips, P. G., Shakur, B. H., Robinson, P. J., & Beddoes, R. J. (2005). Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*, *6*, 88. doi: 10.1186/1465-9921-6-88
- Mulloy, E., & McNicholas, W. T. (1993). Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, *148*(4 Pt 1), 1030-1036. doi: 10.1164/ajrccm/148.4_Pt_1.1030

- Muthu, K., He, L. K., Szilagyi, A., Strotmon, P., Gamelli, R. L., & Shankar, R. (2010). ss-adrenergic stimulation increases macrophage CD14 expression and E. coli phagocytosis through PKA signaling mechanisms. *J Leukoc Biol*, *88*(4), 715-724. doi: 10.1189/jlb.0410186
- Nalbant, O., Nur, H., Ogus, C., Toraman, N. F., Nalbant, O., Nur, H., . . . Toraman, N. F. Effects of Long-Term Aerobic Exercise Program in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turk. Fiz. Tip Rehabil. Derg.*, *57*(1), 8-13.
- Nandi, K., Smith, A. A., Crawford, A., MacRae, K. D., Garrod, R., Seed, W. A., & Roberts, C. M. (2003). Oxygen supplementation before or after submaximal exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, *58*(8), 670-673.
- Napolis, L. M., Dal Corso, S., Neder, J. A., Malaguti, C., Gimenes, A. C., & Nery, L. E. (2011). Neuromuscular electrical stimulation improves exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease patients with better preserved fat-free mass. *Clinics (Sao Paulo)*, *66*(3), 401-406.
- Nava, S. (1998). Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit. *Arch Phys Med Rehabil*, *79*(7), 849-854.
- Neder, J. A., Sword, D., Ward, S. A., Mackay, E., Cochrane, L. M., & Clark, C. J. (2002). Home based neuromuscular electrical stimulation as a new rehabilitative strategy for severely disabled patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax*, *57*(4), 333-337.
- Neilly, J. B., Carter, R., Tweddel, A., Martin, W., Hutton, I., Banham, S. W., & Stevenson, R. D. (1989). Long term haemodynamic, pulmonary function and symptomatic effects of pirbuterol in COPD. *Respir Med*, *83*(1), 59-65.
- Newman, D., Tamir, J., Speedy, L., Newman, J. P., & Ben-Dov, I. (1994). Physiological and neuropsychological effects of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. *Isr J Med Sci*, *30*(11), 811-816.
- Ng, J. Y. Y., Tam, S. F., Yew, W. W., & Lam, W. K. (1999). Effects of video modeling on self-efficacy and exercise performance of COPD patients. *Social Behavior and Personality*, *27*(5), 475-486. doi: 10.2224/sbp.1999.27.5.475
- Nguyen, H. Q., Donesky-Cuenca, D., Wolpin, S., Reinke, L. F., Benditt, J. O., Paul, S. M., & Carrieri-Kohlman, V. (2008). Randomized controlled trial of an internet-based versus face-to-face dyspnea self-management program for patients with chronic obstructive pulmonary disease: pilot study. *J Med Internet Res*, *10*(2), e9. doi: 10.2196/jmir.990
- Nguyen, H. Q., Gill, D. P., Wolpin, S., Steele, B. G., & Benditt, J. O. (2009). Pilot study of a cell phone-based exercise persistence intervention post-rehabilitation for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, *4*, 301-313.
- Normandin, E. A., McCusker, C., Connors, M., Vale, F., Gerardi, D., & ZuWallack, R. L. (2002). An evaluation of two approaches to exercise conditioning in pulmonary rehabilitation. *Chest*, *121*(4), 1085-1091.
- Noseda, A., Carpioux, J. P., Schmerber, J., Valente, F., & Yernault, J. C. (1994). DYSPNEA AND FLOW-VOLUME CURVE DURING EXERCISE IN COPD PATIENTS. *European Respiratory Journal*, *7*(2), 279-285. doi: 10.1183/09031936.94.07020279

- Nunes, D. M., Mota, R. M., Machado, M. O., Pereira, E. D., Bruin, V. M., & Bruin, P. F. (2008). Effect of melatonin administration on subjective sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res*, *41*(10), 926-931.
- O'Brien, G. M., Furukawa, S., Kuzma, A. M., Cordova, F., & Criner, G. J. (1999). Improvements in lung function, exercise, and quality of life in hypercapnic COPD patients after lung volume reduction surgery. *Chest*, *115*(1), 75-84. doi: 10.1378/chest.115.1.75
- O'Donnell, D. E., Casaburi, R., Vincken, W., Puente-Maestu, L., Swales, J., Lawrence, D., & Kramer, B. (2011). Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med*, *105*(7), 1030-1036. doi: 10.1016/j.rmed.2011.03.014
- O'Donnell, D. E., D'Arsigny, C., Fitzpatrick, M., & Webb, K. A. (2002). Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: the role of lung hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med*, *166*(5), 663-668. doi: 10.1164/rccm.2201003
- O'Donnell, D. E., D'Arsigny, C., & Webb, K. A. (2001). Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, *163*(4), 892-898. doi: 10.1164/ajrccm.163.4.2007026
- O'Donnell, D. E., Fluge, T., Gerken, F., Hamilton, A., Webb, K., Aguilaniu, B., . . . Magnussen, H. (2004). Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*, *23*(6), 832-840.
- O'Donnell, D. E., Guenette, J. A., Maltais, F., & Webb, K. A. (2012). Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exercise. *Chest*, *141*(3), 753-762. doi: 10.1378/chest.11-0787
- O'Donnell, D. E., Lam, M., & Webb, K. A. (1999). Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, *160*(2), 542-549. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.9901038
- O'Donnell, D. E., Laveneziana, P., Ora, J., Webb, K. A., Lam, Y. M., & Ofir, D. (2009). Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax*, *64*(3), 216-223. doi: 10.1136/thx.2008.103598
- O'Donnell, D. E., Sciruba, F., Celli, B., Mahler, D. A., Webb, K. A., Kalberg, C. J., & Knobil, K. (2006). Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest*, *130*(3), 647-656. doi: 10.1378/chest.130.3.647
- O'Donnell, D. E., Voduc, N., Fitzpatrick, M., & Webb, K. A. (2004). Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, *24*(1), 86-94.
- Oga, T., Nishimura, K., Tsukino, M., & Sato, S. (2004). Exercise responses during endurance testing at different intensities in patients with COPD. *Respir Med*, *98*(6), 515-521. doi: 10.1016/j.rmed.2003.12.009
- Oga, T., Nishimura, K., Tsukino, M., Sato, S., Hajiro, T., & Mishima, M. (2003). A comparison of the effects of salbutamol and ipratropium bromide on exercise endurance in patients with COPD. *Chest*, *123*(6), 1810-1816.

- Oliveira, C. C., Carrascosa, C. R., Borghi-Silva, A., Berton, D. C., Queiroga, F., Jr., Ferreira, E. M., . . . Neder, J. A. (2010). Influence of respiratory pressure support on hemodynamics and exercise tolerance in patients with COPD. *Eur J Appl Physiol*, *109*(4), 681-689. doi: 10.1007/s00421-010-1408-8
- Oscroft, N. S., Ali, M., Gulati, A., Davies, M. G., Quinnell, T. G., Shneerson, J. M., & Smith, I. E. (2010). A randomised crossover trial comparing volume assured and pressure preset noninvasive ventilation in stable hypercapnic COPD. *COPD*, *7*(6), 398-403. doi: 10.3109/15412555.2010.528084
- Padkao, T., Boonsawat, W., & Jones, C. U. (2010). Conical-PEP is safe, reduces lung hyperinflation and contributes to improved exercise endurance in patients with COPD: a randomised cross-over trial. *J Physiother*, *56*(1), 33-39.
- Park, J. S., Lim, H. J., Cho, Y. J., Lee, J. H., Yoon, H. I., & Lee, C. T. (2012). Udenafil improves exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *COPD*, *9*(5), 499-504. doi: 10.3109/15412555.2012.694922
- Patakas, D., Andreadis, D., Mavrofridis, E., & Argyropoulou, P. (1998). Comparison of the effects of salmeterol and ipratropium bromide on exercise performance and breathlessness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, *92*(9), 1116-1121.
- Patessio, A., Carone, M., Ioli, F., & Donner, C. F. (1992). Ventilatory and metabolic changes as a result of exercise training in COPD patients. *Chest*, *101*(5 Suppl), 274S-278S.
- Patessio, A., & Donner, C. F. (1994). Selection criteria for exercise training in patients with COPD. *Z Kardiol*, *83* Suppl 3, 155-158.
- Peters, M. M., Webb, K. A., & O'Donnell, D. E. (2006). Combined physiological effects of bronchodilators and hyperoxia on exertional dyspnoea in normoxic COPD. *Thorax*, *61*(7), 559-567. doi: 10.1136/thx.2005.053470
- Petrovic, M., Reiter, M., Zipko, H., Pohl, W., & Wanke, T. (2012). Effects of inspiratory muscle training on dynamic hyperinflation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, *7*, 797-805. doi: 10.2147/copd.s23784
- [Physical training is a universal method of pulmonary rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. (2012). *Ter Arkh*, *84*(3), 17-21.
- Pitta, F., Troosters, T., Probst, V. S., Langer, D., Decramer, M., & Gosselink, R. (2008). Are patients with COPD more active after pulmonary rehabilitation? *Chest*, *134*(2), 273-280. doi: 10.1378/chest.07-2655
- Pleguezuelos, E., Perez, M. E., Guirao, L., Samitier, B., Costea, M., Ortega, P., . . . Miravittles, M. (2013). Effects of whole body vibration training in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, *18*(6), 1028-1034. doi: 10.1111/resp.12122
- Polkey, M. I., Hawkins, P., Kyroussis, D., Ellum, S. G., Sherwood, R., & Moxham, J. (2000). Inspiratory pressure support prolongs exercise induced lactataemia in severe COPD. *Thorax*, *55*(7), 547-549.

