



Determinanten van inspanningsvermogen bij personen met COPD

Wat is de invloed van de quadriceps- en
hamstringsfunctie op het
inspanningsvermogen bij personen met COPD?

Naam: Eerdekens Lore en Putzeys Jelle

Promotor: Prof. Dr. Spruit Martijn

Copromotor: Mevrouw De Brandt Jana

Woord vooraf

Bij deze willen wij een aantal instellingen en personen bedanken die ons de voorbije twee jaar hebben bijgestaan bij het maken van deze thesis. Allereerst willen wij de onderzoeksinstelling REVAL (het studiecentrum voor revalidatieonderzoek van de Universiteit Hasselt te Diepenbeek) en het Revalidatie- en Gezondheidscentrum (REGO) van het Jessa Ziekenhuis bedanken om hun ruimtes en materiaal aan ons ter beschikking te stellen. Vervolgens willen wij onze promotor Prof. Dr. Martijn Spruit bedanken voor zijn deskundig advies dankzij zijn jarenlange ervaring met deze patiëntenpopulatie en onze copromotor Mevr. Jana De Brandt voor de goede begeleiding en de hulp tijdens de volledige masterthesis. Bedankt dat we mochten instappen in uw doctoraatsonderzoek en om altijd voor ons klaar te staan om onze vragen te beantwoorden en ons te ondersteunen. Als laatste willen we alle patiënten bedanken die hebben deelgenomen aan deze studie voor hun inzet en enthousiasme. Dankzij hen hebben we alle data kunnen verzamelen die nodig waren om deze masterthesis te schrijven.

Diepenbeek, 05/06/2018

J.P.

Houthalen, 05/06/2018

L.E

Situering

Deze masterproef kadert binnen het onderzoeksdomein van de revalidatie van inwendige aandoeningen, meer bepaald respiratoire aandoeningen.

Dit onderzoek is belangrijk aangezien de prevalentie en mortaliteit van personen met COPD ('chronic obstructive pulmonary disease' of chronisch obstructief longlijden) blijft stijgen en wereldwijd een aanzienlijk gezondheidsprobleem vormt. Personen met COPD ervaren veel kortademigheid waardoor hun fysiek functioneren in het dagelijkse leven (ernstig) beperkt kan worden, zelfs bij minimale inspanningen en in vroege stadia van de ziekte. Bovendien hebben ze een verlaagd inspanningsvermogen en een verminderde perifere spierkracht door deconditionering en/of gebrek aan fysieke activiteit. Vooral de quadricepsspier blijkt in een vroeg stadium al spiermassaverlies te vertonen. Voor masterproef 2 werd aan de hand van een observationele studie de correlatie tussen de quadriceps- en hamstringsfunctie en het inspanningsvermogen nagegaan. In de literatuurstudie van masterproef 1 zagen we dat er een tekort is aan onderzoek of geen éénduidig onderzoek is naar associaties tussen volgende parameters: inspanningsvermogen (submaximaal en maximaal), spierkracht (isometrisch en isokinetisch), spieruithouding en spierversmoedigheid van de quadriceps en de hamstrings.

De masterthesis is gesitueerd binnen een lopend onderzoeksproject, namelijk de doctoraatsstudie van mevrouw Jana De Brandt, onder leiding van Prof. Dr. Martijn Spruit, met als titel 'Orale beta-alanine supplementatie (met en zonder inspanningstraining) in patiënten met COPD: structurele, metabole en functionele adaptaties'. De projectnaam is de BACOPD studie. Onze masterthesis onderzoekt niet de gegeven interventie (beta-alanine supplementatie), maar gaat de baselinewaarden van de verscheidene inspannings- en krachttesten analyseren en nagaan of er een associatie tussen de quadriceps- en hamstringsfunctie en het inspanningsvermogen wordt gevonden. Het onderzoek in masterproef 2 is reeds aan de gang. Dit gaat gedeeltelijk door in REVAL (het studiecentrum voor revalidatieonderzoek van de Universiteit Hasselt te Diepenbeek) en gedeeltelijk in het REGO (Revalidatie en Gezondheidscentrum van het Jessa Ziekenhuis) te Hasselt.

Het onderzoeksdesign en methode van de studie werden volledig opgesteld door copromotor mevrouw Jana De Brandt en promotor Prof. Dr. Martijn Spruit aangezien we zijn ingestapt in een lopend onderzoeksproject. De testen waren reeds enkele maanden aan de

gang. De rekrutering gebeurde door de pneumologen van het Jessa Ziekenhuis, waarna er later contact werd opgenomen door mevrouw Jana De Brandt. Beide studenten volgden en assisteerden de verschillende inspannings- en krachttesten tijdens hun stagevrije periode en droegen op deze manier bij aan de data-acquisitie. De dataverwerking gebeurde grotendeels zelfstandig. Beide studenten voerden deze apart uit en bespraken dit nadien samen, waarna het werd uitgeschreven. Voor hulp en alle beschikbare data konden we altijd bij onze copromotor terecht. Het academisch schrijfproces deden we eveneens zelfstandig met feedback van onze copromotor mevrouw Jana De Brandt.

Inhoudstabel:

DEEL 2 ONDERZOEK

1. Abstract	5
2. Inleiding	7
3. Methode	9
3.1. Participanten	9
3.1.1 Rekrutering	9
3.1.2 Inclusiecriteria	9
3.1.3 Exclusiecriteria	9
3.1.4 Medische ethiek	10
3.1.5 Kenmerken participanten	10
3.2. Procedure	11
3.2.1 Primaire uitkomstmaten	11
3.2.2 Secundaire uitkomstmaten	14
3.3. Data analyse	15
4. Resultaten	16
4.1. Persoonskarakteristieken	16
4.2. Krachtparameters	18
4.3. Inspanningsvermogen	19
4.4. Correlatie	23
4.5. Multipele lineaire regressie	26
5. Discussie	31
5.1. Krachtige samenvatting	31
5.2. Consistenties en inconsistenties	31
5.3. Sterktes en zwaktes van de studie	34
5.4. Implicaties	35
6. Conclusie	37
7. Referentielijst	38
8. Bijlagen	

1. Abstract

Achtergrond: Van personen met COPD is geweten dat zij een verlaagd inspanningsvermogen hebben. Spierdysfunctie is een veelvoorkomende comorbiditeit. Uit de literatuur blijkt dat er te weinig onderzoek voorhanden is naar associaties tussen het inspanningsvermogen en de quadricepsfunctie.

Doelstellingen: Het doel van deze studie is de associatie nagaan tussen het inspanningsvermogen en de quadriceps- en hamstringsfunctie bij personen met COPD.

Participanten en metingen: We bestuderen personen met COPD aan de hand van een observationeel onderzoek. De primaire uitkomstmaten zijn het maximale en submaximale inspanningsvermogen op de fiets, de 6 minuten wandeltest (6MWT), de isometrische spierkracht van de quadriceps (QK) en hamstrings (HK) en de isokinetische spieruithouding van de quadriceps (Qs). Secundaire uitkomstmaten zijn de longfunctie en persoonskarakteristieken. Correlaties werden berekend door middel van een Pearson correlatietest (r) bij parametrische gegevens of een Spearman's Rho test (ρ) bij niet-parametrische gegevens.

Resultaten: Bij 31 proefpersonen met COPD met een gemiddelde FEV_1 van $55.4 \pm 12.8\%$ voorspeld, werden significante correlaties gevonden voor het maximaal inspanningsvermogen met de isometrische QK in 45° en 90° ($\rho = 0.4251$, $p = 0.0171$ en $\rho = 0.4374$, $p = 0.0139$), HK 90° ($\rho = 0.3674$, $p = 0.0420$) en %voorspelde QK 90° ($\rho = 0.6234$, $p = 0.0002$). Significante correlaties werden eveneens gevonden tussen alle krachtmetingen en het submaximaal inspanningsvermogen gemeten via een submaximale inspanningstest op de fiets (CWRT), en tussen de 6MWT en de HK 45° , QK 90° en %voorspelde QK 90° . Voor de isokinetische spieruithouding Qs werd geen significante correlatie gevonden met het maximale inspanningsvermogen ($r = 0.3820$, $p = 0.0595$) noch met het submaximale inspanningsvermogen gemeten door de 6MWT en CWRT ($r = 0.3820$, $p = 0.0595$ en $\rho = 0.3179$, $p = 0.1214$).

Conclusie: Isometrische hamstrings- en quadricepskracht correleren met elke test van het inspanningsvermogen. Spieruithouding van de quadriceps blijkt niet gecorreleerd met het inspanningsvermogen.

Belangrijkste trefwoorden: 'COPD', 'Inspanningsvermogen', 'Quadricepskracht',
'Hamstringskracht', 'Spieruithouding'

2. Inleiding

“Chronic obstructive pulmonary disease of chronisch obstructief longlijden (COPD) is een veel voorkomende, behandelbare en te voorkomen ziekte die gekarakteriseerd is door persistente respiratoire symptomen en luchtstroom limitatie door alveolaire abnormaliteiten veroorzaakt door een significante blootstelling aan schadelijke stoffen of gassen” (GOLD, 2018). “Chronische inflammatie leidt tot structurele veranderingen, vernauwing van de luchtwegen en destructie van de longparenchymen waardoor de alveolaire aanhechtingen gaan loslaten en de long zijn elasticiteit verliest.” (GOLD, 2018). De meest voorkomende respiratoire symptomen zijn kortademigheid, hoesten en sputum productie. De grootste risicofactor voor de ontwikkeling van COPD is tabaksrook, ook luchtvervuiling en genetische afwijkingen zijn factoren die COPD veroorzaken (GOLD, 2018). De prevalentie en mortaliteit van COPD blijven wereldwijd stijgen [1] en gedaalde functionele status van patiënten is een predictor van exacerbaties, ziekenhuisopnamen en mortaliteit [2]. Volgens de ‘Wereldgezondheidsorganisatie of World Health Organization’ (WHO) zal COPD tegen 2020 de vijfde grootste oorzaak zijn van morbiditeit en de derde grootste doodsoorzaak [3].

Patiënten met COPD zijn respiratoir gelimiteerd en ervaren eveneens systemische problemen zoals een afname van perifere spierweefsel, wat zorgt voor een daling van het inspanningsvermogen en de kwaliteit van het dagelijks leven [4]. De 6-minuten wandeltest (6MWT) is een submaximale inspanningstest die frequent gebruikt wordt om het inspanningsvermogen van patiënten met COPD te meten [5]. Andere inspanningstesten die gebruikt worden in de klinische praktijk zijn: een ‘incremental work cycle test (ICT)’ of een maximale inspanningstest op de fiets, een ‘constant workrate cycle test (CWRT)’ of een submaximale inspanningstest op de fiets, de ‘shuttle wandeltest’, andere wandeltesten, zit-tot-stand test, etc... [6]. Dit zijn gestandaardiseerde, betrouwbare en gevalideerde meetinstrumenten die worden gebruikt om effecten van o.a. interventies op het inspanningsvermogen na te gaan bij verscheidene chronische aandoeningen [5]. Bij patiënten met COPD is de tolerantie voor inspanning beperkt en dit is geassocieerd met klachten van vermoeidheid en dyspneu, zelfs bij minimale inspanning. Het inspanningsvermogen is daardoor een belangrijke factor in het bepalen van de prognose en behandeling van patiënten met COPD [7].

Spierdysfunctie is een veelvoorkomende comorbiditeit bij personen met COPD. Eén derde van de COPD populatie heeft in een vroeg stadium van de ziekte al 25% spiermassaverlies van de quadricepsspier [8]. Meestal zijn de spieren van de onderste ledematen meer aangedaan dan de respiratoire spieren [8]. Een voorname oorzaak hiervan is deconditionering, met name een reductie in fysieke activiteit [9]. Perifere- en respiratoire spierzwakte leidt naar een vermindering van de inspanningscapaciteit. [4]. De verminderde spiermassa kan leiden tot verlies van spierkracht en/of spieruithouding en sommige patiënten met COPD ervaren zelfs spierversmoedigheid bij het wandelen [10]. Er is een significante associatie tussen de quadricepskracht en de FEV₁ (1-seconde waarde), waarbij de meer respiratoir gelimiteerde patiënten een zwakkere quadricepsfunctie vertonen [9]. Reductie in spiermassa van de quadriceps is een onafhankelijke predictor van overlevingskansen en de cross-sectionele doorsnede (dwarsdoorsnede) van een spier is een sterkere voorspeller van mortaliteit dan FEV₁ bij personen met matige tot ernstige COPD [11]. Perifere skeletspier dysfunctie is prevalent op alle niveaus van COPD en beïnvloedt de symptomen, de functionele capaciteit, de kwaliteit van leven en zelfs de mortaliteit [9]. Uit voorgaande studies is gebleken dat de diagnose van COPD geassocieerd is met zowel een verminderd inspanningsvermogen als een verminderde spierkracht [7]. Er is echter nog geen eenduidig bewijs of er een correlatie bestaat tussen deze functionele parameters.

In de literatuurstudie van masterproef 1 zagen we dat er een tekort en/of geen éénduidig onderzoek is naar associaties tussen volgende parameters: inspanningsvermogen (submaximaal en maximaal), spierkracht (isometrisch en isokinetisch), spieruithouding en spierversmoedigheid van de quadriceps. Het doel van de thesis is het onderzoeken van een relatie tussen de quadricepsfunctie en het inspanningsvermogen door verschillende inspannings- en krachttesten uit te voeren. Door middel van een observationele studie worden de verschillende determinanten van een verminderd inspanningsvermogen nagegaan bij patiënten met COPD en worden associaties tussen de beenspierfunctie (quadriceps en hamstrings) en het inspanningsvermogen onderzocht. De onderzoeksvraag luidt: 'Wat is de invloed van de quadriceps- en hamstringsfunctie op het inspanningsvermogen bij personen met COPD?'. Onze hypothese stelt dat het inspanningsvermogen van patiënten met COPD positief geassocieerd is met de spierfunctie van de quadriceps en de hamstrings.

3. Methode

3.1. Participanten

3.1.1 Rekrutering

Eenendertig patiënten met COPD werden gerekruteerd in het Jessa Ziekenhuis te Hasselt in een samenwerking met drie pneumologen (Dr. Aumann, Dr. Pat en Dr. Demuynck) op de afdeling respiratoire aandoeningen. Deze waren op de hoogte van de in- en exclusiecriteria van het onderzoek en gaven hun patiënten een informatiebrochure mee met verdere uitleg over het onderzoek. Nadien nam het onderzoeksteam telefonisch contact op met de patiënten en werd het opzet van de studie verder toegelicht. De rekrutering van de patiënten gebeurde tussen juni 2016 en juni 2018.

3.1.2 Inclusiecriteria

Alle personen met COPD met een leeftijd tussen 40 en 80 jaar komen in aanmerking om deel te nemen aan de studie. De diagnose COPD werd gesteld door een pneumoloog van het Jessa Ziekenhuis te Hasselt en houdt in dat de post-bronchodilatator Tiffeneau-index (namelijk de FEV₁-waarde gedeeld door de FVC-waarde) minder dan 70% bedraagt. Dit bevestigt de aanwezigheid van persistente luchtwegobstructie en brengt ons bij de diagnose van COPD (GOLD, 2018). Alle participanten dienen de informed consent te tekenen alvorens ze kunnen participeren in de studie.

3.1.3 Exclusiecriteria

Patiënten worden geëxcludeerd voor de studie indien ze longrevalidatie gevolgd hebben in de voorbije 12 maanden of een opstoot (exacerbatie) of hospitalisatie in de voorbije 6 weken hebben doorgemaakt.

De proefpersonen mogen geen kanker hebben, geen instabiele hartziekte en geen andere problemen die het uitvoeren van een inspanningstest kunnen belemmeren. Ze mogen eveneens geen neurologische- of gewrichtsproblemen hebben. Bovendien moeten ze de Nederlandse taal begrijpen, mogen ze geen vegetariër zijn en geen geschiedenis van drugs en/of alcohol misbruik hebben.

3.1.4 Medische ethiek

Alvorens de studie start wordt er contact opgenomen met de participanten via telefoon en/of e-mail. Hierbij wordt het informed consent formulier doorgestuurd naar de participanten, zodat ze deze kunnen lezen. Bovendien wordt er uitgelegd wat het opzet van de studie is, over de verschillende testmomenten, de verschillende onderzoeken en de eventuele risico's of ongemakken die dit met zich kan meebrengen. Indien de participanten hiermee akkoord gaan, worden de testdata vastgelegd in onderling overleg en kan het informed consent formulier ondertekend worden door de participant. De studie werd goedgekeurd door de Ethische toetsingscommissie van het Jessa Ziekenhuis in Hasselt en de Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt op 23/03/2016. De studie kreeg de code B243201628086. Het informed consent formulier kan u terugvinden achteraan in de bijlagen.

