UHASSELT

KNOWLEDGE IN ACTION

Faculteit Revalidatiewetenschappen

master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie

Masterthesis

Effect van het voedingssupplement BA op de subjectieve vermoeidheid bij personen met COPD

Hannah Toppets
Fien Van Eynde

Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie, afstudeerrichting revalidatiewetenschappen en kinesitherapie bij musculoskeletale aandoeningen

PROMOTOR :
Prof. dr. Chris BURTIN

BEGELEIDER :
De heer Maarten VAN HERCK

2020
2021

UHASSELT
KNOWLEDGE IN ACTION

www.uhasselt.be
Universiteit Hasselt
Campus Hasselt:
Martelarenlaan 42 | 3500 Hasselt
Campus Diepenbeek:
Agoralaan Gebouw D | 3590 Diepenbeek

Faculteit Revalidatiewetenschappen

master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie

Masterthesis

Effect van het voedingssupplement BA op de subjectieve vermoeidheid bij personen met COPD

Hannah Toppets
Fien Van Eynde

Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie, afstudeerrichting revalidatiewetenschappen en kinesitherapie bij musculoskeletale aandoeningen

PROMOTOR :

Prof. dr. Chris BURTIN

BEGELEIDER :

De heer Maarten VAN HERCK

Woord vooraf

Het schrijven van deze masterproef is, ook in ons geval, verlopen met vallen en opstaan. Graag willen wij enkele personen rondom ons bedanken. In de eerste plaats gaat onze dank uit naar prof. dr. Burtin die ons de kans geboden heeft om onze masterproef omtrent chronisch obstructief longlijden te schrijven. Eveneens willen we Maarten Van Herck, onze begeleider, bedanken. Hij heeft ons steeds uitgebreide feedback gegeven en is heel flexibel omgegaan met de minder uitgebreide communicatiemogelijkheden tijdens deze corona-pandemie. Daarnaast willen we Jana De Brandt bedanken voor de dataverzameling en het beschikbaar stellen hiervan. Ook willen we alle lectoren en professoren bedanken die ons pad hebben gekruist. Dankzij hen bezitten we de nodige kennis om als gedreven kinesitherapeuten aan de slag te gaan.

We willen ook onze vrienden bedanken die, ondanks corona, voor de nodige ontspanning en plezier zorgden. Verder willen we onze naaste medestudenten die samen met ons dit proces doormaakten, bedanken voor hun steun, het bieden van een luisterend oor en het uitwisselen van ideeën. Tot slot wensen we onze ouders en onze zussen te bedanken. Zij hebben ons gesteund doorheen dit proces en hielpen ons waar mogelijk. Ook waren ze steeds bereid om onze masterproef na te lezen en zorgden ze voor een mentale oppepper wanneer we het even niet zagen zitten.

Gravin Agnesstraat 3 3840 Borgloon & Gerhagenstraat 139 3980 Tessenderlo, 7 juni 2021

H.T. & F.V.E.

Situering

Deze masterproef kadert binnen het onderzoeksdomein revalidatie van cardiorespiratoire aandoeningen met de focus op revalidatie van personen met chronisch obstructief longlijden (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD).

COPD is een chronische obstructieve longaandoening die wordt gekenmerkt door respiratoire symptomen zoals kortademigheid, hoesten, sputum productie, druk op de borst en frequente bronchitis/longontstekingen (McCarthy et al., 2015). Patiënten ervaren naast respiratoire symptomen eveneens extrapulmonale (i.e. niet-respiratoire) symptomen waarvan osteopenie en verlies van spiermassa de belangrijkste zijn (McDonald, 2015). Daarnaast ervaren personen met COPD vaak symptomen van subjectieve vermoeidheid (Al-shair et al., 2011; Agusti, 2005; Peters et al., 2011). Vermoeidheid is, naast kortademigheid, het meest voorkomende symptoom (Spruit et al., 2017; Goertz et al., 2019) en draagt bij tot een verminderde levenskwaliteit bij personen met COPD (Ebadi et al., 2021). Een mogelijke oorzaak van die vermoeidheid is systemische inflammatie. Oxidatieve stress (OS), activatie van inflammatoire cellen en toename van inflammatoire cytokines spelen een rol in het mechanisme van systemische inflammatie (Cosio et al., 2009; Moermans et al., 2011). OS stimuleert de afbraak van het longparenchym (Fishman et al., 2008), lekkage van *reactive oxygen species* (ROS) in de perifere bloedvaten zorgt voor een (pre)activatie van perifere bloedleukocyten, deze kunnen vervolgens een inflammatieproces in omliggende weefsels tot stand brengen (Oudijk et al., 2003). Eerdere studies stelden reeds vast dat deze inflammatoire markers samenhangen met vermoeidheid (Al-shair et al., 2011; Baghai-Ravary et al., 2009; Matura et al., 2018).