- Porto, E. F., Castro, A. A. M., Nascimento, O., Oliveira, R. C., Cardoso, F., & Jardim, J. R. (2009). Modulation of operational lung volumes with the use of salbutamol in COPD patients accomplishing upper limbs exercise tests. *Respir Med*, *103*(2), 251-257. doi: 10.1016/j.rmed.2008.08.018
- Prigatano, G. P., Wright, E. C., & Levin, D. (1984). Quality of life and its predictors in patients with mild hypoxemia and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*, *144*(8), 1613-1619.
- Probst, V. S., Troosters, T., Coosemans, I., Spruit, M. A., Pitta Fde, O., Decramer, M., & Gosselink, R. (2004). Mechanisms of improvement in exercise capacity using a rollator in patients with COPD. *Chest*, *126*(4), 1102-1107. doi: 10.1378/chest.126.4.1102
- Puente-Maestu, L., Sanz, M. L., Sanz, P., Cubillo, J. M., Mayol, J., & Casaburi, R. (2000). Comparison of effects of supervised versus self-monitored training programmes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, *15*(3), 517-525.
- Puhan, M. A., Schunemann, H. J., Frey, M., Scharplatz, M., & Bachmann, L. M. (2005). How should COPD patients exercise during respiratory rehabilitation? Comparison of exercise modalities and intensities to treat skeletal muscle dysfunction. *Thorax*, *60*(5), 367-375. doi: 10.1136/thx.2004.033274
- Rabinovich, R. A., Figueras, M., Ardite, E., Carbo, N., Troosters, T., Filella, X., . . . Roca, J. (2003). Increased tumour necrosis factor-alpha plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. *European Respiratory Journal*, *21*(5), 789-794. doi: 10.1183/09031936.03.00042702
- Rea, H., McAuley, S., Jayaram, L., Garrett, J., Hockey, H., Storey, L., . . . O'Donnell, K. (2010). The clinical utility of long-term humidification therapy in chronic airway disease. *Respir Med*, *104*(4), 525-533. doi: 10.1016/j.rmed.2009.12.016
- Regiane Resqueti, V., Gorostiza, A., Galdiz, J. B., Lopez de Santa Maria, E., Casan Clara, P., & Guell Rous, R. (2007). [Benefits of a home-based pulmonary rehabilitation program for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol*, *43*(11), 599-604.
- Reuveny, R., Ben-Dov, I., Gaides, M., & Reichert, N. (2005). Ventilatory support during training improves training benefit in severe chronic airway obstruction. *Isr Med Assoc J*, *7*(3), 151-155.
- Reybrouck, T., Weymans, M., Vinckx, J., Stijns, H., & Vanderschueren-Lodeweyckx, M. (1987). Cardiorespiratory function during exercise in obese children. *Acta Paediatr Scand*, *76*(2), 342-348.
- Rietema, H., Holverda, S., Bogaard, H. J., Marcus, J. T., Smit, H. J., Westerhof, N., . . . Vonk-Noordegraaf, A. (2008). Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *European Respiratory Journal*, *31*(4), 759-764. doi: 10.1183/09031936.00114207
- Ringbaek, T., Martinez, G., & Lange, P. (2013). The long-term effect of ambulatory oxygen in normoxaemic COPD patients: a randomised study. *Chron Respir Dis*, *10*(2), 77-84. doi: 10.1177/1479972312473135

- Ringbaek, T. J., Broendum, E., Hemmingsen, L., Lybeck, K., Nielsen, D., Andersen, C., & Lange, P. (2000). Rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Exercise twice a week is not sufficient! *Respir Med*, *94*(2), 150-154. doi: 10.1053/rmed.1999.0704
- Rodrigues, M. K., Oliveira, M. F., Soares, A., Treptow, E., & Neder, J. A. (2013). Additive effects of non-invasive ventilation to hyperoxia on cerebral oxygenation in COPD patients with exercise-related O₂ desaturation. *Clin Physiol Funct Imaging*, *33*(4), 274-281. doi: 10.1111/cpf.12024
- Romagnoli, M., Dell'Orso, D., Lorenzi, C., Crisafulli, E., Costi, S., Lugli, D., & Clini, E. M. (2006). Repeated pulmonary rehabilitation in severe and disabled COPD patients. *Respiration*, *73*(6), 769-776. doi: 10.1159/000092953
- Rooyackers, J. M., Dekhuijzen, P. N., Van Herwaarden, C. L., & Folgering, H. T. (1997). Training with supplemental oxygen in patients with COPD and hypoxaemia at peak exercise. *Eur Respir J*, *10*(6), 1278-1284.
- Ruiz de Ona Lacasta, J. M., Garcia de Pedro, J., Puente Maestu, L., Llorente Inigo, D., Celdran Gil, J., & Cubillo Marcos, J. M. (2004). [Effects of muscle training on breathing pattern in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol*, *40*(1), 20-23.
- Sandland, C. J., Morgan, M. D., & Singh, S. J. (2008). Patterns of domestic activity and ambulatory oxygen usage in COPD. *Chest*, *134*(4), 753-760. doi: 10.1378/chest.07-1848
- Sasse, S. A., Causing, L. A., Stansbury, D. W., & Light, R. W. (1995). The effects of pentoxifylline on oxygenation, diffusion of carbon monoxide, and exercise tolerance in patients with COPD. *Chest*, *108*(6), 1562-1567.
- Satta, A., Grandi, M., Landoni, C. V., Migliori, G. B., Spanevello, A., Vocaturo, G., & Neri, M. (1991). Effects of ubidecarenone in an exercise training program for patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Clin Ther*, *13*(6), 754-757.
- Satta, A., Migliori, G. B., Spanevello, A., Neri, M., Bottinelli, R., Canepari, M., . . . Reggiani, C. (1997). Fibre types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur Respir J*, *10*(12), 2853-2860.
- Savci, S., Ince, D. I., & Arikan, H. (2000). A comparison of autogenic drainage and the active cycle of breathing techniques in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *J Cardiopulm Rehabil*, *20*(1), 37-43.
- Schonhofer, B., Ardes, P., Geibel, M., Kohler, D., & Jones, P. W. (1997). Evaluation of a movement detector to measure daily activity in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J*, *10*(12), 2814-2819.
- Schuermans, M. M., Botha, P., Steyn, D., Richter, D. C., & Bolliger, C. T. (2005). Time to spirometric and exercise response in 4-week oral corticosteroid trial for stable COPD patients. *Swiss Med Wkly*, *135*(37-38), 562-568. doi: 2005/37/smw-11000
- Sciruba, F. C., Ernst, A., Herth, F. J., Strange, C., Criner, G. J., Marquette, C. H., . . . McLennan, G. (2010). A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*, *363*(13), 1233-1244. doi: 10.1056/NEJMoa0900928