3.1.5 Kenmerken participanten

Na inclusie namen 31 proefpersonen met COPD deel aan de studie, waarvan 23 mannen en 8 vrouwen. De gemiddelde leeftijd van de proefpersonen was 65 ± 6 jaar. Van deze proefpersonen werden de data bij aanvang van het onderzoek bekeken en geanalyseerd.

3.2. Procedure

3.2.1 Primaire uitkomstmaten

Setting:

De metingen werden afgenomen in het REGO (Revalidatie en Gezondheidscentrum van het Jessa Ziekenhuis te Hasselt) en in het REVAL (Studiecentrum voor revalidatieonderzoek van de universiteit Hasselt te Diepenbeek).

3.2.1.1 Spierfunctie van de beenspieren

Isometrische spierkrachtmeting van de quadriceps (QK) en hamstrings (HK).

Isometrische kracht van de quadriceps wordt gemeten door middel van een **handheld dynamometer**, namelijk de **MicroFET** (Hoggan Health Industries, Salt Lake City, Verenigde Staten). Deze wordt geplaatst 2 vingers boven de malleoli. De participant zit op tafel met zijn benen afhangend in 90° knieflexie en legt de handen op zijn/haar knieën. Elk been voert 4 herhalingen uit. De participant moet bij deze test de kracht opbouwen, hij/zij begint met 25% van zijn maximale kracht, gaat naar 50% en eindigt met 100% van zijn maximale kracht. De hoogste valide meting van elk been wordt gebruikt voor verdere statistische analyse.

De isometrische quadricepskracht wordt eveneens gemeten door middel van de **Biodex** (Biodex Medical Systems, Shirley, New York, USA). Het doel van deze test wordt eerst uitgelegd aan de participant, met name meteen een zo maximaal mogelijke kracht leveren en deze 4 seconden aanhouden. De handen worden op de knieën gelegd, de heupen en knieën zijn in 90° flexie en de persoon is volledig vastgemaakt zodat hij/zij niet kan compenseren. Eerst wordt een oefenpoging gedaan (1x strekken en 1x buigen van de knie). Nadien begint de test en worden er afwisselend 3 strekkingen en 3 buigingen uitgevoerd in een hoek van 45°. Tussen elke strekking/buiging is er een rustperiode van 20 seconden. Na deze 6 pogingen krijgt de participant 1 minuut rust. Hetzelfde protocol wordt herhaald aan een hoek van 90°. De piekkracht wordt bepaald door de hoogste kracht van het dominante been die werd gemeten tijdens de test.

Isokinetische spieruithouding

Dezelfde uitgangshouding wordt aangenomen op de Biodex. Eerst zijn er 5 oefenpogingen: 2x rustig strekken en buigen en vervolgens 3x maximaal strekken en buigen. Nadien moet de participant 20 maal na elkaar afwisselend strekken-buigen aan een angulaire snelheid van 180°/sec. Ook hier dient de beweging telkens zo krachtig mogelijk ingezet te worden. De isokinetische spieruithouding is het totale spierwerk geleverd in alle contracties.

3.2.1.2. Inspanningsvermogen

6MWT

Voor de **6 minuten wandeltest (6MWT)** wordt afgenomen, wordt de hartslag en saturatie gemeten door middel van een pulse oximeter (Nonin Medical, Minnesota, Verenigde Staten). De Borg-schaal wordt gebruikt om de mate van dyspneu (kortademigheid) en de vermoeidheid van de benen te bevragen. Ook de bloeddruk wordt gemeten. De test vindt plaats in een hal van 30 meter. De tijd wordt gemeten door middel van een chronometer en de totale afstand wordt genoteerd. Gedurende de test wordt elke minuut aangegeven door de tijd te vermelden en een korte gestandaardiseerde aanmoediging wordt gegeven. Indien de participant geen 6 minuten onafgebroken kan wandelen, mag hij/zij tijdens de test even stoppen ter plaatse en nadien terug hervatten. Op het scoreformulier wordt vermeld hoe vaak en hoelang de participant is blijven stilstaan, de tijd, de saturatie en de reden van de stop. Op het einde van de 6 minuten wordt er 'stop' geroepen en wordt afgelezen hoeveel meter werd afgelegd. Ook de hartslag en saturatie wordt opnieuw genoteerd, evenals de Borg-score en de bloeddruk. Na 4 minuten rust worden alle bovenstaande metingen herhaald. De 6MWT wordt tweemaal uitgevoerd, aan het begin en aan het einde van de testdag. De beste poging wordt meegenomen in de analyse en uitgedrukt als percentage van de voorspelde waarde [12].

FIETSTESTEN

Maximale inspanningstest op de fiets of 'incremental cycle test' (ICT). Tijdens de fietsproef wordt een EKG afgenomen aan de hand van 12 afleidingen. Om de saturatie te meten gebruiken we een pulse oximeter. De ventilatoire parameters worden gemeten via 'Breath

by breath' analyse (Oxycon Pro Carefusion, San Diego, Verenigde Staten). Voor de test wordt de Borg-score voor dyspneu en vermoeidheid van de benen afgenomen, nadien start een rustperiode van 3 minuten waarin de bloeddruk wordt genomen, lactaat geprikt en de hartslag en saturatie genoteerd. Tijdens de opwarming van 3 minuten wordt gefietst tegen de laagst mogelijke weerstand (15W) en worden de parameters opnieuw afgenomen. Gedurende de eerste minuut van de test wordt gefietst op 15W en dit wattage wordt elke minuut met 10W verhoogt in geval van een 6MWT >360m en een absolute FEV₁ van >1 liter, en met 5W in geval van 6MWT <360m en absolute FEV₁ <1 liter. Om de 2 minuten wordt er lactaat geprikt, de bloeddruk genomen en de hartslag en saturatie genoteerd. De persoon moet tot volledige uitputting gaan. Als de patiënt de test stopt, blijft hij/zij nog 5 minuten rustig doortrappen tegen een minimale weerstand. Dit is de recuperatiefase. Meteen na het stoppen van de test worden de Borg-scores voor dyspneu en vermoeidheid van de benen andermaal gevraagd. Evenals de voornaamste reden om te stoppen voor de patiënt. Alle metingen worden nogmaals uitgevoerd 2 minuten na het beëindigen van de test.

De submaximale fietstest of 'constant work rate test' (CWRT) vindt plaats enkele dagen na de maximale fietstest. Er wordt geen EKG aangebracht als het EKG bij de maximale fietstest geen afwijkingen vertoonde. De pulse oximeter en het masker worden aangebracht en tijdens de rustfase van 3 minuten wordt de Borg-score voor dyspneu en vermoeidheid van de benen afgenomen. Evenals de bloeddruk, lactaat, de hartslag en saturatie. Nadien start een opwarming van 3 minuten tegen de laagste weerstand. In de eerste minuut van de test wordt de wattage opgebouwd naar 75% van de maximale weerstand die werd bereikt tijdens de maximale fietstest en gedurende 45 seconden of langer werd volgehouden. De test wordt afgebroken indien de patiënt uitgeput is of als hij/zij de vooropgestelde tijd van 20 minuten bereikt heeft. Lactaat wordt 2x geprikt tijdens (na 3 en 6 minuten) en 2 minuten na de test. De bloeddruk wordt om de 4 minuten genomen, de hartslag en saturatie elke 2 minuten. Meteen na de test worden de Borg-scores terug afgenomen voor dyspneu en vermoeidheid van de benen en wordt nagevraagd wat de voornaamste reden was om te stoppen indien de patiënt de test afbreekt voor de vooropgestelde testduur van 20 minuten. Wederom blijft de patiënt nog 5 minuten doorfietsen tijdens de recuperatie en gebeuren alle metingen een laatste keer (2 minuten na einde van de test).

3.2.2 Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten die gemeten worden in het onderzoek en gebruikt worden als karakteristieken om de groep te omschrijven, zijn:

-De **longfunctie** wordt gemeten tijdens een consultatie bij een pneumoloog van het Jessa Ziekenhuis. Dit gebeurt door middel van spirometrie, 'body plethysmografie' en de diffusiecapaciteit (DLCO). Voor de spirometrie wordt een aantal keer diep in- en uitgeademd, vaak wordt de uitademing zeer krachtig uitgevoerd. Deze test wordt herhaald na het toedienen van een bronchodilatator. Men kan afnames in de FEV₁ waarnemen. De 'body plethysmografie' wordt gebruikt om de weerstand van de luchtwegen en de longinhoud te meten. Er wordt snel in- en uitgeademd, waardoor de statische longvolumes, zoals de totale longcapaciteit en de functionele residuele capaciteit, gemeten kunnen worden. Met de diffusietest wordt het transport van zuurstof van de longen naar het bloed gemeten. Via een mondstuk wordt in- en uitgeademd door een filter en er wordt een gasmengsel ingeademd. Er wordt gevraagd om tijdens de normale ademhaling de longinhoud volledig uit te blazen en nadien diep in te ademen en de adem 10 seconden op te houden. Nadien wordt weer rustig uitgeblazen. Het uitgeademde gas wordt geanalyseerd. Op basis daarvan wordt berekend hoeveel gas er door het lichaam werd opgenomen [13]. Voor de longfunctie worden de metingen voor inname van een bronchodilatator genomen omdat niet van elke proefpersoon een recente post-bronchodilatator meting voorhanden is.

Alle participanten starten de testdagen waarop gefietst wordt met een **longfunctiemeting** die gemeten wordt door middel van spirometrie met de SpiroUSB (Carefusion, San Diego, Verenigde Staten). Zo kan de dag-tot-dag variabiliteit van de longfunctie worden nagegaan. Dit is van belang voor de correcte interpretatie van de ventilatie bij de inspanningstest.

-Uitkomstmaten om de patiëntengroep te karakteriseren zoals lengte, gewicht, Body Mass Index (BMI), leeftijd en geslacht van de proefpersoon, rookstatus en comorbiditeiten (aan de hand van de Charlson Comorbidity Index [14]) worden bevraagd in het intake gesprek en worden eveneens meegenomen als secundaire uitkomstmaten.

-De CAT (COPD Assessment Test [15]) wordt afgenomen en gebruikt om de proefpersonen onder te verdelen in 4 groepen (**GOLD A,B,C,D**) naargelang de klinische symptomen en/of het aantal exacerbaties.

3.3. Data- analyse:

Voor de data-analyse werd gebruik gemaakt van het statistisch softwarepakket JMP Pro Versie 13.2.0. De Shapiro-Wilk test werd gebruikt voor de analyse van de normaliteit. De data van de 6MWT waren normaal verdeeld, de data van de ICT en CWRT waren niet normaal verdeeld. De lineariteit werd eveneens nagegaan. De data waren allemaal continu, er werden geen outliers gevonden gebruikmakend van een analyse van de scatterplots. In geval van voldaan aan alle voorwaarden (parametrische gegevens) werd de correlatie nagegaan door middel van de Pearson-correlatie (r). De Spearman's rho (ρ) werd gebruikt als niet aan alle voorwaarden was voldaan (niet-parametrische gegevens). Statische significantie werd bereikt bij een p-waarde kleiner dan 0.05. Er werd eveneens een multipele lineaire regressie analyse uitgevoerd. Vooraleer een multipele lineaire regressie kan uitgevoerd worden moet er voldaan zijn aan 3 voorwaarden: normaliteit, lineariteit en homoscedasticiteit van de residuen. Voor het bepalen van het multipele lineaire regressie model werkten we stapsgewijs terugkerend (backward). Alle spierfunctie variabelen en controle variabelen (BMI, leeftijd, geslacht en FEV₁) werden opgenomen in het model aan de start. Vervolgens werden de spierfunctie variabelen met de minste significantie stapsgewijs verwijderd uit het model. De controle variabelen bleven steeds aanwezig in het model.

4. Resultaten

4.1. Persoonskarakteristieken:

De belangrijkste karakteristieken van de 31 proefpersonen met COPD die deelnamen aan de studie waren: De gemiddelde **FEV₁** bedroeg 55.4 ± 12.8 % van de voorspelde waarde en de gemiddelde **FVC** was $89.3 \pm 14.9\%$ van de voorspelde waarde.

Op basis van de **GOLD-classificatie** kunnen personen met COPD onderverdeeld worden in verschillende categorieën die de ernst van de ziekte aangeven. In deze studie behoorden 1 participant tot GOLD-stadium 1 (milde COPD), 19 participanten tot GOLD-stadium 2 (matige COPD), 10 tot GOLD-stadium 3 (ernstige COPD) en 1 tot GOLD-stadium 4 (zeer ernstige COPD). De CAT (COPD Assessment Test) wordt afgenomen en gebruikt om de proefpersonen onder te verdelen in 4 groepen (**GOLD A,B,C,D**) naargelang de klinische symptomen en/of het aantal exacerbaties. Zo behoorden 9 participanten tot GOLD A, 11 tot GOLD B, 2 tot GOLD C en 9 tot GOLD D.

Verder was de gemiddelde **leeftijd** van de proefpersonen 65 ± 6 jaar. De gemiddelde **BMI** was 26.0 ± 5.1 kg/m². Van de 31 proefpersonen waren er 14 **rokers**, 1 niet-roker en 16 ex-rokers. De meest voorkomende comorbiditeiten vastgesteld op basis van de Charlson vragenlijst waren: hypertensie (n=15), artrose (n=4) en maagzweren (n=3). Eerder zeldzame comorbiditeiten waren cerebrovasculair accident, depressie en myocardinfarct/hartfalen. Zie tabel 1 voor een overzicht van deze persoonskarakteristieken.

Tabel 1: Karakteristieken van de personen met COPD

Kenmerk	Waarden
Leeftijd, j*	65 ± 6
Geslacht (M/V), n; (%V)	23/8; (25.8% V)
FEV ₁ , (L)*	1.59 ± 0.48
FEV ₁ (% voorspeld)*	55.4 ± 12.8
FVC, (L)*	3.23 ± 0.80
FVC (% voorspeld)*	89.3 ± 14.9
Tiffeneau-index = FEV ₁ /FVC, (%)*	49.6 ± 10.7
TLC, (% voorspeld)*	116.7 ± 16.3
RV, (% voorspeld)*	179.6 ± 41.9
Exacerbaties in voorbije 12 maanden (0,1,2,3), n	29, 1, 0, 1
Hospitalisaties in voorbije 6 weken (0,1,2), n	26, 3, 2
CAT-score	13 ± 6
GOLD-stadium (I,II,III,IV), n	1, 19, 10, 1
GOLD-stadium symptomen (A,B,C,D),n	9, 11, 2, 9
Lengte, m*	1.70 ± 0.06
Gewicht, kg*	74.6 ± 13.4
BMI = body mass index, kg/m ² *	26.0 ± 5.1
Rookstatus (R, EX, NR), n	14, 16, 1
Comorbiditeiten (0,1,2, >2), n	10, 14, 6, 1

*Waarden zijn uitgedrukt als gemiddelde ± standaarddeviatie

n = aantal, M = mannen, V = vrouwen, FEV₁ = geforceerd expiratoir volume in 1 sec, FVC = geforceerde vitale capaciteit, TLC = totale longcapaciteit, RV = residueel volume, CAT-score = COPD

Assessment Test, GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, R = roker, EX = ex-roker, NR = niet-roker

4.2. Krachtparameters:

Voor de metingen met de MicroFET was van 8 proefpersonen geen valide data aanwezig, het been kon niet in 90° knie- en heupflexie gehouden worden en kwam los tijdens de test of de kracht werd niet opgebouwd volgens het beschreven protocol. Deze proefpersonen werden geëxcludeerd voor de statistische analyse van de MicroFET. Voor de overige metingen werden hun resultaten wel meegenomen (tabel 2).

Voor de metingen met de Biodex was de gemiddelde isometrische kracht van de quadriceps 108.8 (\pm 26.8) Nm in een hoek van 45° en 140.3 (\pm 37.6) Nm in een hoek van 90° (tabel 2). Voor de isometrische quadricepskracht werden ook de voorspelde waarden gebruikt in de analyse, op basis van de Belgische criteria voor deelname aan respiratoire revalidatie (FGOV, RIZIV, België). Voor de isokinetische spieruithouding van de quadriceps was van 6 proefpersonen geen valide data aanwezig. Voor de isokinetische uithouding van de hamstrings waren te weinig testen valide, deze werden niet meegenomen in de statistische analyse.

Tabel 2: Krachtparameters bij aanvang van de studie

	Gemiddelde	SD
Kracht MicroFET Rechterbeen (Nm)	320.2	90.0
Kracht MicroFET Linkerbeen (Nm)	310.9	87.7
Isometrische kracht Qs 45° (Nm)	108.8	26.9
Isometrische kracht Qs 90° (Nm)	140.4	37.7
Isometrische kracht Qs (%voorspelde waarde)	83.6	20.8
Isometrische kracht Hs 45° (Nm)	74.9	19.5
Isometrische kracht Hs 90° (Nm)	67.2	14.6
Isokinetische uithouding Qs (J)	1092.3	414.5

Qs = M. Quadriceps, Hs = M. Hamstrings, Nm = Newton meter, SD = standaarddeviatie, J = Joule

4.3. Inspanningsvermogen:

De gemiddelde afstand op de 6MWT bedroeg 504 ± 80 m. De voorspelde waarden van de 6MWT werden eveneens berekend en bedroeg 97.8 ± 12.1 % [12].