De inflammatoire markers kunnen worden gebufferd door het antioxidant carnosine (Boukhenouna et al., 2018). Echter ligt de hoeveelheid carnosine in het lichaam bij personen met COPD lager dan bij gezonde personen (De Brandt et al., 2019). De inname van het aminozuur beta-alanine (BA) kan de concentratie carnosine in de spieren verhogen. Vervolgens bindt BA zich aan L-histidine en vormt zo carnosine (Blancquaert et al., 2015 Derave, et al., 2010). BA werd als supplement reeds uitgebreid onderzocht bij sporters (Blancquaert et al., 2015; Derave et al., 2010) en personen met multiple sclerose (Keytsman et al., 2018). Er is steeds meer evidentie dat voeding en supplementen een belangrijke rol spelen om COPD onder controle te houden (Collins et al., 2019; Hsieh et al., 2016). Echter is er tot op heden nog geen evidentie voor het gebruik van

BA bij personen met COPD. Het doel van dit onderzoek is nagaan of BA een invloed heeft op de subjectieve vermoeidheid bij personen met COPD.

Deze masterproef werd uitgevoerd onder supervisie van prof. dr. Burtin (promotor) en drs. Maarten Van Herck (begeleider).

Twee masterstudenten kinesitherapie en revalidatiewetenschappen, Hannah Toppets en Fien Van Eynde, schreven deze masterproef in het kader van het behalen van hun masterdiploma en gebruikten hiervoor het centrale format. Beide studenten schreven aan de situering, abstract, inleiding en methode. Hannah heeft zich gefocust op het uitschrijven van de data-analyse en de resultaten. Fien heeft voornamelijk de aanpassingen herwerkt en aangevuld aan waar nodig.

Het doel van deze prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie is om de volgende onderzoeksvraag te beantwoorden: “Wat is het effect van het voedingssupplement BA op de subjectieve vermoeidheid bij personen met COPD?”. De studenten bedachten deze onderzoeksvraag in overleg met drs. Maarten Van Herck.

Deze masterproef bestaat uit een artikel waarin het onderzoek en de resultaten worden beschreven. Tot slot werd een kritische reflectie geschreven met betrekking tot de interpretatie van de resultaten.

Referenties

Al-shair, K., Kolsum, U., Dockry, R., Morris, J., Singh, D., & Vestbo, J. (2011). Biomarkers of systemic inflammation and depression and fatigue in moderate clinically stable COPD. Respir Res, 12, 3. doi:10.1186/1465-9921-12-3

Agusti, A. (2005). COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med, 99*(6), 670-82. Doi: 10.1016/j.rmed.2004.11.006 doi:10.1016/j.jaci.2016.05.011

Baghai-Ravary, R., Quint, J. K., Goldring, J. J., Hurst, J. R., Donaldson, G. C., & Wedzicha, J. A. (2009). Determinants and impact of fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med, 103*(2), 216-223. doi:10.1016/j.rmed.2008.09.022

Blancquaert, L., Everaert, I., & Derave, W. (2015). Beta-alanine supplementation, muscle carnosine and exercise performance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 18*(1), 63-70. doi:10.1097/MCO.0000000000000127

Boukhenouna, S., et al., Reactive Oxygen Species in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2018. 2018: p. 5730395

Collins, P. F., Yang, I. A., Chang, Y. C., & Vaughan, A. (2019). Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence update. *J Thorac Dis, 11*(Suppl 17), S2230-s2237. doi:10.21037/jtd.2019.10.41

Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(23):2445–2454.

De Brandt J, et al. (2019). Late Breaking Abstract - Muscle carnosine in patients with COPD in comparison to age- and gender matched healthy controls: a cross-sectional study. Eur Respir J 2019;54:PA1203.