- Shioya, T., Satake, M., Sato, K., Sano, M. A., Sugawara, K., Takahashi, H., & Honma, M. (2008). Long-term effect of the beta2-receptor agonist procaterol on daily life performance and exercise capacity in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Clinical study with special reference to health-related quality of life and activities of daily living. *Arzneimittelforschung*, *58*(1), 24-28. doi: 10.1055/s-0031-1296462
- Shivaram, U., Cash, M. E., Mateo, F., & Shim, C. (1997). Effects of high-dose ipratropium bromide and oral aminophylline on spirometry and exercise tolerance in COPD. *Respir Med*, *91*(6), 327-334.
- Sillen, M. J., Wouters, E. F., Franssen, F. M., Meijer, K., Stakenborg, K. H., & Spruit, M. A. (2011). Oxygen uptake, ventilation, and symptoms during low-frequency versus high-frequency NMES in COPD: a pilot study. *Lung*, *189*(1), 21-26. doi: 10.1007/s00408-010-9265-0
- Singer, R. B. (2005). Mortality in a recent study of 625 patients with chronic obstructive pulmonary disease compared with results of 3 older studies. *J Insur Med*, *37*(3), 179-184.
- Singh, V., Khandelwal, D. C., Khandelwal, R., & Abusaria, S. (2003). Pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, *45*(1), 13-17.
- Siqueira, A. C. B., Borghi-Silva, A., Bravo, D. M., Ferreira, E. M. V., Chiappa, G. R., & Neder, J. A. (2010). Effects of hyperoxia on the dynamics of skeletal muscle oxygenation at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, *172*(1-2), 8-14. doi: 10.1016/j.resp.2010.04.020
- Soicher, J. E., Mayo, N. E., Gauvin, L., Hanley, J. A., Bernard, S., Maltais, F., & Bourbeau, J. (2012). Trajectories of endurance activity following pulmonary rehabilitation in COPD patients. *Eur Respir J*, *39*(2), 272-278. doi: 10.1183/09031936.00026011
- Solway, S., Brooks, D., Lau, L., & Goldstein, R. (2002). The short-term effect of a rollator on functional exercise capacity among individuals with severe COPD. *Chest*, *122*(1), 56-65.
- Somfay, A., Porszasz, J., Lee, S. M., & Casaburi, R. (2001). Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J*, *18*(1), 77-84.
- Somfay, A., Porszasz, J., Lee, S. M., & Casaburi, R. (2002). Effect of hyperoxia on gas exchange and lactate kinetics following exercise onset in nonhypoxemic COPD patients. *Chest*, *121*(2), 393-400.
- Spence, D. P., Hay, J. G., Carter, J., Pearson, M. G., & Calverley, P. M. (1993). Oxygen desaturation and breathlessness during corridor walking in chronic obstructive pulmonary disease: effect of oxitropium bromide. *Thorax*, *48*(11), 1145-1150.
- Spencer, L. M., Alison, J. A., & McKeough, Z. J. (2007). Do supervised weekly exercise programs maintain functional exercise capacity and quality of life, twelve months after pulmonary rehabilitation in COPD? *BMC Pulm Med*, *7*, 7. doi: 10.1186/1471-2466-7-7

- Starobin, D., Kramer, M. R., Yarmolovsky, A., Bendayan, D., Rosenberg, I., Sulkes, J., & Fink, G. (2006). Assessment of functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlation between cardiopulmonary exercise, 6 minute walk and 15 step exercise oximetry test. *Isr Med Assoc J*, *8*(7), 460-463.
- Stefanelli, F., Meoli, I., Cobuccio, R., Curcio, C., Amore, D., Casazza, D., . . . Rocco, G. (2013). High-intensity training and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-small-cell lung cancer undergoing lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*, *44*(4), e260-265. doi: 10.1093/ejcts/ezt375
- Steiner, M. C., Barton, R. L., Singh, S. J., & Morgan, M. D. (2003). Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax*, *58*(9), 745-751.
- Sterman, D. H., Mehta, A. C., Wood, D. E., Mathur, P. N., McKenna, R. J., Jr., Ost, D. E., . . . Springmeyer, S. C. (2010). A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. *Respiration*, *79*(3), 222-233. doi: 10.1159/000259318
- Stevenson, N. J., & Calverley, P. M. (2004). Effect of oxygen on recovery from maximal exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, *59*(8), 668-672. doi: 10.1136/thx.2003.014209
- Strain, D. S., Kinasewitz, G. T., Franco, D. P., & George, R. B. (1985). Effect of steroid therapy on exercise performance in patients with irreversible chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, *88*(5), 718-721.
- Strijbos, J. H., Koeter, G. H., & Meinesz, A. F. (1990). Home care rehabilitation and perception of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Chest*, *97*(3 Suppl), 109S-110S.
- Strijbos, J. H., Postma, D. S., van Altena, R., Gimeno, F., & Koeter, G. H. (1996). A comparison between an outpatient hospital-based pulmonary rehabilitation program and a home-care pulmonary rehabilitation program in patients with COPD. A follow-up of 18 months. *Chest*, *109*(2), 366-372.
- Stulberg, M. S., Carrieri-Kohlman, V., Gormley, J. M., Tsang, A., & Paul, S. (1999). Accuracy of recall of dyspnea after exercise training sessions. *J Cardiopulm Rehabil*, *19*(4), 242-248.
- Sugawara, K., Takahashi, H., Kasai, C., Kiyokawa, N., Watanabe, T., Fujii, S., . . . Shioya, T. (2010). Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD. *Respir Med*, *104*(12), 1883-1889. doi: 10.1016/j.rmed.2010.05.008
- Sugawara, K., Takahashi, H., Kashiwagura, T., Yamada, K., Yanagida, S., Homma, M., . . . Shioya, T. (2012). Effect of anti-inflammatory supplementation with whey peptide and exercise therapy in patients with COPD. *Respir Med*, *106*(11), 1526-1534. doi: 10.1016/j.rmed.2012.07.001
- Sukisaki, T., Senjyu, H., Oishi, K., Rikitomi, N., & Ariyoshi, K. (2008). Single dose of inhaled procaterol has a prolonged effect on exercise performance of patients with COPD. *Physiother Theory Pract*, *24*(4), 255-263. doi: 10.1080/09593980701686815

- Teramoto, S., Matsuse, T., Sudo, E., Ohga, E., Katayama, H., Suzuki, M., . . . Fukuchi, Y. (1996). Long-term effects of inhaled anticholinergic drug on lung function, dyspnea, and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med*, *35*(10), 772-778.
- Terziyski, K., Marinov, B., Hodgev, V., Tokmakova, M., & Kostianev, S. (2010). Standardized peak exercise perception score: validation of a new index of effort perception. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, *30*(1), 40-46. doi: 10.1097/HCR.0b013e3181c85a26
- Thornby, M. A., Haas, F., & Axen, K. (1995). Effect of distractive auditory stimuli on exercise tolerance in patients with COPD. *Chest*, *107*(5), 1213-1217.
- Torchio, R., Gulotta, C., Parvis, M., Pozzi, R., Giardino, R., Borasio, P., & Greco Lucchina, P. (1998). Gas exchange threshold as a predictor of severe postoperative complications after lung resection in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis*, *53*(2), 127-133.
- Travers, J., Laveneziana, P., Webb, K. A., Kesten, S., & O'Donnell, D. E. (2007). Effect of tiotropium bromide on the cardiovascular response to exercise in COPD. *Respir Med*, *101*(9), 2017-2024. doi: 10.1016/j.rmed.2007.03.008
- Tsukino, M., Nishimura, K., Ikeda, A., Hajiro, T., Koyama, H., & Izumi, T. (1998). Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, *53*(4), 269-273.
- Tzani, P., Crisafulli, E., Nicolini, G., Aiello, M., Chetta, A., Clini, E. M., & Olivieri, D. (2011). Effects of beclomethasone/formoterol fixed combination on lung hyperinflation and dyspnea in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, *6*, 503-509. doi: 10.2147/copd.s23746
- Vagaggini, B., Paggiaro, P. L., Giannini, D., Franco, A. D., Cianchetti, S., Carnevali, S., . . . Giuntini, C. (1996). Effect of short-term NO₂ exposure on induced sputum in normal, asthmatic and COPD subjects. *Eur Respir J*, *9*(9), 1852-1857.
- Vagaggini, B., Taccola, M., Severino, S., Marcello, M., Antonelli, S., Brogi, S., . . . Paggiaro, P. L. (2003). Shuttle walking test and 6-minute walking test induce a similar cardiorespiratory performance in patients recovering from an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, *70*(6), 579-584. doi: 75202
- Vallet, G., Varray, A., Fontaine, J. L., & Prefaut, C. (1994). [Value of individualized rehabilitation at the ventilatory threshold level in moderately severe chronic obstructive pulmonary disease]. *Rev Mal Respir*, *11*(5), 493-501.
- van 't Hul, A., Gosselink, R., Hollander, P., Postmus, P., & Kwakkel, G. (2004). Acute effects of inspiratory pressure support during exercise in patients with COPD. *Eur Respir J*, *23*(1), 34-40.
- van 't Hul, A., Gosselink, R., Hollander, P., Postmus, P., & Kwakkel, G. (2006). Training with inspiratory pressure support in patients with severe COPD. *Eur Respir J*, *27*(1), 65-72. doi: 10.1183/09031936.06.00036505