De parameters die weerhouden werden uit de data voor de fietstesten zijn de relatieve VO_2 piek en de voorspelde waarde voor de VO_2 piek voor de ICT. De redenen voor het stoppen van de ICT waren ademnood bij 15 personen, vermoeide benen bij 8 personen, een combinatie van beide bij 4 personen en andere redenen bij 5 personen. Nagaan of de fietstest echt maximaal was gebeurde aan de hand van bepaalde parameters zoals ademhalingsreserve, %MVV (maximale vrijwillige ventilatie), %voorspelde maximale hartslag, lactaat, RER-waarde en het bereiken van anaerobe drempel. Achtentwintig proefpersonen waren ventilatoir gelimiteerd, 2 proefpersonen metabool gelimiteerd en 1 proefpersoon gelimiteerd omwille van een andere reden.

De tijd tot uitputting of 'time to exhaustion' (TTE) werd weerhouden voor de CWRT. Deze bedroeg gemiddeld 910 [625-1200] seconden. Er waren 12 personen die de vooropgestelde tijd van 20 minuten konden volhouden. Vermoeide benen was de reden voor het vroegtijdig stoppen van de test voor 4 personen, ademnood voor 8 personen, een combinatie van beide voor 3 personen en andere redenen bij 4 personen.

In tabellen 3-5 staat een overzicht van de gemeten parameters tijdens de 6MWT, ICT en CWRT. Met name de hartslag, saturatie, bloeddruk, lactaat en Borg-scores.

Tabel 3: Gemiddelde waarden bij einde van de test voor de 6MWT- parameters

	Gemiddelde ± SD	Mediaan [interkwartielafstand]
Afstand (m)	504 ± 80	
Afstand (% voorspelde waarde)	97.8 ± 12.1	
Saturatie (SpO₂)	90 ± 5	
Systolische bloeddruk (mmHg)		135 [130-150]
Diastolische bloeddruk (mmHg)		80 [80-90]
Hartslag	105 ± 18	
Borg-score dyspneu		3 [2-4]
Borg-score vermoeidheid benen		3 [2-3]

m = meter, mmHg = millimeter kwikdruk

Tabel 4: Gemiddelde waarden bij einde van de test voor de ICT- parameters

	Gemiddelde ± SD	Mediaan [interkwartielafstand]
Relatieve VO₂ max (ml/min/kg BW)		17.7 [15.1-21.3]
Relatieve VO₂ max (%voorspelde waarde)		83.2 [70.9-90.5]
Absolute VO₂ max (ml/min)	1463 ± 435	
Absolute VO₂ max (%voorspelde waarde)		82.9 [70.9-90.8]
Wmax (W)	101 ± 30	
Wmax (%voorspelde waarde)		156 [123-177]
VEmax (L/min)	57 ± 14	
%MVV (%)	102 ± 21	
Saturatie (SpO₂) (%)	91 ± 5	
Bloeddruk bovendruk (mmHg)	170 ± 23	
Bloeddruk onderdruk (mmHg)		80 [80-90]
Hartslag maximaal (%voorspeld)	86 ± 12	
Borg-score dyspneu		5 [4-7]
Borg-score vermoeidheid benen	4 ± 2	
Lactaat 2 min in herstelfase	4.8 ± 1.8	

ml/min: milliliter per minuut; kg: kilogram; BW: lichaamsgewicht; Wmax: maximale wattage; W: Watt; VEmax: maximale ventilatie; L/min: liter per minuut; %MVV: %maximale vrijwillige ventilatie; mmHg: millimeter kwikdruk

Tabel 5: Gemiddelde waarden bij einde van de test voor de CWRT- parameters

	Gemiddelde \pm SD	Mediaan [interkwartielafstand]
TTE (sec)		910 [625-1200]
Saturatie (%)		92 [88-95]
Bloeddruk bovendruk (mmHg)	165 \pm 25	
Bloeddruk onderdruk (mmHg)		80 [78-90]
Hartslag	121 \pm 23	
Borg-score dyspneu		4 [4-5]
Borg-score vermoeidheid benen		4 [3-5]
Lactaat 2 min in herstelfase		4.3 [3.6-6.3]

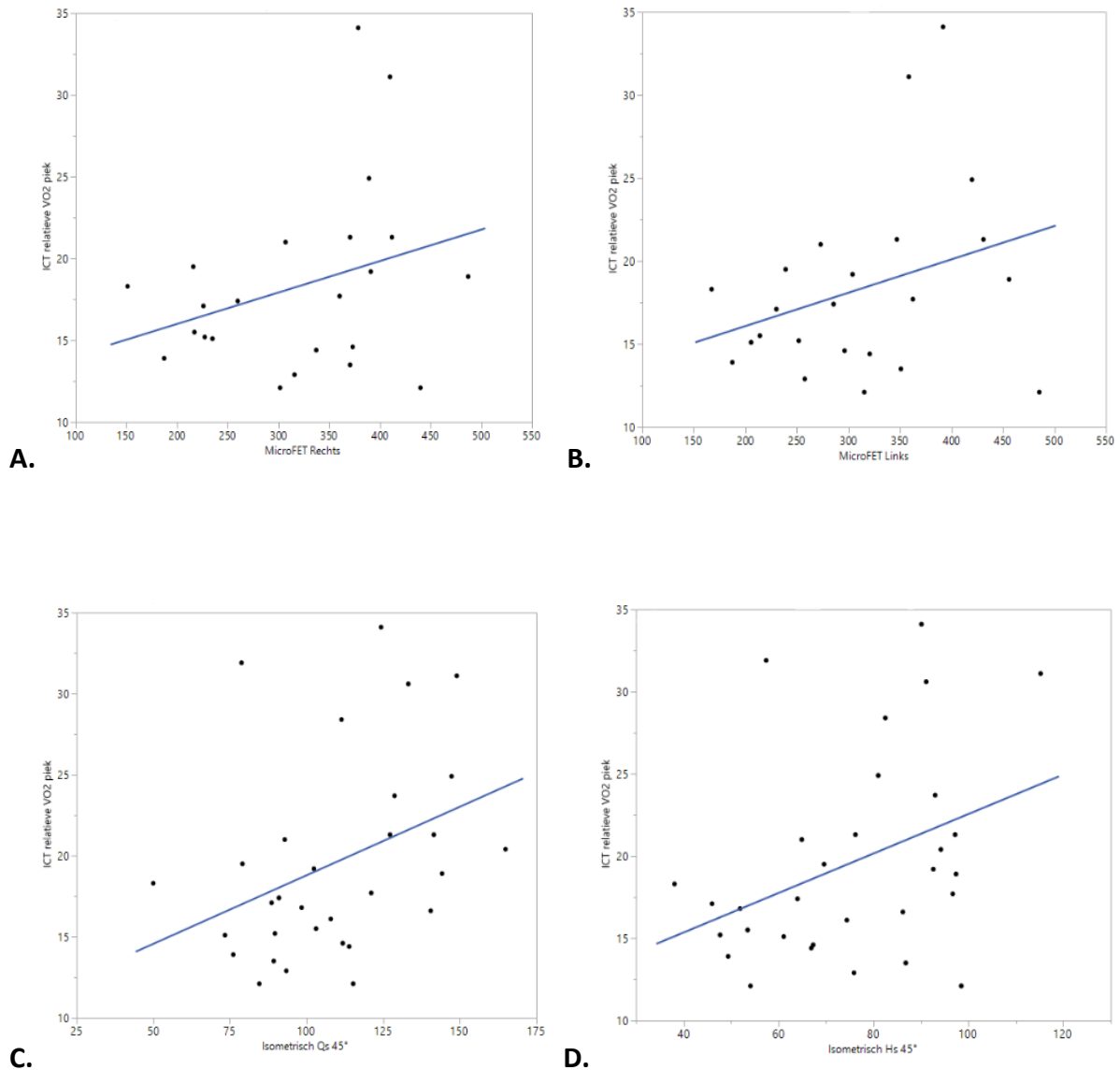
TTE = tijd tot uitputting, sec = seconden; mmHg: millimeter kwikdruk

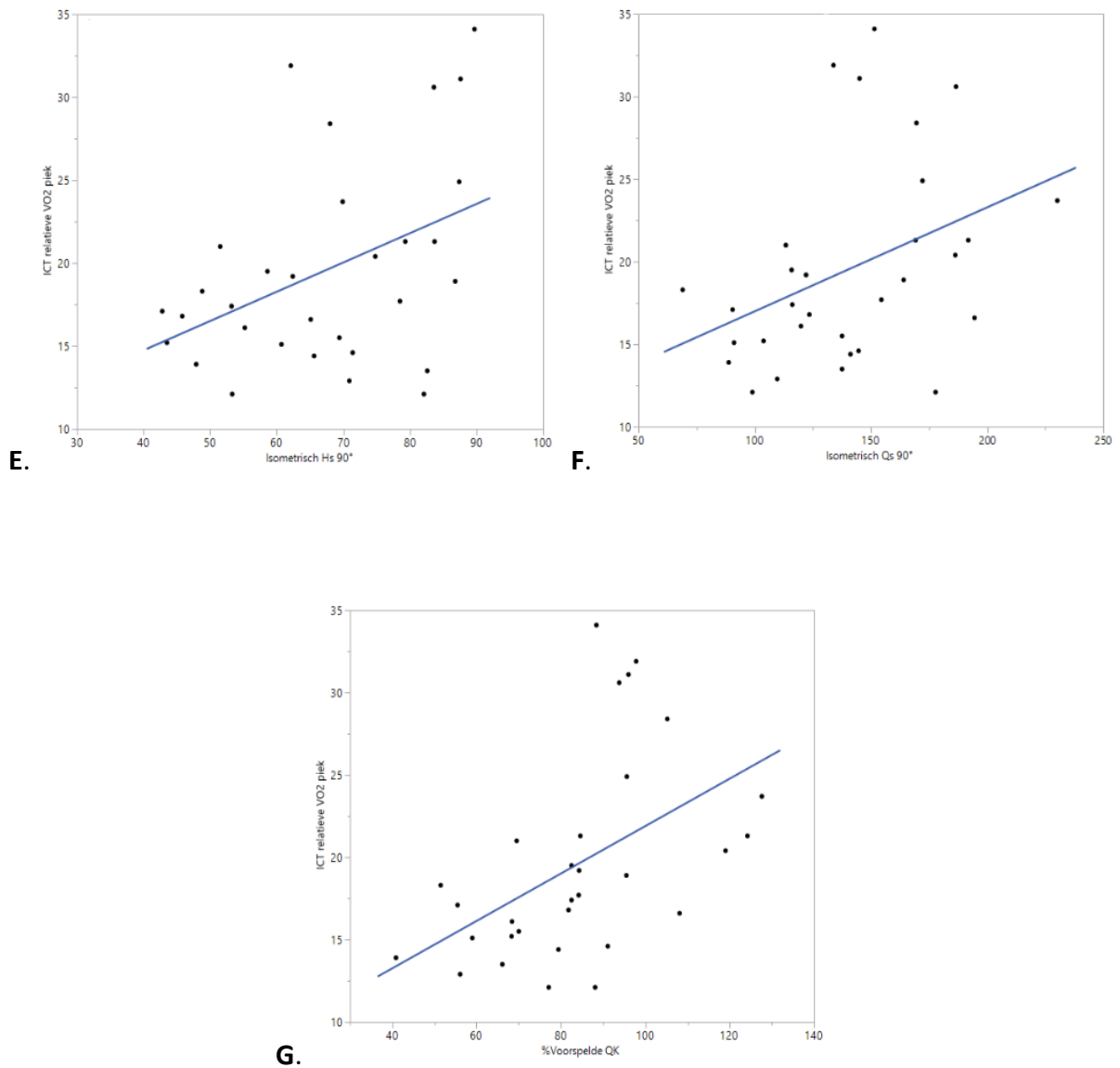
4.4. Correlatie:

4.4.1. Spierkracht en maximaal inspanningsvermogen (ICT)

Met betrekking tot het maximaal inspanningsvermogen werden matige significante positieve correlaties gevonden voor de isometrische QK in 45° en 90° (respectievelijk $\rho=0.4251$, $p=0.0171$ en $\rho=0.4374$, $p=0.0139$), de %voorspelde waarde QK in 90° ($\rho=0.6234$, $p=0.0002$) en de HK in 90° ($\rho=0.3674$, $p=0.0420$) (Tabel 6a). De overige krachtmetingen vertoonden geen significante correlaties. Figuur 1 geeft de scatterplots weer van deze correlaties.

Voor de voorspelde waarden van de ICT werd enkel een significante correlatie gevonden met de %voorspelde waarde QK 90° ($\rho=0.3680$, $p=0.0417$).





Figuur 1: Scatterplot die de correlatie toont tussen de ICT en de krachtparameters. A. Geen correlatie ICT met MicroFET rechterbeen ($r=0.2816$, $p=0.1930$). B. Geen correlatie ICT met MicroFET linkerbeen ($r=0.2669$, $p=0.2182$). C. Correlatie ICT met isometrische QK 45° ($r=0.4251$, $p=0.0171$). D. Geen correlatie ICT met isometrisch Hs 45° ($r=0.3489$, $p=0.0544$). E. Correlatie ICT met isometrische Hs 90° ($r=0.3674$, $p=0.0420$). F. Correlatie ICT met isometrisch QK 90° ($r=0.4374$, $p=0.0139$). G. Correlatie ICT met voorspelde waarde QK ($r=0.6234$, $p=0.0002$).

4.4.2. Isokinetische spieruithouding en maximaal inspanningsvermogen (ICT)

Een matige, maar niet significante correlatie werd gevonden ($r=0.3820$, $p=0.0595$) voor de isokinetische spieruithouding Qs en het maximaal inspanningsvermogen, gemeten door de ICT. Figuur 2 in de bijlagen geeft de scatterplots weer van deze correlatie.

Voor de voorspelde waarden van de ICT en de spieruithouding Qs werd een matige en significante correlatie gevonden ($\rho=0.5424$, $p=0.0051$) (Tabel 6b).

4.4.3. Spierkracht en submaximaal inspanningsvermogen (6MWT en CWRT)

6MWT: Er werden lage tot matige correlaties gevonden tussen beide uitkomstmaten. Voor de isometrische HK in 90° ($r=0.4073$, $p=0.0229$), isometrische QK in 45° ($r=0.3559$, $p=0.0494$) en de %voorspelde QK in 90° ($r=0.3681$, $p=0.0416$) ziet men significante matige correlaties. Echter, voor de MicroFET-waarden rechterbeen ($r=0.2347$, $p=0.2811$) en linkerbeen ($r=0.3189$, $p=0.1380$) wordt geen significantie bereikt. Voor de isometrische HK in 45° en QK in 90° ziet men een trend naar significantie (respectievelijk $p=0.0695$ en $p=0.0668$), er wordt echter geen statistische significantie bereikt. Tabel 6a geeft een overzicht van de correlaties voor de 6MWT met de krachtparameters. Figuur 3 in de bijlagen geeft de scatterplots weer van deze correlatie.

De voorspelde waarden van de 6MWT bereikten eveneens geen significante correlatie met de krachtparameters (Tabel 6b).

CWRT: Alle isometrische krachtparameters (zowel voor de quadriceps- als de hamstringskracht) vertoonden matige en significante correlaties ($\rho=0.4164$, $p=0.0198$ en $\rho=0.6114$, $p=0.0019$) met het submaximaal inspanningsvermogen gemeten door de CWRT (Tabel 6a). Figuur 4 in de bijlagen geeft de scatterplots weer van deze correlatie.

4.4.4. Isokinetische spieruithouding en submaximaal inspanningsvermogen (6MWT en CWRT)

6MWT: Een matige correlatie werd gevonden ($r=0.3730$, $p=0.0663$), maar er wordt geen significantie bereikt. Hierdoor is er geen correlatie tussen de isokinetische spieruithouding van de quadriceps en het submaximaal inspanningsvermogen gemeten door de 6MWT. Hetzelfde geldt voor de voorspelde waarden van de 6MWT en de uithouding van de quadriceps ($r=0.3885$, $p=0.0550$). Figuur 5 in de bijlagen geeft de scatterplots weer van deze correlatie.

CWRT: Voor de isokinetische spieruithouding van de quadriceps met het submaximaal inspanningsvermogen werd een matige correlatie gevonden ($\rho=0.3179$). Deze bereikte echter geen significantie ($p=0.1214$). Er werd bijgevolg geen correlatie gevonden tussen de isokinetische spieruithouding en het submaximaal inspanningsvermogen gemeten door de CWRT. Figuur 6 in de bijlagen geeft de scatterplots weer van deze correlatie.

Tabel 6a geeft een overzicht van de correlaties van de isokinetische spieruithouding met het submaximaal inspanningsvermogen.