Derave, W., Everaert, I., Beeckman, S., & Baguet, A. (2010). Muscle carnosine metabolism and beta-alanine supplementation in relation to exercise and training. *Sports Med, 40*(3), 247-263. doi:10.2165/11530310-000000000-00000

Ebadi, Z., Goertz, Y., Van Herck, M., Janssen, D., Spruit, M., Burtin, C., . . . Peters, J. (2021). The prevalence and related factors of fatigue in patients with COPD: a systematic review. *Eur Respir Rev, 13,* 30. Doi: 10.1183/16000617.0298-2020

Fishman A, Elias J, Fishman J, Grippi M, Senior R & Pack A. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 2008 4-th edition. McGraw-Hill Professional

Goertz, Y., Spruit, M., Van ’t Hul, A., Peters, J., Van Herck, M., Nakken, N., . . . Vercoulen, J.(2019). Fatigue is highly prevalent in patients with COPD and correlates poorly with the degree of airflow limitation. *Ther Adv Respir Dis, 13.* doi: 10.1177/1753466619878128.

Hsieh, M. J., Yang, T. M., & Tsai, Y. H. (2016). Nutritional supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc, 115*(8), 595-601. doi:10.1016/j.jfma.2015.10.008

Keytsman, C., Blancquaert, L., Wens, I., Missine, M., Noten, P. V., Vandenabeele, F., . . . Eijnde, B. O. (2018). Muscle carnosine in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord, 21*, 24-29. doi:10.1016/j.msard.2018.02.013

Matura, L. A., Malone, S., Jaime-Lara, R., & Riegel, B. (2018). A Systematic Review of Biological Mechanisms of Fatigue in Chronic Illness. *Biol Res Nurs, 20*(4), 410-421. doi:10.1177/1099800418764326

McCarthy, B., Casey, D., Devane, D., Murphy, K., Murphy, E., & Lacasse, Y. (2015). Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*(2), Cd003793. doi:10.1002/14651858.CD003793.pub3

McDonald, M. (2015). Chronic obstructive pulmonary disease: extrapulmonary manifestations, pulmonary rehabilitation programs and the role of nutritional biomarkers on patient outcomes. *Australian Medical Student Journal* 2015

Moermans C, Heinen V, Nguyen M, Henket M, Sele J, Manise M, et al. Local and systemic cellular inflammation and cytokine release in chronic obstructive pulmonary disease. Cytokine. 2011;56(2):298–304.

Oudijk, E. J., Lammers, J. W., & Koenderman, L. (2003). Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal*. Supplement, 46, 5s–13s. https://doi.org/10.1183/09031936.03.00004603a

Peters, J. B., Heijdra, Y. F., Daudey, L., Boer, L. M., Molema, J., Dekhuijzen, P. N., . . . Vercoulen, J. H. (2011). Course of normal and abnormal fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease, and its relationship with domains of health status. *Patient Educ Couns, 85*(2), 281-285. doi:10.1016/j.pec.2010.08.021

Spruit, M. A., Vercoulen, J. H., Sprangers, M. A. G., & Wouters, E. F. M. (2017). Fatigue in COPD: an important yet ignored symptom. *Lancet Respir Med, 5*(7), 542-544. doi:10.1016/s2213-2600(17)30158-3

Abstract

Achtergrond Bij patiënten met COPD treedt er vaak subjectieve vermoeidheid op dat wordt in verband gebracht met chronische systemische inflammatie. In gezonde personen fungeert carnosine als pH-buffer en reguleert het de oxidatieve stress. Bij inname van een voldoende hoge dosis is er een vertraging in het optreden van spiervermoeidheid. De carnosineconcentratie is bij personen met COPD verlaagd. Suppletie met beta-alanine (BA) kan de hoeveelheid carnosine in de spieren verhogen bij deze personen.

Doelstellingen Het doel van deze studie was om het effect van de inname van BA op de subjectieve vermoeidheid bij personen met COPD te onderzoeken. Uitgaande van de hypothese dat BA een positief effect heeft op de subjectieve vermoeidheid.

Participanten 40 personen met COPD (75% mannelijk; leeftijd 65.4 ±5.7 jaar; FEV1, % voorspelde waarde 55.4 ±14.1; 15% werd de afgelopen 12 maanden gehospitaliseerd) namen deel aan een prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie.

Metingen De interventie bestond uit het toedienen van 3.2g/d BA of placebo (PL) gedurende 12 weken. Deelnemers werden verdeeld in twee groepen: interventiegroep BA (*n* = 21) en PL (*n* = 19). De primaire uitkomstmaat, vermoeidheid, werd door middel van de multidimensionele vermoeidheidsindex (MVI) beoordeeld. Secundaire uitkomstmaten waren levenskwaliteit (*EuroQol Five Dimensions Health Questionnaire*; EQ-5D, *COPD assessment test;* CAT, *Hospital Anxiety and Depression Questionnaire;* HADS) en inspanningscapaciteit (zes-minuten-wandeltest; 6MWT).