- van Helvoort, H. A., de Boer, R. C., van de Broek, L., Dekhuijzen, R., & Heijdra, Y. F. (2011). Exercises commonly used in rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease: cardiopulmonary responses and effect over time. *Arch Phys Med Rehabil*, *92*(1), 111-117. doi: 10.1016/j.apmr.2010.08.012
- van Wetering, C. R., Hoogendoorn, M., Mol, S. J., Rutten-van Molken, M. P., & Schols, A. M. (2010). Short- and long-term efficacy of a community-based COPD management programme in less advanced COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*, *65*(1), 7-13. doi: 10.1136/thx.2009.118620
- van Wetering, C. R., van Nooten, F. E., Mol, S. J., Hoogendoorn, M., Rutten-Van Molken, M. P., & Schols, A. M. (2008). Systemic impairment in relation to disease burden in patients with moderate COPD eligible for a lifestyle program. Findings from the INTERCOM trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, *3*(3), 443-451.
- Varga, J., Boda, K., & Somfay, A. (2005). [The effect of controlled and uncontrolled dynamic lower extremity training in the rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Orv Hetil*, *146*(44), 2249-2255.
- Vitacca, M., Bianchi, L., Sarva, M., Paneroni, M., & Balbi, B. (2006). Physiological responses to arm exercise in difficult to wean patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med*, *32*(8), 1159-1166. doi: 10.1007/s00134-006-0216-4
- Vivodtzev, I., Debigare, R., Gagnon, P., Mainguy, V., Saey, D., Dube, A., . . . Maltais, F. (2012). Functional and muscular effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Chest*, *141*(3), 716-725. doi: 10.1378/chest.11-0839
- Voduc, N., Alvarez, G. G., Amjadi, K., Tessier, C., Sabri, E., & Aaron, S. D. (2012). Effect of theophylline on exercise capacity in COPD patients treated with combination long-acting bronchodilator therapy: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, *7*, 245-252. doi: 10.2147/copd.s29990
- Vogelmeier, C., Hederer, B., Glaab, T., Schmidt, H., Rutten-van Molken, M. P., Beeh, K. M., . . . Fabbri, L. M. (2011). Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*, *364*(12), 1093-1103. doi: 10.1056/NEJMoa1008378
- Vogiatzis, I., Stratakos, G., Athanasopoulos, D., Georgiadou, O., Golemati, S., Koutsoukou, A., . . . Zakyntinos, S. (2008). Chest wall volume regulation during exercise in COPD patients with GOLD stages II to IV. *European Respiratory Journal*, *32*(1), 42-52. doi: 10.1183/09031936.00155207
- Vogiatzis, I., Stratakos, G., Simoes, D. C., Terzis, G., Georgiadou, O., Roussos, C., & Zakyntinos, S. (2007). Effects of rehabilitative exercise on peripheral muscle TNFalpha, IL-6, IGF-I and MyoD expression in patients with COPD. *Thorax*, *62*(11), 950-956. doi: 10.1136/thx.2006.069310
- Wadell, K., Sundelin, G., Henriksson-Larsen, K., & Lundgren, R. (2004). High intensity physical group training in water--an effective training modality for patients with COPD. *Respir Med*, *98*(5), 428-438.

- Wadell, K., Webb, K. A., Preston, M. E., Amornputtisathaporn, N., Samis, L., Patelli, J., . . . O'Donnell, D. E. (2013). Impact of pulmonary rehabilitation on the major dimensions of dyspnea in COPD. *COPD*, *10*(4), 425-435. doi: 10.3109/15412555.2012.758696
- Wanke, T., Formanek, D., Lahrmann, H., Brath, H., Wild, M., Wagner, C., & Zwick, H. (1994). Effects of combined inspiratory muscle and cycle ergometer training on exercise performance in patients with COPD. *Eur Respir J*, *7*(12), 2205-2211.
- Wassermann, K., Pothoff, G., Subbe, C., Bahra, J., & Hilger, H. H. (1994). Air trapping and cardiopulmonary exercise testing in patients with mild to moderate bronchial obstruction: clinical role of trapped gas measurements. *Z Kardiol*, *83 Suppl 3*, 149-154.
- Weiner, P., Magadle, R., Beckerman, M., Weiner, M., & Berar-Yanay, N. (2004). Maintenance of inspiratory muscle training in COPD patients: one year follow-up. *Eur Respir J*, *23*(1), 61-65.
- Weisberg, J., Wanger, J., Olson, J., Streit, B., Fogarty, C., Martin, T., & Casaburi, R. (2002). Megestrol acetate stimulates weight gain and ventilation in underweight COPD patients. *Chest*, *121*(4), 1070-1078.
- Wen, H., Gao, Y., & An, J. Y. (2008). [Comparison of high-intensity and anaerobic threshold programs in rehabilitation for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, *31*(8), 571-576.
- White, R. J., Rudkin, S. T., Harrison, S. T., Day, K. L., & Harvey, I. M. (2002). Pulmonary rehabilitation compared with brief advice given for severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*, *22*(5), 338-344.
- Wijkstra, P. J., Ten Vergert, E. M., van Altena, R., Otten, V., Kraan, J., Postma, D. S., & Koeter, G. H. (1995). Long term benefits of rehabilitation at home on quality of life and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, *50*(8), 824-828.
- Wijkstra, P. J., Van Altena, R., Kraan, J., Otten, V., Postma, D. S., & Koeter, G. H. (1994). Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur Respir J*, *7*(2), 269-273.
- Wijkstra, P. J., Wempe, J. B., van der Bij, W., Klinkenberg, T., ten Hacken, N. H., & Koeter, G. H. (2006). [Improved exercise tolerance can be achieved in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by means of non-pharmacological treatment]. *Ned Tijdschr Geneesk*, *150*(22), 1213-1217.
- Wilkens, H., Weingard, B., Lo Mauro, A., Schena, E., Pedotti, A., Sybrecht, G. W., & Aliverti, A. (2010). Breathing pattern and chest wall volumes during exercise in patients with cystic fibrosis, pulmonary fibrosis and COPD before and after lung transplantation. *Thorax*, *65*(9), 808-814. doi: 10.1136/thx.2009.131409
- Wittmann, M., Spohn, S., Schultz, K., Pfeifer, M., & Petro, W. (2007). [Patient education in COPD during inpatient rehabilitation improves quality of life and morbidity]. *Pneumologie*, *61*(10), 636-642. doi: 10.1055/s-2007-980106
- Wolkove, N., Baltzan, M. A., Jr., Kamel, H., & Rotaple, M. (2004). A randomized trial to evaluate the sustained efficacy of a mucus clearance device in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*, *11*(8), 567-572.

- Woltjer, H. H., Bogaard, H. J., & de Vries, P. M. (1996). The intra- and interobserver variability of impedance cardiography in patients at rest and during exercise. *Physiol Meas*, *17*(3), 171-178.
- Womble, H. M., Schwartzstein, R. M., Johnston, R. P., & Roberts, D. H. (2012). Effect of therapeutic hyperoxia on maximal oxygen consumption and perioperative risk stratification in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*, *190*(3), 263-269. doi: 10.1007/s00408-011-9357-5
- Wongsurakiat, P., Maranetra, K. N., Gulprasutdilong, P., Aksornint, M., Srilum, W., Ruengjam, C., & Sated, W. (2004). Adverse effects associated with influenza vaccination in patients with COPD: a randomized controlled study. *Respirology*, *9*(4), 550-556. doi: 10.1111/j.1440-1843.2004.00616.x
- Wright, P. R., Heck, H., Langenkamp, H., Franz, K. H., & Weber, U. (2002). [Influence of a resistance training on pulmonary function and performance measures of patients with COPD]. *Pneumologie*, *56*(7), 413-417. doi: 10.1055/s-2002-32872
- Yamanaka, Y., Ishikawa, A., Miyasaka, T., Totsu, Y., Urabe, Y., & Inui, K. (2009). [The effect of unsupervised home exercise program for patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, *46*(2), 154-159.
- Yang, C. T., Lin, H. C., Lin, M. C., Wang, C. H., Lee, C. H., & Kuo, H. P. (1996). Effect of beta 2-adrenoceptor agonists on plasma potassium and cardiopulmonary responses on exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Pharmacol*, *49*(5), 341-345.
- Yoshimura, K., Maekura, R., Hiraga, T., Kitada, S., Miki, K., Miki, M., & Tateishi, Y. (2012). Effects of tiotropium on sympathetic activation during exercise in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, *7*, 109-117. doi: 10.2147/copd.s28677
- Zakerimoghadam, M., Tavasoli, K., Nejad, A. K., & Khoshkesht, S. (2011). The effect of breathing exercises on the fatigue levels of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Med Indones*, *43*(1), 29-33.
- Zanotti, E., Berardinelli, P., Bizzarri, C., Civardi, A., Manstretta, A., Rossetti, S., & Fracchia, C. (2012). Osteopathic manipulative treatment effectiveness in severe chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Complement Ther Med*, *20*(1-2), 16-22. doi: 10.1016/j.ctim.2011.10.008
- Zanotti, E., Felicetti, G., Maini, M., & Fracchia, C. (2003). Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest*, *124*(1), 292-296.
- Zibrak, J. D., Hill, N. S., Federman, E. C., Kwa, S. L., & O'Donnell, C. (1988). Evaluation of intermittent long-term negative-pressure ventilation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, *138*(6), 1515-1518. doi: 10.1164/ajrccm/138.6.1515