4.5. Multipale lineaire regressie

We maakten gebruik van een multipale lineaire regressie om te kijken welke onafhankelijke variabele (spierkracht/uithouding) invloed heeft op de afhankelijke variabele (maximale/submaximale inspanningscapaciteit) rekening houdend met leeftijd, geslacht, BMI en FEV₁. Alvorens een multipale lineaire regressie kan uitgevoerd worden moest er nagegaan worden of er sprake is van multicollineariteit (tabel 7). Dit was het geval voor de isometrische quadriceps krachttest van de MicroFET van zowel rechts als links. MicroFET links werd geëxcludeerd uit de regressie omdat elke andere krachtmeting (BIODEX) met rechts werd uitgevoerd. Eveneens werden isometrische QK in 45° en 90° geëxcludeerd. QK 90° werd geïnccludeerd voor de analyse aangezien dit fysiologisch de beste waarde geeft van de kracht van de quadriceps. Ook bij de hamstrings was dit het geval, HK 45° werd meegenomen in het model, wederom vanuit een fysiologisch standpunt. Tenslotte werd MicroFET rechts geëxcludeerd uit het model omdat deze parameter te sterk correleert met QK90°. Op deze manier kunnen we stellen dat er geen sprake is van multicollineariteit. In het multipale regressie model werden uiteindelijk 3 spierfunctiemetingen opgenomen:

isometrische QK 90°, isometrische HK 45° en de isokinetische quadricepsuithouding. Verder werd er rekening gehouden met controle variabelen zoals het geslacht, de BMI, de FEV₁ en de leeftijd.

4.5.1 Regressiemodel voor 6MWT

De 6MWT voldeed aan de 3 voorwaarden voor multiële lineaire regressie. Een significante multiële regressie werd gevonden voor de 6MWT ($F(5,30) = 5.585$, $p = 0.0014$, met een R^2 van 0.433). De isometrische hamstrings 45° werd significant ($p = 0.0233$) bevonden samen met het BMI ($p = 0.0113$) en de FEV₁ ($p = 0.0188$). Deze 3 variabelen zijn de sterkste voorspellers ($R^2 = 0.433$) van de 6MWT volgens het regressie model (tabel 7a).

4.5.2 Regressiemodel voor CWRT

De CWRT voldeed aan 2 van de 3 voorwaarden. Lineariteit en normaliteit waren voldaan, in tegenstelling tot homoscedasticiteit. Voor de CWRT werd geen multiële lineaire regressie analyse uitgevoerd.

4.5.3 Regressiemodel voor ICT

Een significante regressie werd gevonden voor de ICT ($F(5,30) = 10.258$, $p < 0.001$, met een R^2 van 0.606). De isometrische hamstrings 45° werd significant ($p = 0.0332$) bevonden samen met de FEV₁ ($p = 0.0014$). Ook hier zien we dat de hamstrings 45° en de FEV₁ goede voorspellers ($R^2 = 0.606$) zijn van het maximale inspanningsvermogen (tabel 7b).

Tabel 6a: Correlatie tussen quadriceps- en hamstringsfunctie en inspanningsvermogen

	6MWT	ICT	CWRT-TTE
MicroFET re	r= 0.2347 (p= 0.2811)	$\rho = 0.2816$ (p=0.1930)	$\rho = 0.5412$ (p= 0.0077)*
MicroFET li	r= 0.3189 (p= 0.1380)	$\rho = 0.2669$ (p=0.2182)	$\rho = 0.6114$ (p= 0.0019)*
Isom QK 45°	r= 0.3599 (p= 0.0494)*	$\rho = 0.4251$ (p=0.0171)*	$\rho = 0.4164$ (p= 0.0198)*
Isom QK 90°	r= 0.3334 (p= 0.0668)	$\rho = 0.4374$ (p=0.0139)*	$\rho = 0.4669$ (p= 0.0081)*
Isom HK 45°	r= 0.3304 (p= 0.0695)	$\rho = 0.3489$ (p=0.0544)	$\rho = 0.5063$ (p= 0.0037)*
Isom HK 90°	r= 0.4073 (p= 0.0229)*	$\rho = 0.3674$ (p=0.0420)*	$\rho = 0.5643$ (p= 0.0009)*
% voorspelde QK 90°	r= 0.3681 (p= 0.0416)*	$\rho = 0.6234$ (p=0.0002)*	$\rho = 0.5692$ (p= 0.0008)*
Isok Qs (uithouding)	r= 0.3730 (p= 0.0663)	$\rho = 0.3820$ (p=0.0595)	$\rho = 0.3179$ (p= 0.1214)*

*p<0.05: significantie wordt bereikt

Tabel 6b: Correlatie tussen quadriceps- en hamstringsfunctie en het %voorspelde inspanningsvermogen

	ICT – relatieve VO2 piek % voorspeld	6MWT % voorspeld
MicroFET re	$\rho = 0.1824$ (p= 0.4050)	r= 0.0170 (p= 0.9386)
MicroFET li	$\rho = 0.1976$ (p= 0.3660)	r= 0.0892 (p= 0.6855)
Isom QK 45°	$\rho = 0.2998$ (p= 0.1013)	r= 0.1495 (p= 0.4221)
Isom QK 90°	$\rho = 0.3321$ (p= 0.0679)	r= 0.1201 (p= 0.5200)
Isom HK 45°	$\rho = 0.2313$ (p= 0.2106)	r= 0.1313 (p= 0.4815)
Isom HK 90°	$\rho = 0.2569$ (p= 0.1630)	r= 0.1058 (p= 0.5712)
% voorspelde QK 90°	$\rho = 0.3680$ (p= 0.0417)*	r= 0.0822 (p= 0.6602)
Isok Qs (uithouding)	$\rho = 0.5424$ (p= 0.0051)*	r= 0.2463 (p= 0.2354)

*p<0.05: significantie wordt bereikt

Tabel 7a: Multipele lineaire regressie van 6MWT

	Onafhankelijke variabele	Beta- coëfficiënt	p-waarde	R² adj	F (vrijheidsgraden)
Model 1				0.573	F (7,24) = 5.619
	Leeftijd	-5.5307	p= 0.0227*		
	Geslacht	39.4647	p= 0.3796		
	BMI	-5.4382	p= 0.0251*		
	FEV ₁	36.4241	p= 0.2843		
	QK 90°	0.0738	p= 0.8914		
	HK 45°	1.7737	p= 0.0582		
	Qs (uithouding)	-0.0019	p= 0.9593		
Model 2				0.436	F (6,30) = 4.873
	Leeftijd	-2.2667	p= 0.3029		
	Geslacht	83.9841	p= 0.0454*		
	BMI	-6.2560	p= 0.0092*		
	FEV ₁	65.8467	p= 0.0458*		
	QK 90°	0.5335	p= 0.2944		
	HK 45°	1.2285	p= 0.1767		
Model 3				0.433	F (5,30) = 4.471
	Leeftijd	-2.3168	p= 0.2934		
	Geslacht	73.9202	p= 0.0682		
	BMI	-6.0323	p= 0.0113*		
	FEV ₁	75.4463	p= 0.0188*		
	HK 45°	1.7639	p= 0.0233*		

Tabel 7b: Multipele lineaire regressie van ICT

	Onafhankelijke variabele	Beta-coëfficiënt	p-waarde	R² adj	F (vrijheidsgraden)
Model 1				0.671	F (7,24) = 8.021
	Leeftijd	-22.8747	p= 0.0415*		
	Geslacht	-425.2403	p= 0.0541		
	BMI	17.2662	p= 0.1152		
	FEV ₁	259.5439	p= 0.1119		
	QK 90°	-2.6200	p= 0.3101		
	HK 45°	8.4385	p= 0.0554		
	Qs (uithouding)	0.23899	p= 0.2000		
Model 2				0.670	F(6,24) = 9.127
	Leeftijd	-20.6514	p= 0.0575		
	Geslacht	-319.5399	p= 0.0919		
	BMI	16.1868	p= 0.1362		
	FEV ₁	267.6275	p= 0.1014		
	HK 45°	6.6145	p= 0.0926		
	Qs (uithouding)	0.1711	p= 0.3206		
Model 3				0.606	F(5,30) = 10.2
	Leeftijd	-4.6484	p= 0.6390		
	Geslacht	-106.8228	p= 0.5491		
	BMI	11.2580	p= 0.2712		
	FEV ₁	487.4480	p= 0.0014*		
	HK45°	7.461	p= 0.0332*		

5. Discussie

5.1. Krachtige samenvatting

In deze observationele studie werden significante associaties gevonden tussen de quadriceps- en hamstringskracht en het submaximale inspanningsvermogen gemeten door de CWRT en 6MWT en het maximaal inspanningsvermogen gemeten door de ICT. Er bestaat bijgevolg een verband tussen de spierkracht van de bovenbeenspieren en het uithoudingsvermogen bij personen met COPD.

De spieruithouding is nooit significant gecorreleerd met een maat van inspanningsvermogen, enkel de voorspelde waarde van de ICT vertoont een correlatie met de spieruithouding. Spieruithouding van de quadriceps blijkt dus niet geassocieerd met het inspanningsvermogen.

Na uitvoering van een multiële lineaire regressie is gebleken dat de hamstringskracht en de FEV₁ het beste de variantie in inspanningsvermogen verklaren voor de 6MWT en ICT.

5.2. Consistenties en inconsistenties

We vonden in deze studie een correlatie tussen de quadricepskracht gemeten met de Biodex en het maximaal inspanningsvermogen. Dit is in overeenstemming met de bevindingen van Kozu [16] en Van Wetering [17]. In de studie van Butcher [18] vond men geen relatie, dit zou verklaard kunnen worden door de relatief oudere populatie (gemiddelde 74.1 jaar) die in deze studie werd onderzocht, de kleine steekproefgrootte van 13 personen en door het uitdrukken van de spierkracht als relatieve waarde (piekkracht gedeeld door massa).

Er werd eveneens een correlatie gevonden tussen de krachtparameters en de 6MWT, met uitzondering van de QK in 90° die een trend naar significantie vertoont. Het merendeel van de studies die naar een correlatie zochten tussen deze twee parameters vonden een correlatie, dit is in overeenstemming met onze resultaten. Na uitvoering van een multiële lineaire regressie zagen we dat de hamstringskracht in 45° een goede voorspeller is van het inspanningsvermogen gemeten door een 6MWT en van het maximale inspanningsvermogen gemeten door een ICT. Door terugkerende regressie toe te passen, rekening houdend met

leeftijd, geslacht, BMI en FEV₁, bleek dat de HK 45° een betere voorspeller is van inspanningsvermogen dan de QK 90°, hetgeen inconsistent blijkt te zijn met de bevindingen uit de literatuurstudie.

Geen enkele maat van inspanningsvermogen vertoonde een correlatie met de spieruithouding van de quadriceps in deze studie. In de literatuur is weinig evidentie voorhanden. De studie van Steiner [19] vond eveneens geen relatie tussen het submaximaal inspanningsvermogen en de uithouding van de quadriceps. Echter, Nyberg [20] vond wel een correlatie. Dit kan komen doordat er 30 herhalingen werden uitgevoerd voor de uithoudingstest of doordat de test werd uitgevoerd aan een angulaire snelheid van 60° per seconde. Ook in de studie van Vilaro [21] werd een correlatie gevonden en werden 30 herhalingen uitgevoerd aan een angulaire snelheid van 90° per seconde. In de huidige studie werden 20 herhalingen uitgevoerd en dit aan een angulaire snelheid van 180° per seconde. Het zou kunnen dat 20 herhalingen niet voldoende is geweest om de spieruithouding te meten.

We vonden een correlatie tussen de spierkracht van de quadriceps en het submaximale inspanningsvermogen. Arizono [22] vonden eveneens dat de quadricepskracht een onafhankelijke voorspeller is van uithoudingstijd gemeten met een 'constant-work rate cycle ergometry test' ($r = 0.38$ met $p < 0.01$). In onze studie zijn we dit verder gaan bestuderen met een multi-pele regressie vergelijking. Voor 6MWT en ICT zagen we dat de hamstringskracht 45° het beste de variantie toonde. Voor CWRT voldeed de multi-pele lineaire regressie helaas niet aan de 3 voorwaarden, homoscedasticiteit was niet voldaan waardoor we submaximale inspanning niet konden analyseren met het regressie model. Ook in de studie van Van Wetering [17] zag men dat de isometrische quadricepskracht een correlatie vertoonde met het submaximaal inspanningsvermogen. Als de spier kracht verliest of vermoeid raakt, is dit te wijten aan een tekort aan zuurstof. Het spiermetabolisme verandert dan van aeroob naar anaeroob. Dit komt door een verschuiving van type I spiervezels die traag, oxidatief en niet vermoeibaar zijn naar type II spiervezels die snel, krachtig en snel vermoeibaar zijn [23]. Vanaf dit punt tredt er intramusculaire acidose op en wordt er lactaat geproduceerd. De proefpersoon gaat kort hierna de test afbreken. Ook Pepin [24] beschreef een anaerobe component tijdens het fietsen die meespeelt als de quadriceps moet werken, bij wandelen is dit niet doordat verschillende spiergroepen

worden gebruikt. Bijgevolg wordt de quadriceps meer gebruikt tijdens fietsen dan tijdens wandelen [24]. Dit kan een verklaring zijn voor de correlatie die werd gevonden tussen de spierkracht van de quadriceps en de fietstesten.

Opmerkelijk is dat de MicroFET enkel significantie vertoonde met de CWRT. Salhi [25] vond wel een correlatie tussen de 6MWT en de quadricepskracht gemeten door de MicroFET, maar hier keek men naar de verandering in quadricepskracht na het volgen van een revalidatieprogramma en hadden de proefpersonen een gemiddelde Tiffeneau-index van 37% en een gemiddelde FEV₁ van 38%. In de huidige studie ligt deze een stuk hoger met een gemiddelde van 49.6%.

We hebben zelf ondervonden dat de testafname met de MicroFET niet eenvoudig is. Variatie in gemeten kracht tussen de verschillende beoordelaars is bestaande. We hebben getracht deze zo klein mogelijk te houden door de test meestal door dezelfde beoordelaar te laten uitvoeren. Nochtans heeft de MicroFET een hoge inter- en intra-rater betrouwbaarheid [26, 27] maar waarschijnlijk werden de testen in deze studies afgenomen door twee of meer getrainde en ervaren beoordelaars.

De gemeten waarden zoals quadricepskracht en inspanningsvermogen kunnen verschillen tussen mannen en vrouwen. Door de gemeten waarden uit te drukken als %voorspeld, wordt er rekening gehouden met verscheidene variabelen zoals geslacht, leeftijd en gewicht.

De indeling op basis van FEV₁ is niet altijd een correcte weerspiegeling van de functionele capaciteiten van de persoon en zijn ervaren symptomen. We zien dat bijvoorbeeld een persoon met GOLD IV redelijke resultaten behaalde voor de kracht- en inspanningstesten en op eenzelfde niveau zit als de andere proefpersonen ondanks de sterkere respiratoire limitatie. Dit suggereert dat de symptomen die de patiënten ervaren meer aandacht verdienen en hiermee rekening dient gehouden te worden. De studie van Hernandez [28] toont aan dat 40% van de patiënten in een andere subgroep thuishoren bij het vergelijken van de klassieke GOLD-classificatie (I-IV) met de nieuwe GOLD-classificatie (A-D). Patiënten met ernstigere luchtwegbeperking (GOLD III) werden het vaakst geplaatst in een hogere risicogroep (GOLD D) als men rekening hield met de CAT en exacerbaties. Het is daardoor belangrijk om deze te identificeren en frequent op te volgen [28].

5.3. Sterktes en zwaktes:

Sterktes van de studie:

Deze studie maakte gebruik van gestandaardiseerde testen. We kunnen stellen dat deze testen valide en betrouwbaar zijn. Voor de spierkracht van de quadriceps en de hamstrings maakten we gebruik van de Biodex, dit meettoestel is de absolute gouden standaard in het meten van isometrische en isokinetische spierkracht. Bovendien werd voor het meten van de quadriceps in deze studie ook gebruik gemaakt van de MicroFET. Eveneens een zeer betrouwbaar en valide meettoestel dat makkelijk kan gebruikt worden als veldtest.

Nog een sterkte van deze studie is het gebruik van het maximaal inspanningsvermogen, gemeten door een maximale inspanningstest op de fiets (ICT). Uit voorgaande studies blijkt dit nog niet veel onderzocht te zijn. Door zowel het gebruik van een maximale als submaximale inspanningstest kunnen we een eventuele associatie beter in kaart brengen.

Bovendien werd in deze studie het spieruithoudingsvermogen van de quadriceps meegenomen in de analyse. Hiervoor gebruikten we de isokinetische spieruithouding van de quadriceps. De Biodex gaf het totale spierwerk geleverd door de gehele bewegingsbaan weer van alle contracties. Dit werd in andere studies tot op heden nagenoeg niet onderzocht.