Resultaten 38 deelnemers voltooiden de studie (drop-outs BA: *n* = 2). De baselinekarakteristieken waren voor beide groepen gelijk**.** Na correctie van de pre-interventiewaarden, gebruikmakend van *one-way* ANCOVA, werd een statistisch verschil in post-interventiewaarden gevonden voor HADS depressie van 1.642, BA: 5.321 ±0.427 en PL: 3.679 ±0.42, *P* <.0005. Vermoeidheid (totale MVI, *P* =.795), inspanningscapaciteit (6MWT, *P* =.456) en levenskwaliteit (totale CAT, *P* =.685) waren niet significant verschillend.

Conclusie BA-suppletie heeft geen additioneel effect op vlak van vermoeidheid, inspanningscapaciteit of levenskwaliteit bij personen met COPD.

Sleutelwoorden COPD; carnosine; beta-alanine; voedingssupplement; vermoeidheid

Inleiding

Chronisch obstructief longlijden (COPD; *Chronic obstructive pulmonary disease)* is een frequente, te voorkomen en behandelbare longaandoening die wordt gekenmerkt door aanhoudende ademhalingsgerelateerde klachten en een beperking van de luchtstroom als gevolg van abnormaliteiten van de luchtwegen en/of longblaasjes. Risicofactoren voor het ontwikkelen van COPD zijn: herhaaldelijke respiratoire infecties, een langdurige blootstelling aan schadelijke deeltjes of gassen (zoals sigarettenrook, luchtvervuiling), leeftijd, abnormale longgroei en/of -ontwikkeling, astma en genetische risicofactoren (Halpin et al., 2020; Lopez-Campos et al., 2020). Respiratoire symptomen die optreden bij COPD, zijn onder andere kortademigheid, druk op de borst, hoesten en frequente bronchitis/longontstekingen (McCarthy et al., 2015). Spieratrofie en osteopenie worden gerapporteerd als de twee meest voorkomende extrapulmonale (i.e. niet-respiratoire) symptomen (McDonald, 2015), gevolgd door hart- en vaataandoeningen (Al-shair et al., 2011; Baghai-Ravary et al., 2009; Peters et al., 2011). Andere veelvoorkomende symptomen die personen met COPD rapporteren, zijn het gevoel van subjectieve vermoeidheid, een verminderde inspanningscapaciteit en depressie (Spruit et al., 2017). Hiervan is subjectieve vermoeidheid, gedefinieerd als *"het subjectieve gevoel dat kan variëren van uitputting tot extreme moeheid wat een negatieve invloed heeft op het uitvoeren van activiteiten in het dagelijkse leven en wat de levenskwaliteit van de persoon beïnvloedt*" (Blinderman et al., 2009; Goertz et al., 2018), naast kortademigheid de meest voorkomende klacht bij personen met COPD (Goërtz et al., 2019; Spruit et al., 2017). De prevalentie van klinisch relevante vermoeidheid varieert bij personen met COPD van 50 tot 80 procent en is bovendien sterk gerelateerd aan de levenskwaliteit, maar heeft een zwakke tot matige relatie met het fysiologische, psychologische en sociale functioneren (Spruit et al., 2017; Ebadi et al., 2021).

Systemische inflammatie en vermoeidheid worden bij personen met COPD met elkaar in verband gebracht. Kenmerkend voor COPD is de hoge concentratie *reactive oxygen species* (ROS) wat leidt tot oxidatieve stress (OS). OS is het gevolg van respiratoire acidose, waarbij koolstofdioxide onvoldoende uitgeademd kan worden (Hsieh et al., 2016). OS, de activatie van circulerende inflammatoire cellen en de toename van circulerende inflammatoire cytokines spelen een rol in het mechanisme van systemische inflammatie (Cosio et al., 2009; Moermans et al., 2011). De langdurige blootstelling aan sigarettenrook en/of andere toxische stoffen zorgt voor het activeren van chemotactische stoffen. Die stoffen zorgen vervolgens voor een aantrekking van circulerende