8. Bijlage literatuurstudie

Bijlage 1: Overzicht van gebruikte zoektermen, combinaties en aantal hits						
Zoektermen		Databanken		# hits	# hits WOK	# hits
				PubMed		PEDro
COPD	Endurance exercise	Intensity		8	1	29
		Volume		7	1	24
		Frequency		2	0	11
		Duration		4	0	11
	Endurance training	Intensity		6	0	28
		Volume		2	0	15
		Frequency		3	0	5
		Duration		2	0	6
	Resistance exercise	Intensity		1	0	10
		Volume		0	0	8
		Frequency		0	0	0
		Duration		0	0	2
	Resistance training	Intensity		1	1	10
		Volume		3	0	6
		Frequency		0	0	0
		Duration		0	0	1
	Exercise	Intensity		111	17	77
		Volume		211	12	93
		Frequency		34	1	28
		Duration		61	1	35
Totaal/databank				456	34	399
TOTAAL				889		

Table 2.5. Classification of Severity of Airflow Limitation in COPD (Based on Post-Bronchodilator FEV₁)		
In patients with FEV₁/FVC < 0.70:		
GOLD 1:	Mild	FEV₁ ≥ 80% predicted
GOLD 2:	Moderate	50% ≤ FEV₁ < 80% predicted
GOLD 3:	Severe	30% ≤ FEV₁ < 50% predicted
GOLD 4:	Very Severe	FEV₁ < 30% predicted

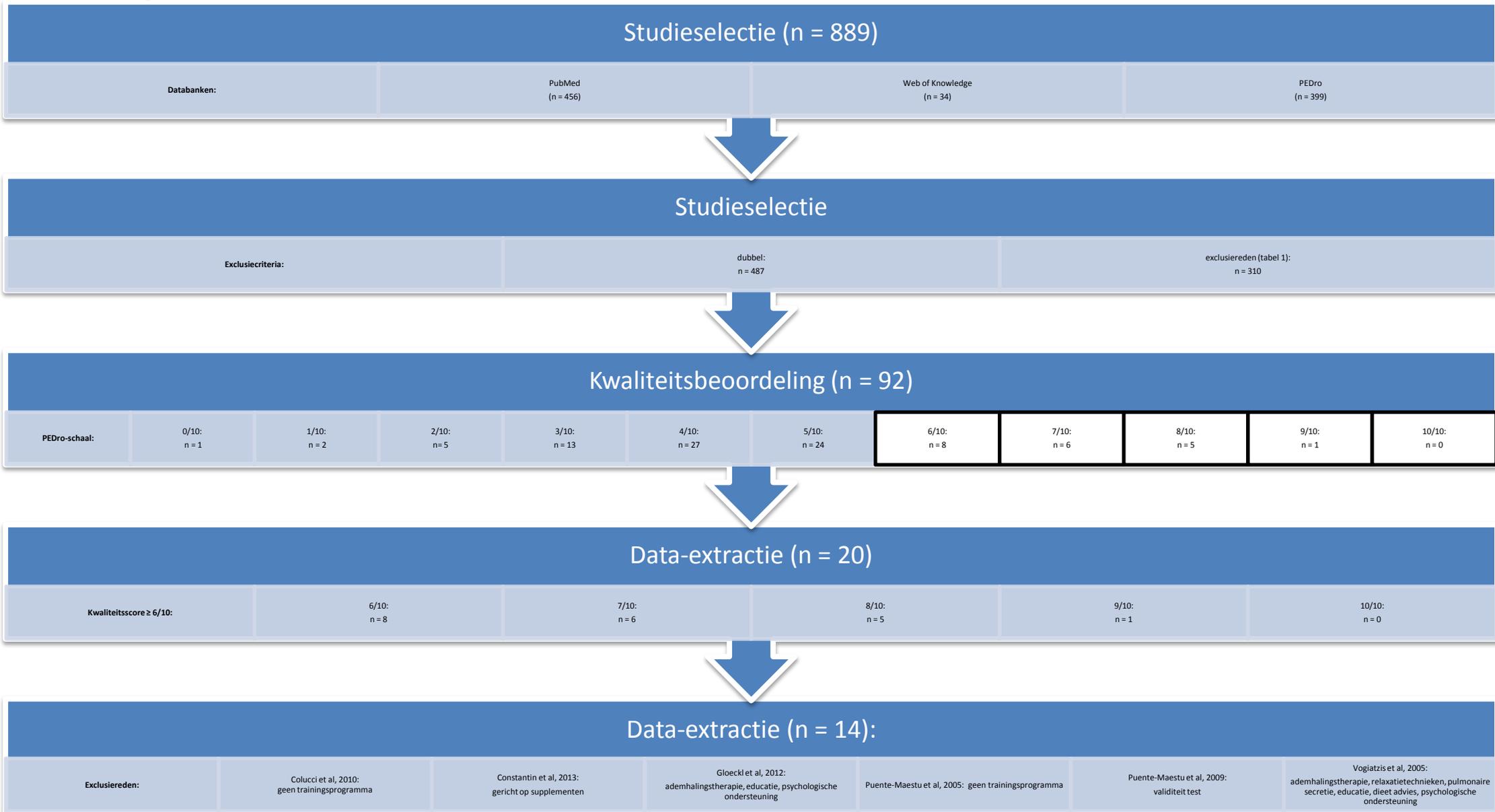
PEDro scale

-
1. eligibility criteria were specified no yes where:
 2. subjects were randomly allocated to groups (in a crossover study, subjects were randomly allocated an order in which treatments were received) no yes where:
 3. allocation was concealed no yes where:
 4. the groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators no yes where:
 5. there was blinding of all subjects no yes where:
 6. there was blinding of all therapists who administered the therapy no yes where:
 7. there was blinding of all assessors who measured at least one key outcome no yes where:
 8. measures of at least one key outcome were obtained from more than 85% of the subjects initially allocated to groups no yes where:
 9. all subjects for whom outcome measures were available received the treatment or control condition as allocated or, where this was not the case, data for at least one key outcome was analysed by “intention to treat” no yes where:
 10. the results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome no yes where:
 11. the study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome no yes where:
-

Notes on administration of the PEDro scale:

- All criteria **Points are only awarded when a criterion is clearly satisfied.** If on a literal reading of the trial report it is possible that a criterion was not satisfied, a point should not be awarded for that criterion.
- Criterion 1 This criterion is satisfied if the report describes the source of subjects and a list of criteria used to determine who was eligible to participate in the study.
- Criterion 2 A study is considered to have used random allocation if the report states that allocation was random. The precise method of randomisation need not be specified. Procedures such as coin-tossing and dice-rolling should be considered random. Quasi-randomisation allocation procedures such as allocation by hospital record number or birth date, or alternation, do not satisfy this criterion.
- Criterion 3 *Concealed allocation* means that the person who determined if a subject was eligible for inclusion in the trial was unaware, when this decision was made, of which group the subject would be allocated to. A point is awarded for this criteria, even if it is not stated that allocation was concealed, when the report states that allocation was by sealed opaque envelopes or that allocation involved contacting the holder of the allocation schedule who was "off-site".
- Criterion 4 At a minimum, in studies of therapeutic interventions, the report must describe at least one measure of the severity of the condition being treated and at least one (different) key outcome measure at baseline. The rater must be satisfied that the groups' outcomes would not be expected to differ, on the basis of baseline differences in prognostic variables alone, by a clinically significant amount. This criterion is satisfied even if only baseline data of study completers are presented.
- Criteria 4, 7-11 *Key outcomes* are those outcomes which provide the primary measure of the effectiveness (or lack of effectiveness) of the therapy. In most studies, more than one variable is used as an outcome measure.
- Criterion 5-7 *Blinding* means the person in question (subject, therapist or assessor) did not know which group the subject had been allocated to. In addition, subjects and therapists are only considered to be "blind" if it could be expected that they would have been unable to distinguish between the treatments applied to different groups. In trials in which key outcomes are self-reported (e.g. visual analogue scale, pain diary), the assessor is considered to be blind if the subject was blind.
- Criterion 8 This criterion is only satisfied if the report explicitly states *both* the number of subjects initially allocated to groups *and* the number of subjects from whom key outcome measures were obtained. In trials in which outcomes are measured at several points in time, a key outcome must have been measured in more than 85% of subjects at one of those points in time.
- Criterion 9 An *intention to treat* analysis means that, where subjects did not receive treatment (or the control condition) as allocated, and where measures of outcomes were available, the analysis was performed as if subjects received the treatment (or control condition) they were allocated to. This criterion is satisfied, even if there is no mention of analysis by intention to treat, if the report explicitly states that all subjects received treatment or control conditions as allocated.
- Criterion 10 A *between-group* statistical comparison involves statistical comparison of one group with another. Depending on the design of the study, this may involve comparison of two or more treatments, or comparison of treatment with a control condition. The analysis may be a simple comparison of outcomes measured after the treatment was administered, or a comparison of the change in one group with the change in another (when a factorial analysis of variance has been used to analyse the data, the latter is often reported as a group \times time interaction). The comparison may be in the form hypothesis testing (which provides a "p" value, describing the probability that the groups differed only by chance) or in the form of an estimate (for example, the mean or median difference, or a difference in proportions, or number needed to treat, or a relative risk or hazard ratio) and its confidence interval.
- Criterion 11 A *point measure* is a measure of the size of the treatment effect. The treatment effect may be described as a difference in group outcomes, or as the outcome in (each of) all groups. *Measures of variability* include standard deviations, standard errors, confidence intervals, interquartile ranges (or other quantile ranges), and ranges. Point measures and/or measures of variability may be provided graphically (for example, SDs may be given as error bars in a Figure) as long as it is clear what is being graphed (for example, as long as it is clear whether error bars represent SDs or SEs). Where outcomes are categorical, this criterion is considered to have been met if the number of subjects in each category is given for each group.