Ook werd er gebruik gemaakt van een multiële lineaire regressie om na te gaan welke onafhankelijke variabele (spierkracht/uithouding) invloed heeft op onze afhankelijke variabele (maximale/submaximale inspanningscapaciteit) rekening houdend met leeftijd, geslacht, BMI en FEV₁. Zo kon er terugkerend onderzocht worden welke onafhankelijke variabele significant was in het model en bijgevolg het meeste invloed heeft op de afhankelijke variabele.

Tenslotte wordt in deze studie ook de hamstringskracht meegenomen in de analyse, hoewel in de meeste studies enkel de quadricepskracht wordt onderzocht aangezien hier meer onderzoek naar is gedaan en het meeste evidentie voor is dat deze een belangrijke rol speelt bij de morbiditeit en mortaliteit.

Zwaktes van de studie:

In het opzet van de studie namen we de spiervermoeidheid van de quadriceps en hamstrings ook mee in de analyse. Echter waren de uitgekomen meetresultaten voor spiervermoeidheid voor de hamstrings niet bruikbaar. Het protocol was gestandaardiseerd, maar het is algemeen geweten dat deze testen moeilijk uit te voeren zijn, voornamelijk bij een oudere populatie [29]. Ondanks een oefenmoment, durfden de participanten meestal niet van aan het begin van de test hun maximale kracht geven waardoor de resultaten vertekend kunnen zijn. Een andere reden kan zijn dat de proefpersonen hun been vaak lieten afhangen tijdens de krachtfase van de hamstrings omdat ze maar een minimale kracht moeten geven om de Biodex te laten zakken. Een volledige familiarisatie van de verschillende metingen zou ideaal zijn, maar dit is logistiek gewijs moeilijk haalbaar. Wij hebben daarom beslist deze meetresultaten niet verder mee te nemen in de analyse.

Een andere reden kan zijn dat het strekken aan een snelheid van 180° per seconde een minder goede representatie geeft van de maximale kracht ten opzichte van het strekken aan 90° per seconde. De spiervezels moeten dan sneller en over een grotere bewegingsbaan willekeurig maximaal samentrekken. Bij 90° per seconde kan men meer motorische eenheden aanspreken om die maximale kracht te bereiken. Dit ligt in dezelfde lijn met het onderzoek van Ribeiro [29] waarbij ze ook zagen dat ouderen het niet gewend zijn om hun snelle spiervezels aan te spreken omdat zij dit in het algemene dagelijkse leven ook weinig of niet doen.

De gevonden correlaties zijn niet causaal door het observationele onderzoeksopzet van de studie.

5.4. Implicaties:

Werkveld: De quadricepskracht correleert met het submaximale en maximale inspanningsvermogen. In de multi-pele regressie zien we echter dat FEV₁, BMI en spierkracht van de hamstrings ook een rol spelen. Spierkracht van de quadriceps voorspelt dus gedeeltelijk de inspanningscapaciteit, maar er zijn nog andere parameters die in acht moeten genomen worden bij personen met COPD, zoals spiervezeltypering, leeftijd, dyspneu en een sedentaire levensstijl [30].

Moet krachttraining dan standaard deel uitmaken van een revalidatieprogramma aangezien bepaalde parameters van spierkracht een invloed kunnen hebben op het inspanningsvermogen? Gezondheidsrichtlijnen geven aan twee keer per week krachttraining uit te voeren om gezond te blijven. Dit geldt voor zowel volwassenen als ouderen, zeker bij die laatste is dit het geval. Volgens het artikel van Zambom-Ferraresi [31] is het aangewezen om zowel krachttraining als uithoudingstraining te combineren bij personen met COPD. Samen zorgen ze voor verbetering op het vlak van maximale kracht, een beter resultaat op de 6MWT en een verhoging van hun kwaliteit van leven. Door het toevoegen van krachttraining krijg je bovendien verbetering op vlak van spierkracht en spieruithouding. Aangezien onze populatie veel dyspneu ondervindt, voornamelijk tijdens het begin van de revalidatie, kan krachttraining gebruikt worden als startpunt van de therapie.

Wetenschappelijk onderzoek:

Er is een correlatie tussen het inspanningsvermogen en de quadriceps- en hamstringsfunctie. Voor een multi-pele lineaire regressie was de steekproefgrootte echter klein, grotere steekproeven kunnen meer significantie van de uitkomstmaten geven. Verder onderzoek met grotere steekproeven is hiervoor aangewezen.

De spieruithouding van de hamstrings kon niet worden meegenomen in de analyse. Daarenboven zagen we in het regressie model dat de hamstrings, samen met de BMI en de FEV₁, de variantie kan bepalen van de 6MWT en de ICT. Verder onderzoek naar de spieruithouding van de hamstrings en de hamstringsfunctie in het algemeen lijkt ons aangewezen. Ook naar spiervermoeidheid van de quadriceps dient verder onderzoek te gebeuren om eenduidigheid te bekomen.

De testen voor spierkracht, uithouding en vermoeidheid zijn valide en betrouwbare metingen. Het protocol beschrijft de juiste instructies die voor het afnemen van de test worden meegedeeld aan de participanten. Het is echter zeer moeilijk om te meten of een participant wel zijn maximale kracht geeft gedurende de test, zeker bij een oudere populatie die dit soort testen en setting niet gewoon zijn. Een volledige familiarisatie met de verschillende testen aan de hand van meerdere oefenpogingen zou ook hier een betere weergave van de resultaten kunnen geven.

6. Conclusie

Isometrische spierkracht van de quadriceps en hamstrings is geassocieerd met maximaal en submaximaal inspanningsvermogen. De HK 45° blijkt na multiële lineaire regressie het beste de variantie in inspanningsvermogen gemeten door een 6MWT en een ICT te verklaren, samen met de FEV₁ en het BMI. Spieruithouding van de quadriceps blijkt in deze studie niet geassocieerd met het inspanningsvermogen.

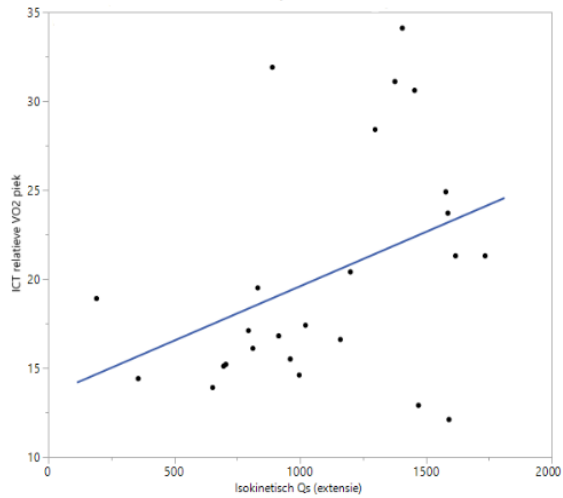
7. Referentielijst

1. Guo, Y., et al., *Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(28): p. e4225.
2. Liu, Y., et al., *Functional Status Assessment of Patients With COPD: A Systematic Review of Performance-Based Measures and Patient-Reported Measures*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(20): p. e3672.
3. Wuytack, F., et al., *Comparison of outpatient and home-based exercise training programmes for COPD: A systematic review and meta-analysis*. *Respirology*, 2018. **23**(3): p. 272-283.
4. Gosselink, R., T. Troosters, and M. Decramer, *Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. **153**(3): p. 976-80.
5. Barreiro, E. and J. Gea, *Respiratory and Limb Muscle Dysfunction in COPD*. *Copd*, 2015. **12**(4): p. 413-26.
6. Puente-Maestu, L., et al., *Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement*. *Eur Respir J*, 2016. **47**(2): p. 429-60.
7. Strasser, B., U. Siebert, and W. Schobersberger, *Effects of resistance training on respiratory function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*. *Sleep Breath*, 2013. **17**(1): p. 217-26.
8. Barreiro, E. and J. Gea, *Epigenetics and muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease*. *Translational Research*, 2015. **165**(1): p. 61-73.
9. Donaldson, A.V., et al., *Muscle function in COPD: a complex interplay*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012. **7**: p. 523-35.
10. Gea, J., et al., *Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease patients with muscle dysfunction*. *J Thorac Dis*, 2016. **8**(11): p. 3379-3400.
11. Nyberg, A., D. Saey, and F. Maltais, *Why and How Limb Muscle Mass and Function Should Be Measured in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Ann Am Thorac Soc*, 2015. **12**(9): p. 1269-77.
12. Enright, P.L. and D.L. Sherrill, *Reference equations for the six-minute walk in healthy adults*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. **158**(5 Pt 1): p. 1384-7.
13. Laszlo, G., *Standardisation of lung function testing: helpful guidance from the ATS/ERS Task Force*. *Thorax*, 2006. **61**(9): p. 744-746.
14. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. *J Chronic Dis*, 1987. **40**(5): p. 373-83.
15. Jones, P.W., et al., *Development and first validation of the COPD Assessment Test*. *Eur Respir J*, 2009. **34**(3): p. 648-54.
16. Kozu, R., et al., *Peak power estimated from 6-minute walk distance in Asian patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease*. *Respirology*, 2010. **15**(4): p. 706-13.
17. van Wetering, C.R., et al., *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*, 2008. **3**(3): p. 443-51.
18. Butcher, S.J., et al., *Associations between isokinetic muscle strength, high-level functional performance, and physiological parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012. **7**: p. 537-42.
19. Steiner, M.C., et al., *Adenine nucleotide loss in the skeletal muscles during exercise in chronic obstructive pulmonary disease*. *Thorax*, 2005. **60**(11): p. 932-936.
20. Nyberg, A., A. Tornberg, and K. Wadell, *Correlation between Limb Muscle Endurance, Strength, and Functional Capacity in People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Physiother Can*, 2016. **68**(1): p. 46-53.

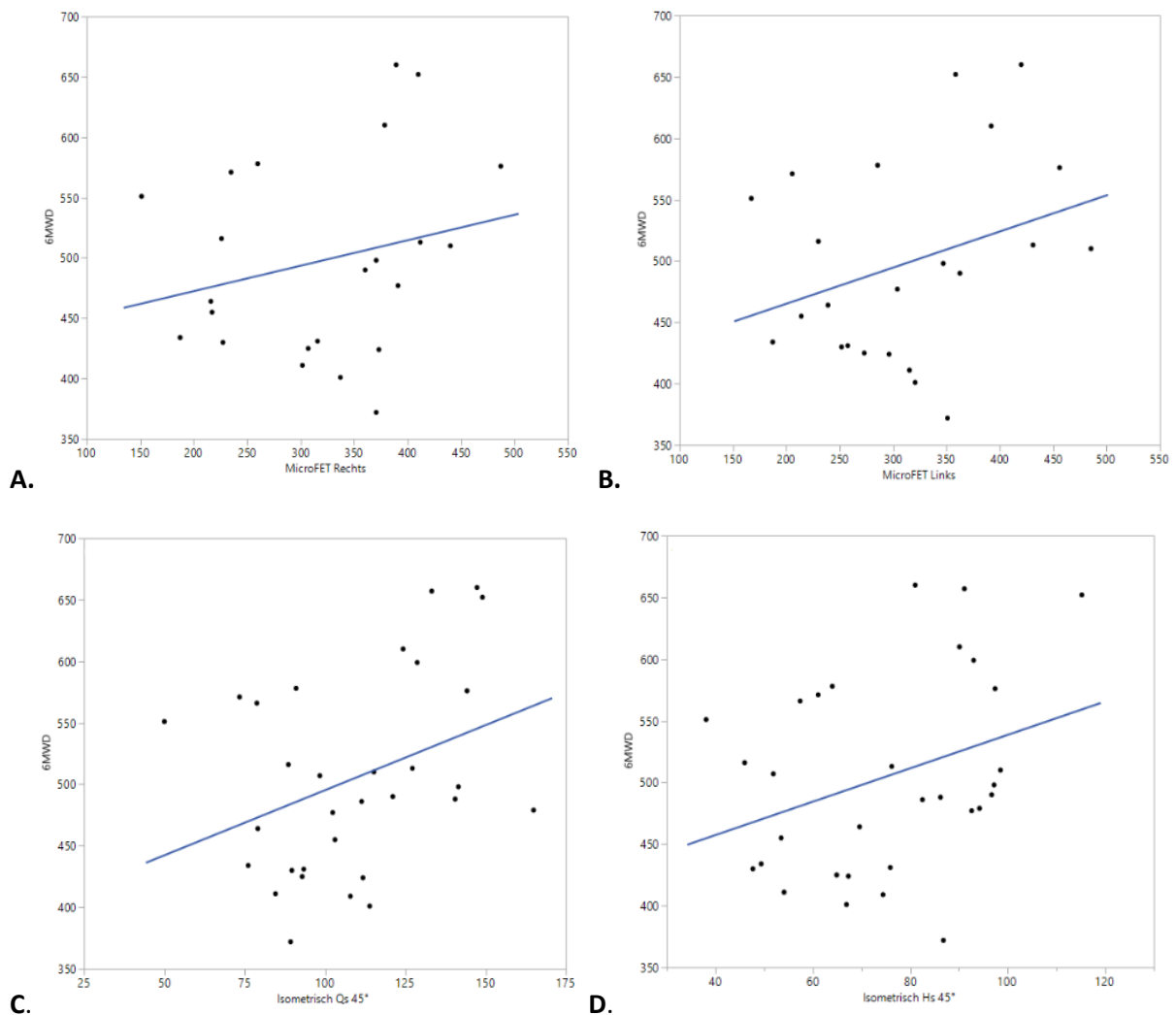
21. Vilaro, J., et al., *Clinical assessment of peripheral muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Phys Med Rehabil, 2009. **88**(1): p. 39-46.
22. Arizono, S., et al., *Improvements in quadriceps force and work efficiency are related to improvements in endurance capacity following pulmonary rehabilitation in COPD patients*. Intern Med, 2011. **50**(21): p. 2533-9.
23. Singer, J., et al., *Respiratory and Skeletal Muscle Strength in Chronic Obstructive Pulmonary Disease IMPACT ON EXERCISE CAPACITY AND LOWER EXTREMITY FUNCTION*. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention, 2011. **31**(2): p. 111-119.
24. Pepin, V., et al., *Walking versus cycling - Sensitivity to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2005. **172**(12): p. 1517-1522.
25. Salhi, B., et al., *Effects of pulmonary rehabilitation in patients with restrictive lung diseases*. Chest, 2010. **137**(2): p. 273-9.
26. Kim, W.K., et al., *Reliability and validity of isometric knee extensor strength test with hand-held dynamometer depending on its fixation: a pilot study*. Ann Rehabil Med, 2014. **38**(1): p. 84-93.
27. Martin, H.J., et al., *Is hand-held dynamometry useful for the measurement of quadriceps strength in older people? A comparison with the gold standard Bodex dynamometry*. Gerontology, 2006. **52**(3): p. 154-9.
28. Hernandez, M., et al., *Impact of using the new GOLD classification on the distribution of COPD severity in clinical practice*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018. **13**: p. 351-356.
29. Ribeiro, F., et al., *Test-retest reliability of lower limb isokinetic endurance in COPD: A comparison of angular velocities*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015. **10**: p. 1163-72.
30. Rodriguez, D.A., et al., *Determinants of exercise capacity in obese and non-obese COPD patients*. Respir Med, 2014. **108**(5): p. 745-51.
31. Zambom-Ferraresi, F., et al., *Effects of Combined Resistance and Endurance Training Versus Resistance Training Alone on Strength, Exercise Capacity, and Quality of Life in Patients With COPD*. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2015. **35**(6): p. 446-53.