neutrofielen, monocyten en lymfocyten in de longen (Cosio et al., 2009; Moermans et al., 2011). Deze neutrofiel geïnduceerde OS kan de afbraak van het longparenchym stimuleren (Fishman et al., 2008). Door lekkage van ROS in de perifere bloedvaten is er een (pre)activatie van perifere bloedleukocyten die kunnen zorgen voor een inflammatieproces in omliggende weefsels (Oudijk et al., 2003). Bijkomend zorgen geactiveerde epitheelcellen voor de productie van inflammatoire mediatoren, wat aanleiding kan geven tot verdere ontstekingsreacties (Morello et al., 2017). Eerdere studies stellen vast dat inflammatoire markers samenhangen met vermoeidheid (Al-shair et al., 2011; Matura et al., 2018). Chronische systemische inflammatie ontstaat wanneer lichaamseigen antioxidanten de toename van OS niet meer kunnen reguleren (Barnes et al., 2016; Stanojkovic et al., 2011). Het antioxidant carnosine staat in voor de regulering van OS (Boukhenouna et al., 2018; Pryor et al., 1993). Carnosine is een lichaamseigen aminozuur dat zich in het skeletspierweefsel bevindt (Boldyrev et al., 2013). Naast het beschermen van de cellulaire membranen tegen vrije radicalen is dit ook een belangrijke pH-buffer die zorgt voor het afzwakken van acidose in het lichaam (Derave et al., 2010). Ten derde zorgt carnosine voor een verhoogde calcium sensitiviteit in de spiervezels (Blancquaert et al., 2015; Dutka et al., 2012). Eerdere studies toonden aan dat een voldoende hoge dosis van carnosine in de spieren zorgt voor een vertraging in het optreden van spiervermoeidheid (Dutka et al., 2012; Mannion et al., 1992). De carnosineconcentratie bij personen met COPD is verlaagd in vergelijking met die bij gezonde personen (De Brandt et al., 2019).

Door de inname van het natuurlijk aminozuur beta-alanine (BA) kan de carnosineconcentratie in het lichaam worden verhoogd. BA bindt zich aan L-histidine en vormt zo carnosine (Derave et al., 2010). BA werd als supplement reeds uitgebreid onderzocht bij sporters (Blancquaert et al., 2015; Derave et al., 2010) alsook bij personen met multiple sclerose (MS) (Keytsman et al., 2018). Echter is er tot op heden nog geen evidentie voor het gebruik van BA bij personen met COPD. Het doel van dit onderzoek is nagaan of BA, dat OS verlaagt door de vorming van carnosine (Calvert et al., 2010), een invloed heeft op de subjectieve vermoeidheid bij personen met COPD. Dit leidde tot de volgende onderzoeksvraag: “Wat is het effect van het voedingssupplement BA op de subjectieve vermoeidheid bij personen met COPD?” uitgaand van de hypothese dat BA een positief effect heeft op de subjectieve vermoeidheid.

Methode

Participanten

40 deelnemers met *Chronic obstructive pulmonary disease* (COPD) werden tussen juni 2016 en november 2018 gerekruteerd bij hun (half)jaarlijkse controle in het Jessa Ziekenhuis te Hasselt. De deelnemers werden in het verleden gediagnosticeerd met COPD volgens de *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) criteria op basis van hun voorgeschiedenis (terugkerende respiratoire infecties, rookstatus en kortademigheid), klinisch onderzoek, spirometrie met een geforceerd expiratievolume van de eerste seconde (FEV1) van minder dan 80% en een geforceerd expiratievolume van de eerste seconde/geforceerde vitale capaciteit (FEV1/FVC) van minder dan 70% (Vogelmeier et al., 2020). Alle deelnemers werden over de procedure, de mogelijke risico's en de voordelen geïnformeerd alvorens ze hun geïnformeerde toestemming tekenden. Het ethisch comité van het Jessa Ziekenhuis (Hasselt, België) en Universiteit Hasselt (Diepenbeek, België) keurden deze studie goed (registratienummer: B243201628086). Exclusiecriteria voor deze studie waren het doormaken van een longaanval zes weken voorafgaand aan de studie, de aanwezigheid van een onstabiele hartziekte of hartafwijking en een neurologische ziekte of een musculoskeletale ziekte die een veilige deelname aan de testen zou verhinderen. Verdere exclusiecriteria zijn een verleden hebben van drug- of alcoholmisbruik, een vegetarische levensstijl, over onvoldoende kennis beschikken van de Nederlandse taal en/of het volgen van longrevalidatie in de afgelopen 12 maanden. Onder longrevalidatie wordt verstaan het volgen van een multidisciplinair programma dat als doel heeft de fysieke en psychologische toestand van personen met respiratoire aandoeningen te verbeteren en op lange termijn een gedragsverandering te verwezenlijken (Spruit et al., 2013).