Figuur 1: Overzicht resultaten



Deel 2: onderzoeksprotocol

1. Inleiding

Chronisch obstructieve pulmonaire aandoening (COPD) is een aandoening waarbij men progressief aanhoudende expirerende luchtstroombeperkingen ervaart. Deze progressief aanhoudende expirerende luchtstroombeperkingen zijn geassocieerd met fluctuerende chronische inflammatoire reacties in de luchtwegen (chronische bronchitis) en/of longen (emfyseem) op schadelijke deeltjes of gassen (COPD GOLD Revision, 2011). Kenmerkend lijden COPD-patiënten dagelijks aan chronische en progressieve dyspneu, hoest, sputumproductie en oefentolerantie (COPD GOLD, 2008). Deze symptomen zorgen voor een verminderd activiteitsniveau tegenover gezonde individuen met als gevolg expansieve afhankelijkheid en ziekenhuisopnames, inferieur gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (HRQOL) en escalerende mortaliteitsprognose.

Er zijn 2 klinische COPD-presentatievormen: 'pink puffer' en 'blue bloater'. De 'pink puffer', ofwel emfyseem, heeft de volgende kenmerken: afwezigheid van cyanose, mager, longemfyseem, dyspneu op de voorgrond, CO₂ (laag)normaal. De 'blue bloater', ook wel chronische bronchitis genoemd, herkent men aan het volgende: cyanose, oedeem-ascites, chronisch obstructieve bronchitis, hoesten en sputum op de voorgrond en CO₂-retentie. Zo kan men er globaal gezien 2 lichaamstypes uitgehaald worden: cachetisch en obees. Vanwaar deze lichamelijke veranderingen?

Systematische inflammatie wordt beschouwd als een kenmerk van COPD. Meerdere studies demonstreren een relatie tussen systematische inflammatie, geuit door verhoogde inflammatoire mediators in het systematisch circuit en metabole storingen bij COPD. Echter is het mechanisme en de effecten van de inflammatoire responsen ongekend, net als de potentiële link tussen inflammatie en metabole verstoringen (Skyba et al., 2010). Insuline resistentie lijkt aan de basis te liggen van deze metabole aandoening bij niet-diabetische patiënten (Sauerwein & Schols, 2002). Is dit ook van toepassing bij COPD? Theoretisch gezien verwacht men een verhoogde glucoseproductie en normale of verhoogde perifere insulinegevoeligheid te vinden bij COPD. Doch zijn de weinig beschikbare data niet overeenstemmend (Sauerwein & Schols, 2002). In de praktijk vertonen COPD-patiënten vaak glucose intolerantie en wordt er verondersteld dat ze insulineresistentie ontwikkelen. Echter is de oorzaak van insulineresistentie bij COPD-patiënten ongekend. Komt deze insulineresistentie door een te hoge vetmassa, te lage spiermassa, te weinig training, ...? Spierbiopsieën bij COPD tonen aan dat er tekortkomingen zijn in de metabole banen die betrokken zijn bij gebruikt spiersubstraat en energiehomeostase (Franssen et al., 2011). Daarom wordt volgende onderzoeksvraag geformuleerd: Hoe vaak komt insulineresistentie bij COPD patiënten voor en wat zijn de mogelijke oorzaken hiervoor?

2. Doel onderzoek

2.1. Onderzoeksvragen

Insulinegevoeligheid bij COPD onderzoeken en de relatie tussen insulinegevoeligheid en oefentolerantie, VO₂-kinetiek, metabole flexibiliteit, longfunctie en lichaamssamenstelling analyseren.

2.2. Hypothesen

Patiënten met COPD vertonen vaak glucose intolerantie. Daarom veronderstellen we dat deze patiënten insulineresistentie ontwikkeld hebben. Echter is de oorzaak voor deze insulineresistentie onbekend.

3. Methode

3.1. Onderzoekdesign

Een cross-sectionele studie zal worden uitgevoerd.

3.2. Participanten

3.2.1. Inclusiecriteria

Participanten worden geïnccludeerd als ze voldoen aan de volgende criteria:

- COPD: chronische bronchitis als emfyseem
- GOLD-stadia: I-IV
- Geslacht: man
- Leeftijd: 18-80 jaar

3.2.2. Exclusiecriteria

Exclusiecriteria zijn de volgende:

- Coronaire arterie aandoeningen (CAD)
- (doorgemaakte) Kanker, musculaire, orthopedische, en/of geriatrische aandoeningen dat de oefentolerantie beïnvloedt
- Vrij van exacerbaties gedurende 3 maanden

3.2.3. Rekrutering

Twintig mannelijke COPD-patiënten en 10 leeftijds -en geslachtsgematchte gezonde participanten voor de controlegroep worden gerekruteerd vanuit ReGo.

3.3. Medische ethiek

Een "informed written consent" zal ondertekend worden door de participanten bij rekrutering. Er is inmiddels aanvraag gedaan bij de commissie medische ethiek van Virga Jessa ziekenhuis, ingediend door prof. dr. Hansen Dominique. Momenteel is de raad zich aan het beraadslagen over de aanvraag en volgt de goedkeuring binnen enkele dagen.

3.4. Interventie

De interventie bestaat uit de volgende 7 onderdelen:

1. *Insulinesensitiviteit*

De subjecten arriveren in het laboratorium om 8:00 in nuchtere conditie, zonder inname van glucose verlagende medicatie gedurende de vorige 24 uur. Een katheter wordt geplaatst in de antecubitale vene van de linker arm en dorsale hand vene van de rechter hand. De rechter hand wordt in een warmtedoos geplaatst (gaande tot een temperatuur boven de 55°C). Bloedstalen worden genomen voor de bepaling van het bloedglucose concentratie, en voor de plasma en serum collectie in een diepvriezer op -80°C, deze zijn verkregen van de hand in de warmtedoos. Via de antecubitale catheter wordt insuline (Actrapid 103Mlu/m²/min tijdens de eerste 5 min, gevolgd door 40Mlu/m²/min tijdens de volgende 115 min) en glucose toegevoegd. Elke 5 min wordt het bloedglucose niveau bepaald om de glucosetoediening aan te passen (met 20% - 80% glucose oplossing, volgens de behoefte van de deelnemer). De snelheid van glucose toediening wordt verandert om een vaste toestand bloedglucose niveau te bereiken van 5 mmol/L. de duur van deze 'hyperinsulinemic euglycemic clamp test' is maximaal 2 uur. Na het einde van de test wordt de 'glucose disposal rate' (GDR) berekend.

2. *Maximale oefentolerantie*

Subjecten voeren een cardiopulmonaire test uit op een elektronische fietsergometer (eBike basic, General electric GmbH, Bitz, Germany). Subjecten worden geadviseerd de dag voor de test en de dag zelf geen fysieke activiteiten uit te voeren, en enkel een lichte maaltijd te eten minstens 2 uur voor de test. Piek zuurstof opname capaciteit (VO₂piek) en maximale fietsweerstand worden geëvalueerd tijdens een inspanningstest op een fietsergometer gebruik makend van een 1 minuut stappen protocol. VO₂ metingen worden continu uitgevoerd door een ergospirometrie om de VO₂piek te bepalen (Jeager Oxycon). Expiratoir volume, kooldioxide afgifte en respiratoir gas uitwisselingsratio wordt continu gecontroleerd. Cardiologische functie wordt gecontroleerd gebruik makend van een 12-gangen electrocardiogram met continu hartslag meting.