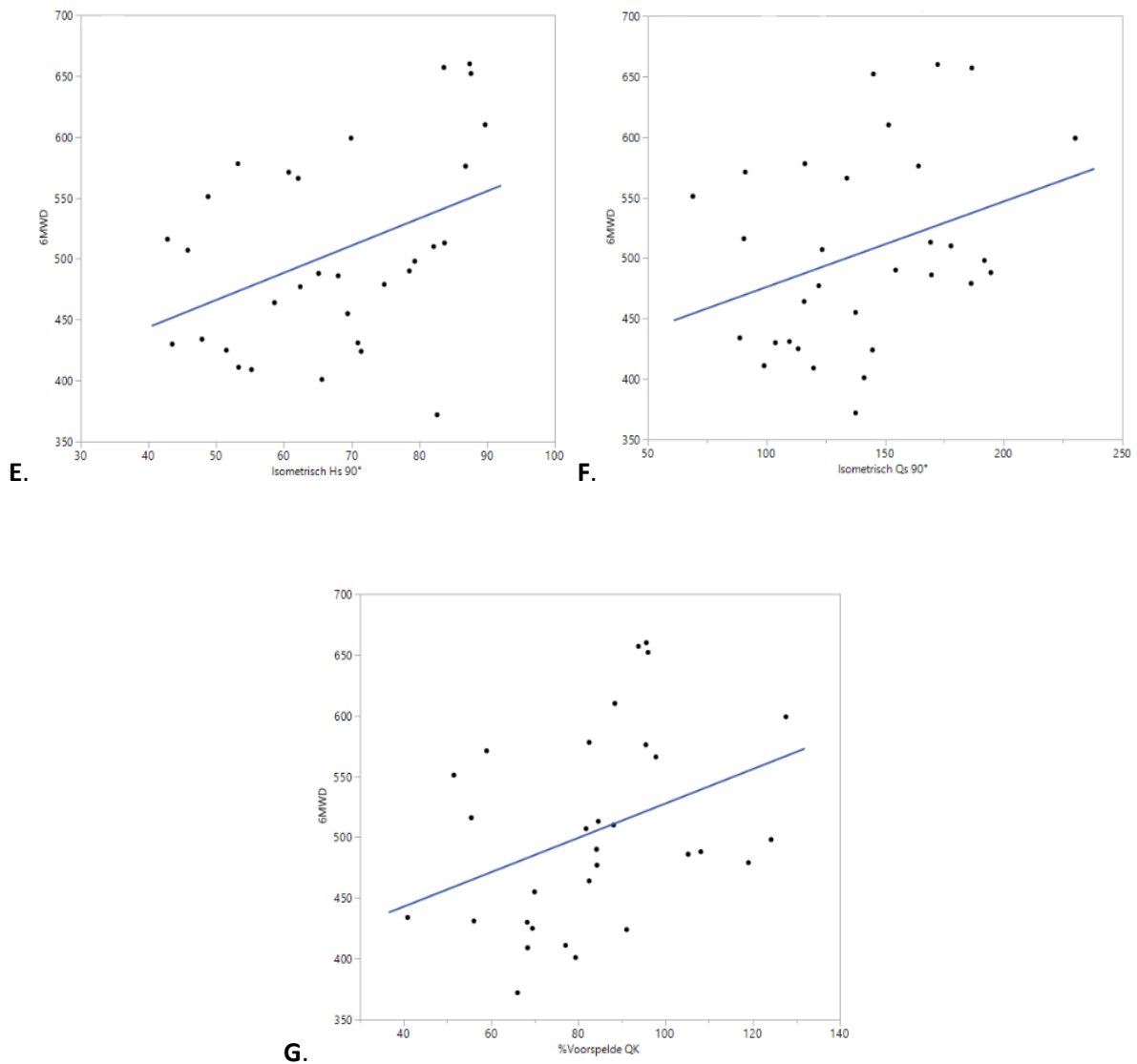
8. Bijlagen

8.1. Scatterplots

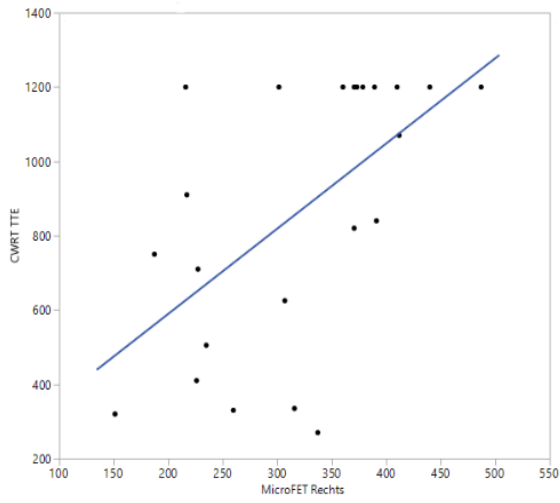


Figuur 2: Scatterplot die geen correlatie toont tussen de ICT en de isokinetische spieruithouding van de quadriceps ($\rho = 0.3820$, $p = 0.0595$).

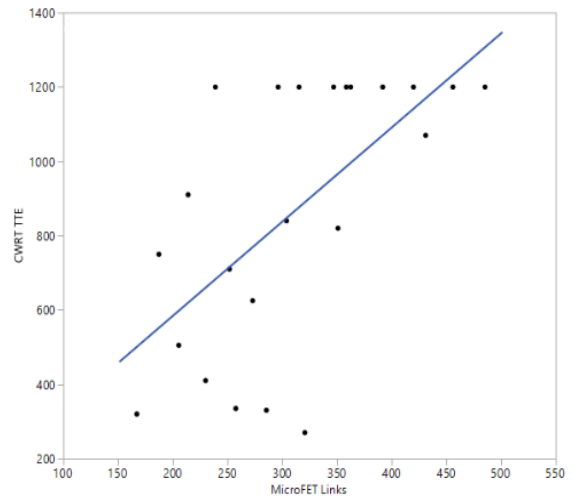




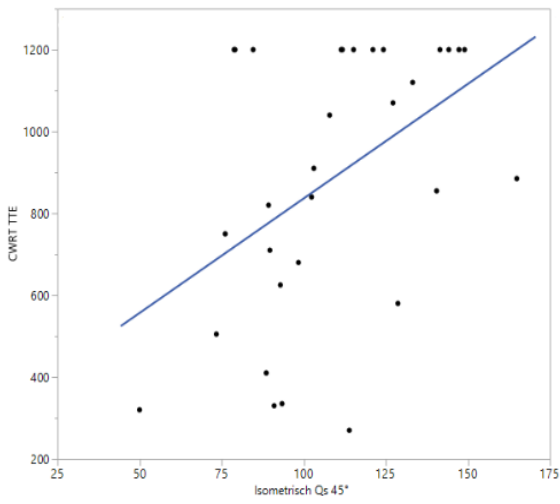
Figuur 3: Scatterplot die de correlatie toont tussen de 6MWT en de krachtparameters. A. Geen correlatie 6MWT met MicroFET rechterbeen ($r=0.2347$, $p=0.2811$). B. Geen correlatie 6MWT met MicroFET linkerbeen ($r=0.3189$, $p=0.1380$). C. Correlatie 6MWT met isometrische QK 45° ($r=0.3559$, $p=0.0494$). D. Geen correlatie 6MWT met isometrisch Hs 45° ($r=0.3304$, $p=0.0695$). E. Correlatie 6MWT met isometrische Hs 90° ($r=0.4073$, $p=0.0229$). F. Geen correlatie 6MWT met isometrisch QK 90° ($r=0.3334$, $p=0.0668$). G. Correlatie 6MWT met voorspelde waarde QK ($r=0.3681$, $p=0.0416$).



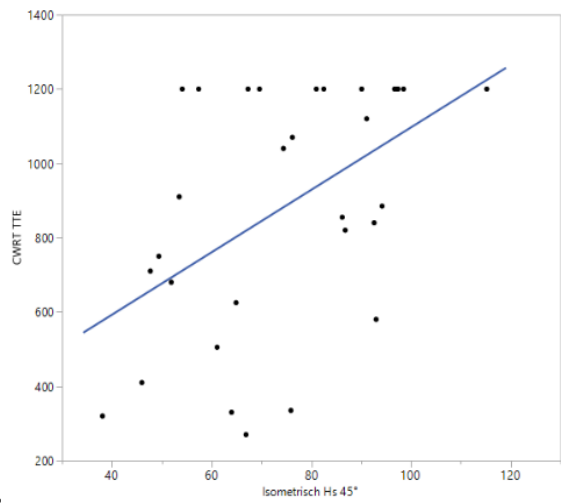
A.



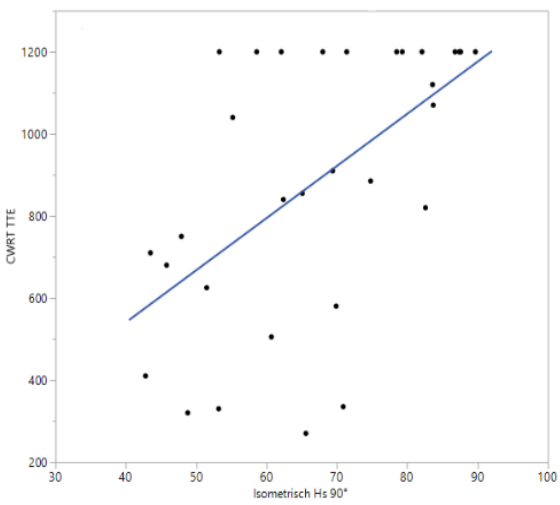
B.



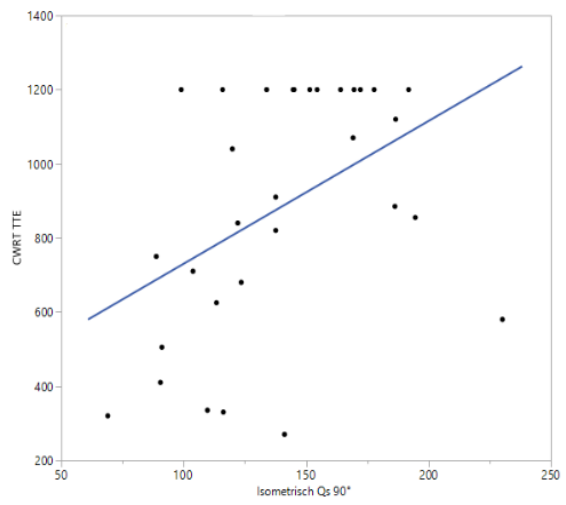
C.



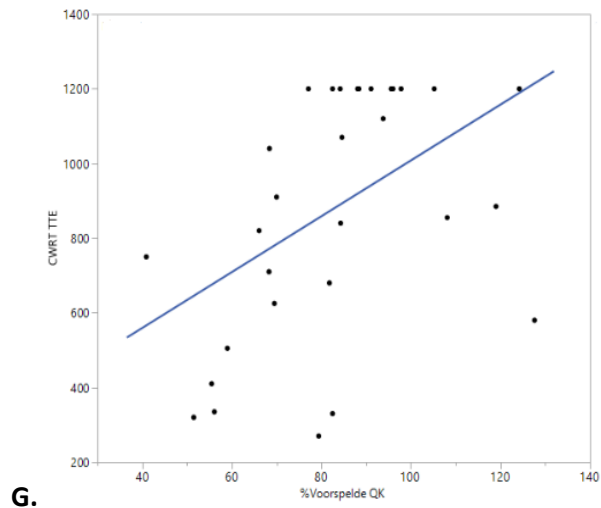
D.



E.

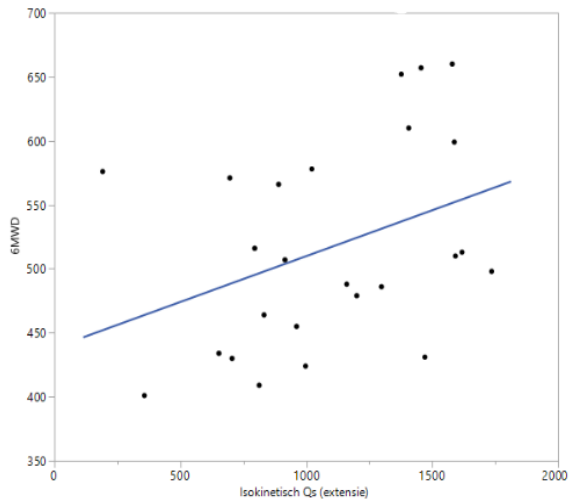


F.

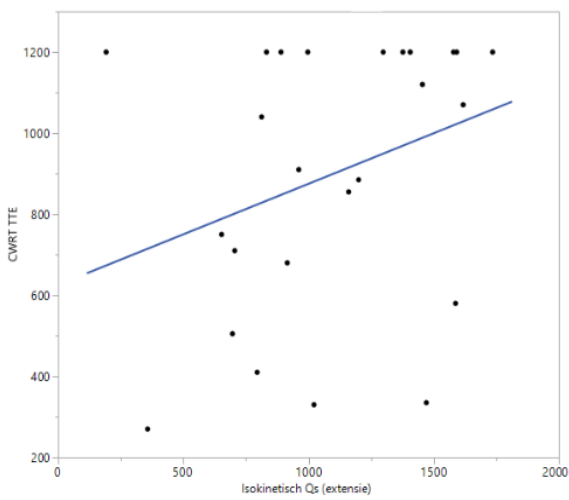


G.

Figuur 4: Scatterplot die de correlatie toont tussen de CWRT en de krachtspareters.
 A. Correlatie CWRT met MicroFET rechterbeen ($r=0.5412$, $p=0.0077$). B. Correlatie CWRT met MicroFET linkerbeen ($r= 0.6114$, $p= 0.0019$). C. Correlatie CWRT met isometrische QK 45° ($r=0.4164$, $p=0.0198$). D. Correlatie CWRT met isometrisch Hs 45° ($r=0.5063$, $p=0.0037$). E. Correlatie CWRT met isometrische Hs 90° ($r=0.5643$, $p=0.0009$). F. Correlatie CWRT met isometrisch QK 90° ($r=0.4669$, $p=0.0081$). G. Correlatie CWRT met voorspelde waarde QK ($r=0.5692$, $p= 0.0008$).



Figuur 5: Scatterplot die geen correlatie toont tussen de 6MWT en de isokinetische spieruithouding van de quadriceps ($r=0.3730$, $p=0.0663$).



Figuur 6: Scatterplot die geen correlatie toont tussen de CWRT en de isokinetische spieruithouding ($r=0.3179$, $p=0.1214$).

Geïnformeerde toestemming

Titel van de studie: Orale beta-alanine suppletie in patiënten met COPD: structurele, metabole en functionele adaptaties.

Opdrachtgever: Universiteit Hasselt, Agoralaan, gebouw D, Diepenbeek

Onderzoeksinstelling: REVAL – Rehabilitation Research Center

Comité voor Medische Ethiek: Ethische toetsingscommissie Jessa Ziekenhuis en Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt

Lokale arts-onderzoekers:

1. Universitaire Campus, Universiteit Hasselt, gebouw A

Naam lokale onderzoekers revalidatiewetenschappen: prof. Martijn Spruit, Jana De Brandt

E-mailadres lokale onderzoeker: jana.debrandt@uhasselt.be

2. Jessa Ziekenhuis, campus Virga Jesse, Hasselt

Naam lokale onderzoekers arts/specialist: Paul Dendale

E-mailadres lokale onderzoeker: paul.dendale@uhasselt.be

I. Noodzakelijke informatie voor uw beslissing om deel te nemen

Inleiding

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een klinische studie waarbij zal gekeken worden naar het effect van toediening van een voedingssupplement, genaamd beta-alanine, op de concentratie van carnosine in de spier en verschillende andere spierkarakteristieken van uw bovenbeenspier, uw inspanningscapaciteit en uw levenskwaliteit.

Voordat u beslist over uw deelname aan deze studie willen we u wat meer informatie geven over wat dit betekent op organisatorisch vlak en wat de eventuele voordelen en risico's voor u zijn. Zo kan u een beslissing nemen op basis van de juiste informatie. Dit wordt "geïnformeerde toestemming" genoemd.

Wij vragen u de volgende pagina's met informatie aandachtig te lezen. Hebt u vragen, dan kan u terecht bij de onderzoeker of zijn of haar vertegenwoordiger. Dit document bestaat uit 3 delen: essentiële

informatie die u nodig heeft voor het nemen van uw beslissing, uw schriftelijke toestemming en bijlagen waarin u meer details terugvindt over bepaalde onderdelen van de basisinformatie.

Als u aan deze klinische studie deelneemt, dient u het volgende te weten:

- Deze klinische studie wordt opgestart na evaluatie door de ethische toetsingscommissie van het Jessa Ziekenhuis en de Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt.
- Uw deelname is vrijwillig; er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. Voor deelname is uw ondertekende toestemming nodig. Ook nadat u hebt getekend, kan u de onderzoeker laten weten dat u uw deelname wilt stopzetten.
- De gegevens die in het kader van uw deelname worden verzameld, zijn vertrouwelijk. Bij de publicatie van de resultaten is uw anonimiteit verzekerd.
- Er worden u geen kosten aangerekend voor specifieke behandelingen, bezoeken / consultaties, onderzoeken in het kader van deze studie.
- Er is een verzekering afgesloten voor het geval dat u schade zou oplopen in het kader van uw deelname aan deze klinische studie.
- Indien u extra informatie wenst, kan u altijd contact opnemen met de arts-onderzoeker of een medewerker van zijn of haar team.

Aanvullende informatie over “Rechten van de deelnemer aan een klinische studie” vindt u in bijlage 2.

Doelstelling van de studie

Het eerste doel van de studie is om spierkarakteristieken, inspanningscapaciteit en levenskwaliteit te meten bij patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD) zodat die vergeleken kunnen worden met die van gezonde ouderen. Het voornaamste doel is om een dipeptide genaamd carnosine, die zich in elke spiercel bevindt, in de bovenbeenspier te bekijken. Carnosine speelt een belangrijke rol in de spiercel op vlak van energievoorziening en het elimineren van schadelijke stoffen. Een pilootstudie heeft aangetoond dat de concentratie van deze dipeptide verlaagd is bij patiënten met COPD in vergelijking met gezonde subjecten. Het uitvoeren van dit onderzoek op grotere schaal is nodig om deze bevindingen te bevestigen. Verder zal er ook onderzocht worden of er een verband is tussen de hoeveelheid carnosine in de spier en met andere spierkarakteristieken, inspanningscapaciteit en levenskwaliteit. Het tweede doel van de studie is om carnosine in de spier te verhogen d.m.v. toediening van een voedingssupplement, genaamd beta-alanine, en om de effecten na te gaan die dit heeft op de inspanningscapaciteiten en levenskwaliteit van COPD patiënten. Toediening van beta-alanine bij gezonde mensen heeft een positieve invloed op de inspanningscapaciteit. Met deze suppletie studie willen we nagaan of we dezelfde effecten kunnen bereiken bij patiënten met COPD. Bij deze studie heeft u de kans dat u in de supplement groep of in de placebo groep terecht komt. Dit betekent dat u ofwel het echte beta-alanine supplement zult innemen of een namaak supplement dat geen werking heeft. Enkel op deze manier kunnen er conclusies getrokken worden over het effect van beta-alanine op inspanningscapaciteit en levenskwaliteit.