Procedure

In deze prospectieve, gerandomiseerde, dubbel geblindeerde placebogecontroleerde studie werden de deelnemers verdeeld over twee groepen (nl. de interventie- en de controlegroep) door middel van blokrandomisatie met verzegelde enveloppen. De interventiegroep kreeg een beta-alanine suppletie (BA; CarnoSyn) terwijl de controlegroep (i.e. placebogroep) een placebo (PL; maltodextrine) kreeg toegewezen. Beide supplementen werden als capsules aan de deelnemers aangeboden en hadden een gelijkaardige smaak, kleur, geur en vorm. *Natural Alternatives International* (San Marcos, California) produceerde het supplement BA. De deelnemers moesten vier keer per dag (tijdens het ontbijt, middagmaal, avondmaal en 's avonds) één capsule van het

toegewezen supplement consumeren wat overeenkomt met een dosering van 3.2 gram BA of maltodextrine (4*0.8 gram per capsule per dag). Deze spreiding had twee redenen: ten eerste heeft het een positieve invloed op de opstapeling van het carnosinegehalte in de spier en ten tweede helpt het om eventuele paresthesieën te verhinderen. De deelnemers hielden een dagboek bij over hun dagelijkse inname om de therapietrouwheid te controleren. De inname van het supplement begon bij de start van het onderzoek en duurde 12 weken. Alle metingen, demografische, klinische en gezondheidsgegevens werden uitgevoerd/verzameld de week voorgafgaande aan de start van de inname van het supplement (T0) en 12 weken na de eerste inname (T1).

Demografische gegevens

Tijdens een intakegesprek voor de start van de studie werden volgende patiëntkenmerken bevraagd: geslacht, leeftijd, gewicht, lichaamslengte, rookstatus, hospitalisatie in de afgelopen 12 maanden, *body mass index* (BMI), *forced expiratory volume* in 1 seconde (FEV1) en *forced expiratory volume* in 1 seconde % voorspelde waarde (FEV1% voorspelde waarde). Deze gegevens werden gebruikt om de karakteristieken van patiënten op te lijsten voor aanvang van de studie.

Primaire uitkomstmaten

Subjectieve vermoeidheid

Subjectieve vermoeidheid werd gemeten aan de hand van de multidimensionale vermoeidheidsindex (MVI-20). De MVI-20 is een multidimensionale vermoeidheidsschaal die 20 stellingen bevraagt door middel van zelfrapportage. Die stellingen hebben betrekking op vijf dimensies van vermoeidheid: algemene vermoeidheid (AV), fysieke vermoeidheid (FV), verminderde activiteit (VA), verminderde motivatie (VM) en mentale vermoeidheid (MV). Elk domein bestaat uit vier items die worden getoetst aan een vijf-punts Likertschaal (Lewko et al., 2009). De deelnemers moeten beschrijven hoe ze zich in de afgelopen twee weken hebben gevoeld. De totaalscore ligt tussen 0 en 100 punten: hoe hoger de score, hoe hoger het niveau van vermoeidheid (Lewko et al., 2009; Smets et al., 1995). MVI-20 is een gevalideerd meetinstrument om subjectieve vermoeidheid bij personen met COPD te rapporteren (Smets et al., 1995; Smets et al., 1996). Het minimale klinische relevant verschil (MCID) ligt voor MVI-20 op 14.3 punten (Goligher et al., 2008).

Secundaire uitkomstmaten

EQ-5D-3L

De *3-level EuroQol Five Dimensions Health Questionnaire* (EQ-5D-3L) meet de algemene levenskwaliteit. Deze vragenlijst bestaat uit twee pagina's, een index gedeelte (EQ-5D) en een visuele analoge schaal (EQ-VAS) (Bae et al., 2020). Het beschrijvend gedeelte bestaat uit vijf dimensies: mobiliteit, zelfverzorging, dagdagelijkse activiteit, pijn/discomfort en angst/depressie. Elke dimensie is onderverdeeld in drie levels: geen, enkele en extreme problemen. De gezondheidsstatus wordt gedefinieerd als een vijf-cijferig nummer dat de levels van elk van de vijf dimensies combineert. Op die manier zijn er in totaal 243 gezondheid statussen mogelijk. De afgeleide informatie van de EQ-5D-gezondheidsstatus wordt omgezet in één samenvattend nummer (indexwaarde). Deze indexwaarde reflecteert hoe goed of hoe slecht de gezondheidsstatus van de algemene populatie in een specifieke regio of land is. De indexwaarden kunnen een waarde onder 0 bedragen (gezondheidstoestand met score 0 staat gelijk aan 'dood'; een score onder 0 wijst op een gezondheidstoestand die erger is dan 'de dood') tot 1 (wijst op 'perfecte' gezondheid) (EuroQol, 2018). De EQ-VAS geeft de zelf-gerapporteerde gezondheidstoestand van de gebruiker weer op een verticale VAS. De EQ-VAS is een kwantitatieve maatstaf variërend van 0 ('de slechtst denkbare' gezondheidstoestand) tot 100 punten ('de best denkbare' gezondheidstoestand) (Rabin & de Charro, 2001). EQ-5D-3L is een valide meetinstrument om de algemene levenskwaliteit te bevragen bij COPD-patiënten (Bae et al., 2020). Het MCID voor de indexwaarde is 0.028, voor EQ-VAS bedraagt deze acht punten (Bae et al., 2020).