3. VO_2 -kinetiek

De subjecten voeren een cardiopulmonaire exercise test uit op een elektronische fietsergometer (eBike basic, General electric GmbH, Bitz, Germany) in nuchtere conditie. De subjecten worden geadviseerd de dag voor de test en de dag zelf geen fysieke activiteiten uit te voeren. 3 minuten wordt gezeten op de fiets om rustdata te verkrijgen. Vervolgens wordt gefietst aan 70 toeren per minuut (RPM), tegen een weerstand van 40% van de maximale fietsweerstand (W_{max}) voor 6 minuten. Na 6 minuten van fietsen blijft het subject op de fiets zitten voor een volgende 6 minuten, waarna een volgende ronde van 6 minuten inspanning wordt geïnitieerd. VO_2 kinetiek bij aanvang van de oefening wordt algebraïsch berekend en uitgedrukt als gemiddelde responstijd (MRT). De uitkomst parameter is van deze methode afgeleid en correleert goed met, en is niet significant verschillend van, de tijdsconstante. Rust VO_2 wordt berekend als de VO_2 tijdens de laatste minuut voor de test. 'Steady-state' VO_2 wordt gedefinieerd als de gemiddelde waarde tussen de 5^{de} en 6^{de} minuut van het fietsen. Het verschil tussen de rust VO_2 en de 'steady-state' VO_2 , vermenigvuldigd met de fiets tijd (6 min), wordt gedefinieerd als de verwachte hoeveelheid VO_2 tijdens de volledige oefeningscyclus. Echter, om de skeletspier oxidatieve capaciteit te evalueren, door de berekening van de VO_2 kinetiek bij de start van de test, is het belangrijk om de cardiodynamische fase van de kinetiek te negeren. De eerste 20 seconden van de data na begin van de test worden daarom geëlimineerd. De som van de VO_2 boven rust niveau wordt gedefinieerd als de actueel bereikte VO_2 tijdens de volledige test. Zuurstoftekort kan berekend worden door: de verwachte hoeveelheid VO_2 min de actueel bereikte VO_2 . Deling van dit zuurstoftekort door het verschil tussen de rust VO_2 en de 'steady-state' VO_2 staat gelijk aan de MRT. De resultante MRT, vermenigvuldigd met 60, bereikt uiteindelijk een waarde uitgedrukt in seconden, en dit resultaat wordt gebruikt doorheen dit manuscript om de VO_2 kinetiek bij begin van de oefening te kwantificeren. Uiteindelijk, de 2 MRT's die verkregen zijn van de 2 oefeningsrondes, hiervan wordt een gemiddelde genomen.

4. *Metabole flexibiliteit*

De subjecten voeren een cardiopulmonaire test uit op een elektronische fietsergometer (eBike basic, General electric GmbH, Bitz, Germany) in nuchtere conditie. Er wordt geadviseerd de dag voor de test en de dag zelf geen fysieke activiteiten uit te voeren. 'Respiratory gas exchange ratio' (RER) en zuurstof opname capaciteit (VO_2) worden vastgesteld tijdens een submaximale inspanningstest op een fietsergometer (Jaeger Oxycon). Eerst, VO_2 en RER worden vastgesteld in ruglig voor 15 minuten, vervolgens fiets de proefpersoon aan 20% van de VO_{2max} (bepaald tijdens laatste maximale inspanningstest) voor 5 minuten, gevolgd door fietsen aan 40% van de VO_{2max} , en 5 minuten aan 60% VO_{2max} . Met deze test wordt het substraat bepaald. Hartfunctie wordt bekeken gebruik makend van een 12-gangen electrocardiogram met continu hartslag meting.

5. Longfunctie

Om de longfunctie na te gaan wordt gebruik gemaakt van een spirometer. Laat het subject op een stoel zitten met de rug goed recht tegen de rugleuning. Plaats een neusknipper op de neus en plaats het mondstuk in de mond met de lippen er goed rond. Adem snel en volledig in met een pauze van <1 s. adem maximaal uit tot er geen lucht meer uit kan, blijf in een rechte houding. Herhaal deze procedure een minimum van 3 keer, meer dan 8 keer is meestal niet nodig. Er wordt gekeken naar de totale longcapaciteit (TLC), één seconde waarde (FEV₁), diffusie capaciteit, geforceerd vitale capaciteit (FVC). (Miller et al., 2005)

6. Lichaamssamenstelling

Lichaamssamenstelling wordt onderzocht gebruik makend van een volledige lichaams 'dual-energy X-ray absorptiometry' (DXA; Lunar DPXL, WI, USA). Segmentaal (armen, benen en romp) en volledig lichaams vetvrije -en vetmassa worden gemeten.

7. Fysieke activiteit

Hierbij wordt gebruik gemaakt van Pedometers. Het toestel wordt vastgemaakt aan het subject en meet de mate van fysieke activiteit door het aantal stappen te tellen per dag.

3.5. Uitkomstmaten

3.5.1. Primaire uitkomstmaten

Insuline sensitiviteit wordt als primaire uitkomstmaat genomen. De hyperinsulinemic euglycemic clamp test wordt beschouwd als de gouden standaard ($r = 0.93$) en in patiënten met type 2 diabetes mellitus ($r = 0.91$) (Greenfield, Doberne, Kraemer, Tobey, & Reaven, 1981), (Mimura, Kageyama, Maruyama, Ikeda, & Isogai, 1994).

3.5.2. Secundaire uitkomstmaten

Bij de maximale inspanningstest:

$VO_{2\text{piek}}$ en maximale fietsweerstand, in toevoeging het expiratoir volume, CO_2 uitstoot en RER met continu hartslagmeting. Deze test op de ergospirometer wordt beschouwd als de gouden standaard.

- Betrouwbaarheid:
 - Hoge test-retest betrouwbaarheid ($r = 0.85$, $p < 0.001$)
 - Intrarater betrouwbaarheid 0.85 (95 % betrouwbaarheidsinterval 0.70 – 0.92, $p < 0.001$) (session A) en 0.82 (95 % betrouwbaarheidsinterval 0.65 – 0.91, $p < 0.001$) (session B)
 - Interrater betrouwbaarheid 0.72 (95 % betrouwbaarheidsinterval 0.48 – 0.86, $p < 0.001$) (Fontana, Boutellier, & Toigo, 2009)
- Validiteit:
 - Hoge validiteit ($r = 0.75$, $p < 0.001$) (de Oliveira et al., 2013)

Bij de VO_2 kinetiek:

MRT uitgedrukt in seconden. Middelmatig tot hoge betrouwbaarheid. (ICC = 0.76-0.93) (Barbosa, Montagnana, Denadai, & Greco, 2014). Voor de metabole flexibiliteit wordt met de submaximale test gekeken naar de RER, VO_2 en hartslag.

Longfunctie:

Hierbij wordt gekeken naar de FEV_1 , TLC, diffusiecapaciteit en FVC. Reproduceerbaarheid ($r = 0.93$) (Prieto Centurion et al., 2012). Uitkomstmaten FEV_1 en FVC hebben een betrouwbaarheid van 0.98 (Finkelstein et al., 1993).

Lichaamssamenstelling:

Vetmassa en vetvrije massa worden gemeten. Als laatste de fysieke activiteit met het aantal stappen per dag. Zeer goede betrouwbaarheid t.o.v. totale massa ($r = 0.94$, $p > 0.0001$), vetmassa ($r = 0.97$, $p > 0.0001$), en vetvrije massa ($r = 0.89$, $p > 0.0001$). Evenals een goede validiteit ($r = 0.858$, $p < 0.0001$). (Glickman, Marn, Supiano, & Dengel, 2004).

3.6. Data-analyse

Voor de statistische berekeningen zal SPSS 22 (SPSS, Chicago, IL) gebruikt worden met een significantieniveau $< 0,05$.

4. Time planning

	September 2014	Oktober 2014	November 2014	December 2014	Januari 2014	Februari 2014	Maart 2014	April 2014	Mei 2014
Rekrutering deelnemers	X	X	X						
Data- acquisitie			X	X	X				
Data-analyse					X	X			
Bespreking resultaten						X	X		
Afronden MP 2							X	X	X

5. Referentielijst

COPD GOLD (2008).

COPD GOLD Revision (2011).