Verloop van de studie

De studie bestaat uit vier testdagen die gespreid worden over 1 à 2 weken die doorgaan in het Jessa Ziekenhuis en/of aan de UHasselt op Campus Diepenbeek gebouw A (REVAL). Na 12 weken suppletie van beta-alanine of placebo zal u opnieuw gevraagd worden om de hele testbatterij te doorlopen. Op de testdagen zullen gegevens voor onze studie verzameld worden, waaronder lengte, gewicht, longfunctie en het invullen van enkele vragenlijsten.

Uw fysiek functioneren zal eveneens gemeten worden o.a. via vier testen: de 4 meter wandel test (u wordt gevraagd om vier meter te stappen aan een normale wandelsnelheid – uw snelheid wordt genoteerd) en de 6 minuten wandeltest (u wordt gevraagd om in 6 minuten zo ver mogelijk te wandelen – uw gewandelde afstand wordt genoteerd) en via twee inspanningstesten (maximaal en submaximaal) op de fiets met veneuze bloedafname voor en na de inspanning. Tijdens beide inspanningstesten op de

fiets zal uw ademhaling, hartritme en bloeddruk gemonitord worden. Tijdens de maximale inspanningstest zal u het gevoel hebben dat u fietst op een helling die steeds steiler wordt. Hier probeert u te fietsen tot u het gevoel hebt dat u niet meer kan. Tijdens de submaximale inspanningstest zal u fietsen tegen een bepaalde onveranderlijke weerstand (75% van de maximale bepaalde weerstand gebaseerd op de maximale inspanningstest) en fietst u opnieuw tot u het gevoel heeft dat u niet meer kan. Uw bloed zal geanalyseerd worden in een gespecialiseerd laboratorium aan de Universiteit Hasselt. Het afgenomen bloed wordt bewaard in de Universitaire Biobank Limburg (UBiLim) tot deze geanalyseerd worden. Het overblijvend materiaal zal bewaard worden in de biobank (UBiLim) voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek.

Uw spierkracht zal worden gemeten met behulp van verschillende toestellen. Handknijpkracht wordt gemeten door het handvat van een toestel zo krachtig mogelijk dicht te knijpen. Kracht van de bovenbeenspier zal worden gemeten door zo krachtig mogelijk tegen een toestel te duwen dat de onderzoeker tegen uw onderbeen zal houden en via het duwen tegen een weerstand in een gestandaardiseerd toestel. De kracht van uw ademspieren wordt gemeten door zo krachtig mogelijk in te ademen door een mondstuk dat u zelf in uw mond steekt.

Uw lichaamssamenstelling zal worden bepaald door een zogenaamde bio-impedantiemeting. Tijdens deze test plakken we enkele plakkers op uw handen en voeten waarna er een wisselstroom door uw lichaam vloeit. Deze stroom is volledig onschadelijk en u zult dit ook helemaal niet gewaarworden. Op basis van de stroomgeleiding kan de lichaamssamenstelling (hoeveelheid water, vetmassa, ...) worden berekend. Uw botkwaliteit zal ook gemeten worden via een soort RX meting, namelijk de DXA scan.

Uw bloeddruk zal worden genomen met een automatische bloeddrukmeter, zowel ter hoogte van de van de bovenarm als ter hoogte van de enkel. De vergelijking van deze twee leert ons wat over uw vaatfunctie. Er wordt eveneens een cardiogram van het hart gemaakt om de hartslag in rust te bepalen en het functioneren van het hart te bekijken.

Tenslotte zal er een spierbiopt genomen worden uit uw bovenbeenspier om uw Carnosine in de spier en andere spierkarakteristieken te bepalen. Na plaatselijke verdoving van de bovenbeenspier (zoals bij de tandarts) zal de arts een kleine incisie maken (0.5 – 1 cm) en met een bioptnaald een stukje spier biopteren. Deze incisie moet niet worden gehecht en wordt dichtgeplakt met hechtstrips. Wanneer u terug komt voor een tweede biopt na de suppletie periode dan wordt de biopsie in hetzelfde bovenbeen

uitgevoerd, ongeveer 2 – 3 cm verwijderd van de vorige incisie. De afgenomen spierstalen worden bewaard in de Universitaire Biobank Limburg tot deze geanalyseerd worden. Het overblijvend materiaal zal bewaard worden in de biobank (UBiLim) voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek. Op de dag van het biopt, wordt er eveneens een nuchter bloedstaal (50 ml) afgenomen. Het is dus belangrijk dat u nuchter bent. Dit houdt in dat u enkel water mag drinken tot aan de bloedafname. Een ontbijt wordt voor u voorzien. Uw medicatie neemt u best mee, zodat u deze kan innemen tijdens het ontbijt. Een deel van het nuchter bloedstaal wordt bewaard in de Universitaire Biobank Limburg tot deze geanalyseerd worden. Het overblijvend materiaal zal bewaard worden in de biobank (UBiLim) voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek. Een ander deel van het nuchter bloedstaal wordt dadelijk naar het klinisch labo gebracht voor een routine bloedanalyse.

Risico's en ongemakken

De DXA scan is een RX meting en gaat dus gepaard met minieme vormen van röntgenstraling. De hoeveelheid straling waaraan uw lichaam tijdens deze scan wordt blootgesteld is vergelijkbaar met de straling die u absorbeert tijdens een retour vlucht naar Amerika of gedurende negen dagen dagelijks leven in Vlaanderen.

Er zal veneus bloed worden afgenomen voor en na de inspanningstesten op de fiets, en op een nuchter moment. Dit gebeurt op verschillende dagen. Per bloedafname zal er ongeveer 50 - 65 ml bloed worden afgenomen. Het nemen van het bloedstaal houdt geen noemenswaardige risico's in. Na de bloedafname kan er een kleine blauwe plek (hematoom) in de elleboogplooï ontstaan en kan het voor komen dat men op deze plek de polsslag voelt.

Voor u een spierbiopt ondergaat is het noodzakelijk te melden aan de arts-onderzoeker of u bloedverdunners neemt en of u gevoelig bent voor jodium. Het nemen van een spierbiopt door een deskundig persoon kan licht pijnlijk zijn, doch er zijn geen ernstige risico's voor de gezondheid aan verbonden. Er wordt in geen geval definitieve 'schade' aan de spier aangebracht door het nemen van een naaldbiopt. Het risico van een ontsteking van het wondje kan echter nooit uitgesloten worden. Tevens kan er een lokale bloeding optreden in de spier waardoor er een blauwe plek kan ontstaan. Zeer

uitzonderlijk zal, als gevolg van beschadiging van een lokale gevoelszenuw, de gevoeligheid van de huid rond het wondje verdwijnen gedurende een periode van maximaal 3 maanden. Normaal moet binnen de 3 dagen na het biopt de lokale ongevoeligheid volledig verdwenen zijn. Het is belangrijk dat u niet alleen komt met de auto aangezien u niet zelf mag rijden na de afname van een spierbiopt. Eveneens is het belangrijk dat u het verband enkele dagen op de wonde laat. Indien het verband nat wordt, moet u het vervangen. Indien het verband doorbloed raakt, dan moet u contact opnemen met uw huisarts. Na 5 dagen mag u de hechtstrips verwijderen. U zal een fijn litteken overhouden op de plaats waar het biopt genomen werd.

De inname van het beta-alanine supplement (SR CarnoSyn®, Natural Alternatives International, USA) of de placebo gebeurt 4x per dag. U neemt dus gespreid over de dag 4 pillen in, liefst in combinatie met een maaltijd. Indien u een pil vergeet, vragen wij u om deze niet samen te nemen met de volgende pil. Neem dus altijd steeds maar 1 pil in per keer. Een mogelijke bijwerking van het innemen van beta-alanine is een onprettig prikkelend, tintelend of brandend gevoel in de huid (armen, romp, aangezicht) dat omkeerbaar is binnen het uur. Dit ongemak is echter niet schadelijk en volledig omkeerbaar. Indien deze bijwerking u teveel zou belasten, vragen wij u om dadelijk contact op te nemen met ons. U zal 3 potjes met pillen (dit volstaat voor 12 weken) en een dagboek meekrijgen. In het dagboek noteert u wanneer u elke pil heeft ingenomen. Indien u de pillen correct inneemt dan is 1 potje voldoende voor 4 weken.

Uw deelname aan deze studie vraagt een tijdsinvestering. Uiteraard plannen we deze onderzoeken steeds in overleg met u. Hieronder ziet u een mogelijke tijdsindeling van het onderzoek (tabel 1).

Universitaire Biobank Limburg (UBiLim)

Er wordt gestreefd om elke staal maximaal te benutten. Indien u deelneemt aan deze studie, kan uw lichaamsmateriaal worden gebruikt voor toekomstig onderzoek, zonder dat hiervoor opnieuw uw toestemming wordt gevraagd of dat u hiervan wordt verwittigd. Onderzoekers die wensen onderzoek uit te voeren met behulp van deze stalen, moeten hiervoor een akkoord afsluiten dat het gebruik van deze stalen en bijhorende data controleert. Het materiaal en de informatie opgeslagen in de UBiLim wordt enkel aan onderzoekers beschikbaar gesteld na voorafgaande wetenschappelijke goedkeuring door UBiLim en ethische goedkeuring door de betrokken Comit es voor Medische Ethiek.

Waarom lichaamsmateriaal afnemen en bewaren voor onderzoek? Onderzoek op lichaamsmateriaal kan meer inzicht leveren in het ontstaan van ziektes en hoe ze kunnen voorkomen worden. Dit kan resulteren in betere methoden voor het stellen van een diagnose of prognose en uiteindelijk leiden tot betere behandelingswijzen. Aldus kan in de toekomst een beter antwoord gevonden worden op vele vragen rond allerlei ziekten. Uw materiaal zal enkel voor onderzoeksdoeleinden worden gebruikt en zal niet worden verkocht.

Contactgegevens: Universitaire Biobank Limburg, biobank@jessazh.be, Stadsomvaart 11, B-3500 Hasselt, T (+32) (0) 11 33 82 54, www.ubilim.be

Tabel 1. Tijdsindeling testdagen. Test dag 2 en 3 gaan door in het Jessa Ziekenhuis. Test dag 1 en 4 gaan door in Campus Diepenbeek, Universiteit Hasselt.

	Test dag	Voor suppletie	Na suppletie
Leeftijd en gender	1	X	
Lengte en gewicht	1	X	X
Maximale inspanningstest + veneuze bloedafname	2	X	X
Submaximale inspanningstest + veneuze bloedafname	3	X	X
4m wandel test	1	X	X
6 min wandel test	1	X	X
Quadriiceps kracht (microfet)	1	X	X
Quadriiceps kracht (biodes)	1	X	X
Handknijpkracht	1	X	X
Inspiratoire en expiratoire spierkracht	1	X	X
Long -en hartfunctie test	1, 2 & 3	X	X
Nuchtere veneuze bloedstaal	4	X	X
Dagelijkse fysieke activiteit	1	X	X
Vragenlijsten			
- Charlson Comorbideiteitsindex	1	X	X
- COPD Assessment Test	1	X	X
- EQ-5D	1	X	X
- mMRC kortademigheid	1	X	X
- Multidimensionale vermoeidheidschaal	1	X	X
Bio-elektrische impedantie	1	X	X
Bloeddruk	1	X	X
DXA scan	1	X	X
Spierbiopt	4	X	X
Exacerbaties/hospitalisaties laatste 12 maanden	1	X	
Exacerbaties/hospitalisaties tijdens interventie	1		X
Medicatie inname	1	X	X
Suppletie informatie en dagboek	4	X	X

Voordelen

Indien u besluit om aan deze studie deel te nemen, brengt dit geen rechtstreekse voordelen met zich mee. Uw inspanningsvermogen en de onderliggende systemen hiervoor worden echter wel van erg nabij opgevolgd door de onderzoekers, die eventuele belangrijke bevindingen hieromtrent met uw behandelende arts zullen bespreken.

Voor elke verplaatsing worden uw verplaatsingskosten vergoed en u krijgt ook een boekenbon cadeau ter waarde van 20 euro. Na het beëindigen van de studie krijgt u, indien u dit wenst, een overzicht van uw resultaten binnen het onderzoek. Afwijkende resultaten worden altijd doorgegeven aan uw huisarts. Patiënten in de placebo groep zullen de kans krijgen, indien u dit wenst, om beta-alanine te suppleren na de afloop van de studie, indien beta-alanine suppletie positieve effecten lijkt te hebben op de spierkarakteristieken, inspanningscapaciteit en levenskwaliteit. Om u inzicht te verwerven over de kostprijs van de inname van dit supplement op langere termijn hebben wij een kostenberekening per jaar uitgevoerd. Deze jaarlijkse kost is gelijk aan ongeveer 450 - 500 euro. Deze kostenberekening is gebaseerd op een vrij te verkrijgen beta-alanine supplement dat op de markt is in België. U moet wel weten dat wij tijdens deze studie beta-alanine toedienen van een producent uit de Verenigde Staten van Amerika die vaak betrokken is bij onderzoek over supplementen (zie voorgaande uitleg over het supplement). Indien u interesse heeft om langere termijn het supplement in te nemen, raden wij het u aan om contact op te nemen met ons zodat wij u het best mogelijke advies kunnen voorleggen.

Uw deelname aan het onderzoek kan bovendien gezien worden als een onbaatzuchtige participatie in wetenschappelijk onderzoek, die ons helpt om patiënten in de toekomst nog beter te kunnen helpen.

Verzekering

Deelname aan deze studie zal voor u geen extra kosten met zich meebrengen. Alle onkosten zijn ten laste van de onderzoekers. Indien er zich in de loop van het onderzoek problemen voordoen als direct gevolg van uw deelname aan de studie, kan er beroep worden gedaan op de polis die het onderzoeksteam heeft afgesloten voor de verzekering van proefpersonen die participeren in het wetenschappelijk onderzoek. De UBiLim heeft een verzekeringspolis afgesloten die de eventuele

risico's en/of schade gekoppeld aan bewaring van het lichaamsmateriaal en gegevens in een biobank denkt.

Indien u moeilijkheden ondervindt met vervoer van en naar de UHasselt Campus te Diepenbeek en/of het Jessa Ziekenhuis te Hasselt is het mogelijk dat de onderzoeker vervoer voor u regelt of u komt ophalen. U weet dat uw transport met de wagen van de onderzoeker, met de onderzoeker als bestuurder van de wagen, naar de UHasselt Campus te Diepenbeek en/of het Jessa Ziekenhuis op eigen risico is. De UHasselt is niet aansprakelijk bij een ongeluk of incident.

Vertrouwelijkheid

Het onderzoeksteam staat er garant voor dat zowel uw persoonlijke gegevens als alle onderzoeksresultaten die voortvloeien uit deze studie, op een vertrouwelijk, gecodeerde manier zullen behandeld worden in overeenstemming met artikel 7 en volgens de 'Wet op het Privéleven met Betrekking tot de Behandeling van Persoonlijke Gegevens' van 8 december 1992. Uw persoonlijke onderzoeksgegevens kunnen, met toestemming, slechts door daartoe gemachtigde medewerkers van de Universiteit Hasselt en de Commissie Medische Ethiek worden ingezien. De onderzoeksresultaten van deze studie zullen bekend gemaakt worden op congressen en gepubliceerd worden in wetenschappelijke tijdschriften, echter zonder dat uw identiteit bekend gemaakt wordt.

Het risico gepaard met bewaring van lichaamsmateriaal in een biobank bestaat uit het ongeoorloofd verspreiden van uw persoonlijke informatie. De Universitaire Biobank Limburg neemt alle voorzorgsmaatregelen in acht om te verzekeren dat uw gegevens vertrouwelijk blijven.

Stopzetting van de deelname

Uw deelname is vrijwillig. U hebt het recht om uw deelname aan de studie om eender welke reden en zonder opgave van redenen stop te zetten. Wel kan het voor de arts-onderzoeker en de opdrachtgever nuttig zijn om te weten of u zich terugtrekt omdat de aan de studiebehandeling verbonden beperkingen te zwaar zijn (bijvoorbeeld een te grote tijdsinvestering). Bij stopzetting wordt uw lichaamsmateriaal dat bewaard wordt in de biobank onmiddellijk vernietigd. U neemt hiervoor best contact op met de onderzoeker (Prof. Dr. Martijn Spruit) of met de UBiLim.