CAT

De *COPD assessment test* (CAT) evalueert de impact van COPD op de gezondheidsstatus (Jones et al., 2009). De vragenlijst bestaat uit acht items (hoesten, slijm, beklemmend gevoel op de borst, kortademigheid, activiteiten in huis, activiteiten buitenshuis, slaapproblemen en energie). Elk item wordt gescoord op een vijf-puntenschaal. De totaalscore ligt tussen 0 en 40 punten waarbij nul punten overeenkomt met de best mogelijke gezondheidsstatus en hogere scores wijzen op een slechtere gezondheidsstatus. De CAT is een valide en betrouwbaar meetinstrument (Jones et al., 2009; Lim et al., 2019). Het MCID is twee punten (Kon et al., 2014).

HADS

De *Hospital Anxiety and Depression Questionnaire* (HADS) werd gebruikt om angst en depressie te meten. HADS bestaat uit 14 items, zeven items zijn gerelateerd aan angst en zeven items

worden gerelateerd aan depressieve symptomen (Bocéréan & Dupret, 2014). Elk item is gecodeerd van 0 tot 3. Scores voor angst en depressie liggen tussen 0 en 21: hoe hoger de score, hoe erger de klachten. Daarbij werden drempelwaarden opgesteld (Zigmond & Snaith, 1983): een score tussen 0 en 7 wijst op geen symptomen van angst of depressie, een score tussen 8 en 10 wijst op de aanwezigheid van matige symptomen gerelateerd aan angst of depressie en bij een score hoger dan 11 zijn er meerdere symptomen die gelinkt zijn aan angst of depressie significant aanwezig. HADS is een betrouwbaar en valide meetinstrument om angst en depressie weer te geven (Bocéréan & Dupret, 2014). Het MCID voor angst en depressie is respectievelijk 1.32 en 1.4 punten (Puhan et al., 2008).

6MWT

De inspanningscapaciteit werd gemeten met behulp van de zes-minuten-wandeltest (6MWT). Deze werd twee keer, op verschillende dagen, afgenomen waarbij de beste poging werd opgenomen in de studie. De test werd uitgevoerd conform de richtlijnen van de European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) (Holland et al., 2014). De deelnemers moesten in zes minuten een zo groot mogelijke afstand afleggen in een vlakke gang. Hiervoor werd een gang van 30 meter gebruikt. De afgelegde afstand werd geregistreerd in meter. Voor de start van de test werd het zuurstofgehalte, de hartslag, mate van dyspneu en vermoeidheid in de benen (BORG-score) gemeten/bevraagd. Tijdens de test werden gestandaardiseerde instructies en aanmoedigingen gegeven conform ERS/ATS richtlijnen (Holland et al., 2014). De test werd onmiddellijk gepauzeerd zodra het zuurstofgehalte daalde onder 80%. Indien dit zich herstelde tot boven 85% werd de test hervat. Onmiddellijk na het uitvoeren van de test werd opnieuw de BORG-score voor dyspneu en vermoeidheid in de benen bevraagd (Holland et al., 2014). De referentiewaarden voor gezonde oudere proefpersonen, opgesteld door Troosters en collega's, werden gebruikt om de afstand uit te drukken als een percentage van de voorspelde waarde (Troosters et al., 1999). Een score van minder dan 70% van de voorspelde waarde werd gebruikt om patiënten te classificeren met een ‘verminderde inspanningstolerantie’ (Koolen et al., 2019). Een verbetering van 30 meter of meer werd gedefinieerd als MCID (Holland et al., 2014; Singh et al., 2014).