Barbosa, L. F., Montagnana, L., Denadai, B. S., & Greco, C. C. (2014). Reliability of cardiorespiratory parameters during cycling exercise performed at the severe domain in active individuals. *J Strength Cond Res*, 28(4), 976-981. doi: 10.1519/JSC.0b013e3182a1f408

Finkelstein, S. M., Lindgren, B., Prasad, B., Snyder, M., Edin, C., Wielinski, C., & Hertz, M. (1993). Reliability and validity of spirometry measurements in a paperless home monitoring diary program for lung transplantation. *Heart Lung*, 22(6), 523-533.

Fontana, P., Boutellier, U., & Toigo, M. (2009). Reliability of measurements with Innocor during exercise. *Int J Sports Med*, 30(10), 747-753. doi: 10.1055/s-0029-1225340

Glickman, S. G., Marn, C. S., Supiano, M. A., & Dengel, D. R. (2004). Validity and reliability of dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of abdominal adiposity. *J Appl Physiol* (1985), 97(2), 509-514. doi: 10.1152/jappphysiol.01234.2003

de Oliveira, N. A., Silveira, H. S., Carvalho, A., Hellmuth, C., Santos, T. M., Martins, J. V., . . . Deslandes, A. C. (2013). Assessment of cardiorespiratory fitness using submaximal protocol in older adults with mood disorder and Parkinson's disease. *Revista De Psiquiatria Clinica*, 40(3), 88-92.

Greenfield, M. S., Doberne, L., Kraemer, F., Tobey, T., & Reaven, G. (1981). Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp. *Diabetes*, 30(5), 387-392.

Mimura, A., Kageyama, S., Maruyama, M., Ikeda, Y., & Isogai, Y. (1994). Insulin sensitivity test using a somatostatin analogue, octreotide (Sandostatin). *Horm Metab Res*, 26(4), 184-187. doi: 10.1055/s-2007-1000808

Prieto Centurion, V., Huang, F., Naureckas, E. T., Camargo, C. A., Jr., Charbeneau, J., Joo, M. J., . . . Krishnan, J. A. (2012). Confirmatory spirometry for adults hospitalized with a diagnosis of asthma or chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *BMC Pulm Med*, 12, 73. doi: 10.1186/1471-2466-12-73

Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., . . . Wanger, J. (2005). Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, 26(2), 319-338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805

Franssen, F. M., Sauerwein, H. P., Ackermans, M. T., Rutten, E. P., Wouters, E. F., & Schols, A. M. (2011). Increased postabsorptive and exercise-induced whole-body glucose production in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Metabolism*, 60(7), 957-964. doi: 10.1016/j.metabol.2010.09.004

Sauerwein, H. P., & Schols, A. M. (2002). Glucose metabolism in chronic lung disease. *Clin Nutr*, 21(5), 367-371.

Skyba, P., Ukropec, J., Pobeha, P., Ukropcova, B., Joppa, P., Kurdiová, T., . . . Tkacova, R. (2010). Metabolic phenotype and adipose tissue inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm*, 2010, 173498. doi: 10.1155/2010/173498

Bijlagen

Bijlage 0: Centrale format



FACULTEIT
GENEESKUNDE EN
LEVENSWETENSCHAPPEN

www.uhasselt.be/glw

postadres: Universiteit Hasselt | Martelarenlaan 42 | BE-3500 Hasselt
bezoekadres: Universiteit Hasselt | Agoralaan, gebouw D | BE-3590 Diepenbeek
T +32(0)11 26 85 36 | F +32(0)11 26 85 99 | E-mail: glw@uhasselt.be

Prof. M. Vanvuchelen
Masterproefcoördinatie Revalidatiewetenschappen en Kinesitherapie
marleen.vanvuchelen@uhasselt.be
Agoralaan Gebouw A
Room 0.01
Tel. 011 29 21 28

CONTRACT MASTERPROEF DEEL 1 AJ 2013-2014

Student 1: *Husson Daan*

Student 2: *Rasela Yareta*

Promotor: *Hansen D.*

Copromotor: *Stevens A., Dendale P.*

Situering masterproef:

- Vormt onderdeel van lopend onderzoeksproject, nl.
- Vormt onderdeel van opstartend onderzoeksproject, nl.
- Individuele studie
- Andere, nl.

Nederlandstalige werktitel masterproef:

COPD revalidatie: impact van trainingsmodaliteiten op klinische parameters

Engelstalige werktitel masterproef (indien van toepassing)

Voorlopige onderzoeksvraag literatuurstudie (indien gekend)

Wat is het impact van verschillende trainingsmodaliteiten op de klinische effectiviteit van de revalidatie van COPD.

Formatkeuze van format MP1

Centrale format (conform met masterproefrichtlijnen)

Alternatieve format (zie richtlijnen alternatieve format), nl.

Uitsluitend van toepassing indien CENTRAL FORMATKEUZE

Doelstelling	Akkoord	Behaald	NVT
1. De student formuleert (in samenspraak met de promotor) een duidelijke vraag in functie van de literatuurstudie. Duid NVT aan indien de vraagstelling voor de literatuurstudie volledig door de promotor wordt aangereikt en formuleer een doelstelling voor de student:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. De student voert een literatuurstudie uit conform de richtlijnen MP deel 1.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. De student schrijft de literatuurstudie uit in academische taal conform met de richtlijnen MP deel 1.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. De student formuleert, op grond van de gerealiseerde literatuurstudie een onderzoeksvraag voor het eigenlijke wetenschappelijke onderzoek (MP 2). Duid NVT aan indien de student deelneemt aan een lopend onderzoeksproject en de onderzoeksvraag al geformuleerd is en formuleer een doelstelling voor de student:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. De student kiest een onderzoeksdesign en maakt een kritische keuze van de te hanteren methodologie en materialen. Duid NVT aan indien de student gebruik maakt van een uitgewerkt onderzoeksdesign (lopend onderzoeksproject) en formuleer een doelstelling voor de student	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. De student schrijft de methodologiesectie van zijn/haar onderzoek uit conform de richtlijnen MP deel 1. Duid NVT aan indien de student gebruik maakt van een uitgewerkt onderzoeksprotocol (lopend onderzoeksproject) en formuleer een doelstelling voor de student	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. De student schrijft het onderzoeksprotocol uit in academische taal conform met de richtlijnen MP1.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8.			
9. De student voert reeds in deze fase (een deel van) de data acquisitie uit. Duid NVT aan indien de data-acquisitie voltooid wordt/werd zonder inbreng van de student en formuleer een doelstelling voor de student	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
10. De student voert reeds in deze fase (een deel van) de data verwerking uit. Duid NVT aan indien de dataverwerking voltooid wordt/werd zonder inbreng van de student en formuleer een doelstelling voor de student	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
11. Bijkomende afspraken: ✓ ✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Datum & handtekening student

Datum & handtekening promotor

Maak een kopie van het ondertekende contract voor de student, de promotor en het studentensecretariaat.

De kopie voor het studentensecretariaat (ter attentie van mevrouw Maya Buyschaert, Agoralaan Gebouw A, REVAL) wordt ten laatste op 28 oktober 2013 ingediend.

Auteursrechtelijke overeenkomst

Ik/wij verlenen het wereldwijde auteursrecht voor de ingediende eindverhandeling:

Het klinisch effect van trainingsmodaliteiten bij revalidatie van COPD op de oefentolerantie, gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit en éénseconde waarde

Richting: **master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie-revalidatiewetenschappen en kinesitherapie bij musculoskeletale aandoeningen**

Jaar: **2014**

in alle mogelijke mediaformaten, - bestaande en in de toekomst te ontwikkelen - , aan de Universiteit Hasselt.

Niet tegenstaand deze toekenning van het auteursrecht aan de Universiteit Hasselt behoud ik als auteur het recht om de eindverhandeling, - in zijn geheel of gedeeltelijk -, vrij te reproduceren, (her)publiceren of distribueren zonder de toelating te moeten verkrijgen van de Universiteit Hasselt.

Ik bevestig dat de eindverhandeling mijn origineel werk is, en dat ik het recht heb om de rechten te verlenen die in deze overeenkomst worden beschreven. Ik verklaar tevens dat de eindverhandeling, naar mijn weten, het auteursrecht van anderen niet overtreedt.

Ik verklaar tevens dat ik voor het materiaal in de eindverhandeling dat beschermd wordt door het auteursrecht, de nodige toelatingen heb verkregen zodat ik deze ook aan de Universiteit Hasselt kan overdragen en dat dit duidelijk in de tekst en inhoud van de eindverhandeling werd genotificeerd.

Universiteit Hasselt zal mij als auteur(s) van de eindverhandeling identificeren en zal geen wijzigingen aanbrengen aan de eindverhandeling, uitgezonderd deze toegelaten door deze overeenkomst.

Voor akkoord,

Rasera, Yarreth

Husson, Daan