Indien u aan deze studie deelneemt, vragen wij u het volgende:

- Tenvolle mee te werken voor een correct verloop van de studie.
- Geen informatie over uw gezondheidstoestand, de geneesmiddelen die u gebruikt of de symptomen die u ervaart te verzwijgen.

Goedkeuring van dit onderzoek

Dit onderzoek werd goedgekeurd door de Ethische toetsingscommissie Jessa en Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt. Nadat u deze informatie heeft gelezen, kan u steeds bij ons terecht voor vragen en/of meer informatie. Wanneer u voldoende bedenktijd heeft gehad, wordt u gevraagd om te beslissen over deelname aan dit onderzoek. Indien u toestemming tot deelname geeft, dient u het bijbehorende toestemmingsformulier te ondertekenen. U krijgt een kopie van deze informatie en van het getekende toestemmingsformulier indien u besluit mee te doen.

Prof Martijn Spruit

REVAL – Rehabilitation Research Center

Agoralaan gebouw A

B-3590 Diepenbeek

Contact

Als u bijkomende informatie wenst, maar ook ingeval van problemen of als u zich zorgen maakt, kan u contact opnemen met de onderzoeker (Prof Martijn Spruit) of een medewerker van zijn/haar studieteam (Jana De Brandt) op het telefoonnummer 011/26 93 70 of via jana.debrandt@uhasselt.be.

Titel van de studie: Orale beta-alanine suppletie in patiënten met COPD : structurele, metabole en functionele adaptaties

II Aanvullende informatie

Aanvullende informatie over de bescherming en de rechten van deelnemers aan een klinische studie

Ethische comités

Deze studie werd geëvalueerd door een onafhankelijk ethisch comité (Toetsingscommissie Medische Ethiek van het Jessa Ziekenhuis en Commissie Medische Ethiek van de Universiteit Hasselt) dat een gunstig advies heeft uitgebracht. De ethische comités hebben als taak de personen die aan klinische studies deelnemen te beschermen. Ze controleren of uw rechten als patiënt en als deelnemer aan een studie gerespecteerd worden, of - uitgaande van de huidige kennis - de balans tussen risico's en voordelen gunstig is voor de deelnemers, of de studie wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Hierover brengen de ethische comités een advies uit in overeenstemming met de Belgische wet van 7 mei 2004. U dient het positief advies van de Ethische Comités in geen geval te beschouwen als een aansporing om deel te nemen aan deze studie.

Vrijwillige deelname

Aarzel niet om alle vragen te stellen die bij u opkomen voordat u tekent. Neem de tijd om er over te praten met een vertrouwenspersoon indien u dat wenst.

U heeft het recht om niet deel te nemen aan deze studie of met deze studie te stoppen, zonder dat u hiervoor een reden hoeft te geven, zelfs al hebt u eerder toegestemd om aan deze studie deel te nemen.

Uw beslissing zal in geen geval uw relatie met de arts-onderzoeker beïnvloeden.

Als u aanvaardt om aan deze studie deel te nemen, ondertekent u het toestemmingsformulier. De arts-onderzoeker zal dit formulier ook ondertekenen en zal zo bevestigen dat hij u de noodzakelijke informatie over deze studie heeft gegeven. U zal het voor u bestemde exemplaar ontvangen.

Voor uw veiligheid is het wel aanbevolen om de arts-onderzoeker op de hoogte te stellen indien u besluit uw deelname aan de studie stop te zetten.

Kosten in verband met uw deelname

Indien u besluit om aan deze studie deel te nemen, brengt dit geen bijkomende kosten met zich mee voor u of voor uw verzekeringsmaatschappij. De bezoeken en procedures die behoren tot deze studie en die vermeld worden in de beschrijving van het verloop van de studie worden door de opdrachtgever betaald.

Vertrouwelijkheidsgarantie

Uw deelname aan de studie betekent dat u ermee akkoord gaat dat de arts-onderzoeker gegevens over u verzamelt en dat de opdrachtgever van de studie die gebruikt voor onderzoek en in het kader van wetenschappelijke en medische publicaties.

U hebt het recht om aan de arts-onderzoeker te vragen welke gegevens hij/zij over u heeft verzameld en waarvoor ze gebruikt worden in het kader van de studie. Deze gegevens hebben betrekking op uw huidige klinische situatie maar ook op uw medische voorgeschiedenis en op de resultaten van onderzoeken die werden uitgevoerd voor de behandeling van uw gezondheid volgens de geldende zorgstandaard. U hebt het recht om deze gegevens in te kijken en om verbeteringen te laten aanbrengen indien ze foutief zouden zijn¹.

De arts-onderzoeker is verplicht om deze verzamelde gegevens vertrouwelijk te behandelen.

Dit betekent dat hij/zij zich ertoe verbindt om uw naam nooit bekend te maken bv in het kader van een publicatie of een conferentie en dat hij/zij uw gegevens zal coderen (uw identiteit zal worden vervangen door een identificatiecode in de studie) voordat hij/zij ze doorgeeft aan de beheerder van de databank.

De arts-onderzoeker en zijn team zullen gedurende de volledige klinische studie de enige personen zijn die een verband kunnen leggen tussen de overgedragen gegevens en uw medisch dossier².

De overgedragen persoonlijke gegevens omvatten geen combinatie van elementen waarmee het mogelijk is u te identificeren³.

¹ Deze rechten zijn bepaald door de wet van 8 december 1992 tot bescherming van de persoonlijke levenssfeer ten opzichte van de verwerking van persoonsgegevens en door de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt.

² Voor klinische studies verplicht de wet om het verband met uw dossier gedurende 20 jaar te behouden. In geval van een studiegeneesmiddel voor een innoverende therapie waarbij gebruik wordt gemaakt van menselijk lichaamsmateriaal, bedraagt deze periode minimaal 30 jaar en maximaal 50 jaar in overeenstemming met de Belgische wet van 19 december 2008 inzake het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal en de geldende Koninklijke Besluiten..

³ De gegevensbank met onderzoeksresultaten bevat dus geen verband met elementen zoals uw initialen, uw geslacht en uw volledige geboortedatum (dd/mm/jjjj).

Om de kwaliteit van de studie te controleren, kan uw medisch dossier worden ingekeken door personen die gebonden zijn aan het beroepsgeheim zoals vertegenwoordigers van de ethische comités, van de opdrachtgever van de studie of een extern auditbureau. Dit kan enkel gebeuren onder strikte voorwaarden, onder de verantwoordelijkheid van de arts-onderzoeker en onder zijn/haar toezicht (of van één van zijn/haar onderzoeksmedewerkers).

De (gecodeerde) onderzoeksgegevens kunnen doorgegeven worden aan Belgische of andere regelgevende instanties, aan de betrokken ethische comités, aan andere artsen en/of instellingen die samenwerken met de opdrachtgever.

Ze kunnen ook doorgegeven worden aan andere sites van de opdrachtgever in België en in andere landen waar de normen inzake de bescherming van persoonsgegevens verschillend of minder strikt kunnen zijn⁴. Dit gebeurt dan steeds in gecodeerde vorm zoals hierboven uitgelegd.

Uw toestemming om aan deze studie deel te nemen betekent dus ook dat u akkoord gaat dat uw gecodeerde medische gegevens gebruikt worden voor doeleinden die in dit informatieformulier beschreven staan en dat ze overgedragen worden aan bovenvermelde personen en/of instellingen.

De opdrachtgever zal de verzamelde gegevens gebruiken in het kader van de studie waaraan u deelneemt.

Indien u uw toestemming tot deelname aan de studie intrekt, zullen de gecodeerde gegevens die al verzameld waren vóór uw terugtrekking, bewaard worden. Hierdoor wordt de geldigheid van de studie gegarandeerd. Er zal geen enkel nieuw gegeven aan de opdrachtgever worden doorgegeven.

Verzekering

Elke deelname aan een studie houdt een risico in, hoe klein ook. De opdrachtgever is - ook indien er geen sprake is van fout - aansprakelijk voor de schade die de deelnemer of in geval van overlijden zijn/haar rechthebbenden, oplopen en die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houdt met diens deelname aan de studie. U moet hiervoor dus geen fout aantonen. De opdrachtgever heeft voor deze aansprakelijkheid een verzekering afgesloten⁵.

Gegevens verzekeringsmaatschappij:

⁴ De opdrachtgever verbindt er zich toe om de voorwaarden in de Europese Richtlijnen en de Belgische Wetgeving betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer te eerbiedigen.

⁵ In overeenstemming met artikel 29 van de Belgische Wet inzake experimenten op de menselijke persoon (7 mei 2004)

Ethias NV

Prins-Bisschopsingel 73

3500 Hasselt

Polisnummer: 45.197.381

We verzoeken u daarom om elk nieuw gezondheidsprobleem aan de arts-onderzoeker te melden. Hij/Zij kan u aanvullende informatie verstrekken over mogelijke behandelingen.

Indien de arts-onderzoeker van mening is dat er een verband met de studie mogelijk is zal hij/zij de opdrachtgever van de studie op de hoogte stellen die de aangifteprocedure bij de verzekering zal starten. Deze zal, indien zij het nodig acht, een expert aanstellen om een oordeel uit te spreken over het verband tussen uw nieuwe gezondheidsklachten en de studie.

In het geval van onenigheid met de arts-onderzoeker of met de door de verzekeringsmaatschappij aangestelde expert, en steeds wanneer u dit nodig acht, kunnen u of in geval van overlijden uw rechthebbenden de verzekeraar rechtstreeks in België dagvaarden (naam verzekering, polisnummer, contactgegevens).

De wet voorziet dat de dagvaarding van de verzekeraar kan gebeuren ofwel voor de rechter van de plaats waar de schadeverwekkende feiten zich hebben voorgedaan, ofwel voor de rechter van uw woonplaats, ofwel voor de rechter van de zetel van de verzekeraar.

Indien u moeilijkheden ondervindt met vervoer van en naar de UHasselt Campus te Diepenbeek en/of het Jessa ziekenhuis te Hasselt is het mogelijk dat de onderzoeker vervoer voor u regelt of u komt ophalen. U weet dat uw transport met de wagen van de onderzoeker, met de onderzoeker als bestuurder van de wagen, naar de UHasselt Campus te Diepenbeek en/of het Jessa Ziekenhuis te Hasselt op eigen risico is. De UHasselt is niet aansprakelijk bij een ongeluk of incident.

Titel van de studie: Orale beta-alanine suppletie in patiënten met COPD : structurele, metabole en functionele adaptaties.

III Geïnformeerde toestemming

Deelnemer

Ik verklaar dat ik geïnformeerd ben over de aard, het doel, de duur, de eventuele voordelen en risico's van de studie en dat ik weet wat van mij wordt verwacht. Ik heb kennis genomen van het informatiedocument en de bijlagen ervan.

Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken en met een door mij gekozen persoon, zoals mijn huisarts of een familielid, te praten.

Ik heb alle vragen kunnen stellen die bij me opkwamen en ik heb een duidelijk antwoord gekregen op mijn vragen.

Ik begrijp dat mijn deelname aan deze studie vrijwillig is en dat ik vrij ben mijn deelname aan deze studie stop te zetten zonder dat dit mijn relatie schaadt met het therapeutisch team dat instaat voor mijn gezondheid.

Ik begrijp dat er tijdens mijn deelname aan deze studie gegevens over mij zullen worden verzameld en dat de arts-onderzoeker en de opdrachtgever de vertrouwelijkheid van deze gegevens verzekeren overeenkomstig de Belgische wetgeving ter zake.

Ik stem in met de verwerking van mijn persoonlijke gegevens volgens de modaliteiten die zijn beschreven in de rubriek over het verzekeren van de vertrouwelijkheid (bijlage 3). Ik geef ook toestemming voor de overdracht naar en verwerking van mijn gecodeerde gegevens in andere landen dan België.

Ik ga ermee akkoord dat de studiegegevens die voor de hier vermelde studie worden verzameld, in een later stadium opnieuw worden gebruikt, op voorwaarde dat dit gebruik beperkt blijft tot de context van de hier vermelde studie voor een betere kennis van de ziekte en de behandeling ervan.

Ik ga ermee akkoord dat het overblijvend lichaamsmateriaal en bijhorende gegevens gedurende 50 jaar bewaard worden in de biobank (UBiLim) voor toekomstig onderzoek zonder dat hiervoor opnieuw mijn toestemming wordt gevraagd, mits dit onderzoek door de juiste instanties goedgekeurd werd.

Ik heb een exemplaar ontvangen van de informatie aan de deelnemer en de geïnformeerde toestemming.

Naam, voornaam, datum en handtekening van de deelnemer

Onderzoeker

Ik ondergetekende Prof Martijn Spruit, onderzoeker, of zijn vertegenwoordiger, verklaar de benodigde informatie inzake deze studie mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.

Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen tot deelname aan de studie en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.

Ik bevestig dat ik werk in overeenstemming met de ethische beginselen zoals vermeld in de laatste versie van de "Verklaring van Helsinki", de "Goede klinische praktijk" en de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.

Martijn Spruit, 4/01/2016



Naam, voornaam, datum en handtekening
van de onderzoeker of zijn vertegenwoordiger

CORRESPONDENTIEADRES

Campus Virga Jesse
Stadsomvaart 11
3500 Hasselt

Ethische Toetsingscommissie

ADVIESFORMULIER

- studieprotocol
- amendement protocol
- medical need program

VOORZITTER

dr. Koen Magerman

SECRETARIAAT

Katrien Jaemers
katrien.jaemers@jessazh.be

CONTACT

ethische.toetsingscommissie@jessazh.be

ONS KENMERK
16.25/CARDIO16.06

Hasselt, 23 maart 2016

Titel protocol: **Orale beta-alanine supplementatie in patiënten met COPD: structurele, metabole en functionele adaptaties - BACOPD**

Protocolnummer:

Belgisch registratien°: B243201628086

Onderzoeker Jessa: Dr. P. Dendale
Jana De Brandt

DEFINITIEVE GOEDKEURING ETHISCHE TOETSINGSCOMMISSIE JESSA

Geachte collega,

In haar vergadering van 16/02/2016 maakte de Ethische Toetsingscommissie opmerkingen in verband met het ingediende studiedossier.

Hierbij bevestigen wij dat we uw **aangepaste** studieaanvraag ontvingen:

- protocol, versie 2, 16/03/2016
- informatie- en toestemmingsformulier, versie maart 2016
- informatie- en toestemmingsformulier, gezonde controles, versie maart 2016

De gewijzigde documenten voldoen aan de gestelde opmerkingen en zullen aan het studiedossier toegevoegd worden.

De Ethische Toetsingscommissie geeft hierbij haar **definitieve goedkeuring** voor de start van het onderzoek.

De Ethische Toetsingscommissie is georganiseerd en handelt volgens de richtlijnen van GCP/ICH.

In bijlage vindt u de ledenlijst van de Ethische Toetsingscommissie.

Met vriendelijke groeten,

Adviesformulier studie 16.25/cardio16.06

Ter goedkeuring,


Dr. Koen Magerman
Voorzitter Ethische Toetsingscommissie
Jessa Ziekenhuis

23 maart 2016

Ledenlijst Ethische Toetsingscommissie 2016

Dr. Koen Magerman, voorzitter – klinisch bioloog
Dr. Johan Vanwalleghem, ondervoorzitter – nefroloog
Dr. Brigitte Maes, secretaris – klinisch biologe
Mevr. Mieke Bieghs – apotheek
Dr. Marcel De Ruyter – klinisch bioloog
Mevr. Katrien Jaemers – management assistant
Dhr. Pros Vanhelmont – jurist
Dr. Herman Kuppers – huisarts
Dr. Bjorn Stessel – anesthesist
Mevr. Nathalie Cardinaels – psychologe
Mevr. Fabienne Mertens – hoofdverpleegkundige
Dr. Ruth Achten – anatoom-patholoog en master in biostatistiek
Dr. Pascal Vranckx – cardioloog
Mevr. Petra De Smet – ethicus, master in de filosofie en geloofswetenschappen

Document 3

Copyright agreement

Ik/wij verlenen het wereldwijde auteursrecht voor de ingediende eindverhandeling:
Determinanten van inspanningsvermogen bij personen met COPD.

Richting: **Master in de revalidatiewetenschappen en de kinesithérapie**

Jaar: **2018**

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,

Eerdekens, Lore

Putzeys, Jelle

Datum: **27/06/2018**

Auteursrechtelijke overeenkomst

Ik/wij verlenen het wereldwijde auteursrecht voor de ingediende eindverhandeling:
Determinanten van inspanningsvermogen bij personen met COPD. Wat is de invloed van de quadriceps- en hamstringfunctie op het inspanningsvermogen bij personen met COPD?

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

Jaar: **2018**

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,

Eerdekens, Lore

Putzeys, Jelle