Data-analyse

Van alle parametrische gegevens werden het gemiddelde (M) en de standaarddeviatie (SD) of 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) gerapporteerd. Mediaan en interkwartielafstand (IKA) werden

weergegeven voor de niet-parametrische gegevens en/of voor gegevens die niet voldeden aan de voorwaarden van een ongepaarde t-test. De analyse tussen beide groepen van de basisgegevens en baselinemetingen werd uitgevoerd door een ongepaarde t-test indien de data continu en normaal verdeeld waren. De Shapiro-Wilk onderzocht de normaliteit van de gegevens, deze werd grafisch gecontroleerd door de *normal probability plot*. Gegevens die niet normaal verdeeld waren, werden geanalyseerd met de Mann-Whitney U test. Nominale data werden geanalyseerd met de chikwadraattoets om eventuele verschillen te detecteren in de basisgegevens en in de metingen tussen BA en PL. Indien het verwachte celaantal kleiner dan vijf was, werd Fisher's exact test gebruikt (Laerd Statistics, 2016).

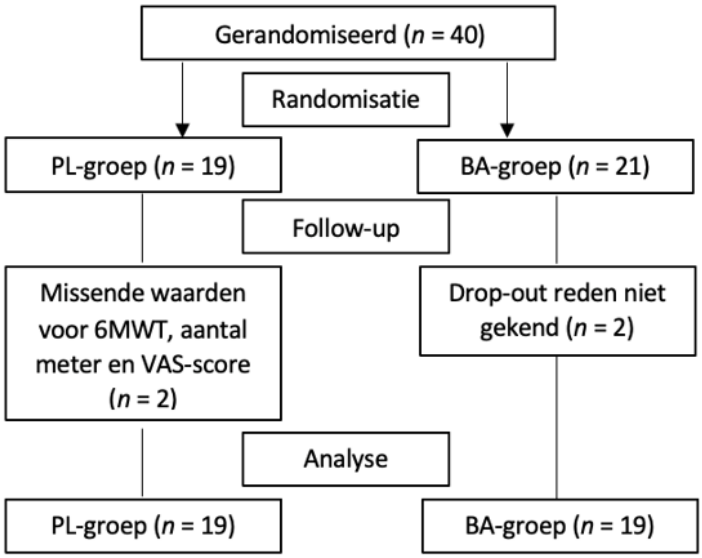
Een *one-way Analysis of covariance* (ANCOVA) werd uitgevoerd om de verschillen tussen de groepen te detecteren post-interventie op vlak van primaire en secundaire uitkomstmaten waarbij de pre-interventiewaarden fungeerden als covariaat (Vickers et al., 2001). Om na te gaan of een ANCOVA het geschikte statistische model was, werden eerst negen assumpties nagegaan (Laerd Statistics, 2017). MVI (totaal, algemene vermoeidheid, fysieke vermoeidheid en motivatie), 6MWT aantal meter, HADS angst, EQ-5D index en EQ-VAS voldeden niet aan die assumpties. Hierop werden, indien mogelijk, transformaties uitgevoerd. De deltascore werd berekend voor EQ-5D index en EQ-VAS omdat transformaties hier niet mogelijk waren. Op deze waarden werd een onafhankelijke t-test uitgevoerd om het gemiddelde van de twee onafhankelijke groepen te berekenen. Voor alle analyses bedroeg het vastgestelde significantieniveau $P < .05$ (tweezijdig). De analyses werden uitgevoerd met behulp van IBM SPSS Statistics 27 (SPSS statistiek software, versie 27 – MAC – Big Sur, Chicago).

Resultaten

In totaal werden 40 deelnemers random verdeeld over twee groepen: BA (n = 21) en PL (n = 19) (Figuur 1). Hiervan voltooiden 38 deelnemers de studie. Voor twee deelnemers in de BA-groep ontbreken de post-interventiewaarden dan ook aangezien zij de studie vroegtijdig verlieten. Van twee deelnemers in de PL-groep ontbreken eveneens de post-interventiewaarden voor het aantal meter in 6MWT en EQ-VAS score. De reden van drop-out of ontbrekende waarden is niet gekend. De overige deelnemers voltooiden het onderzoek (Figuur 1).

Figuur 1

Flow-chart geïncludeerde deelnemers



Noot. n: aantal deelnemers; PL: placebo; BA: beta-alanine; 6MWT: zes-minuten-wandeltest VAS: *visual analoge scale*

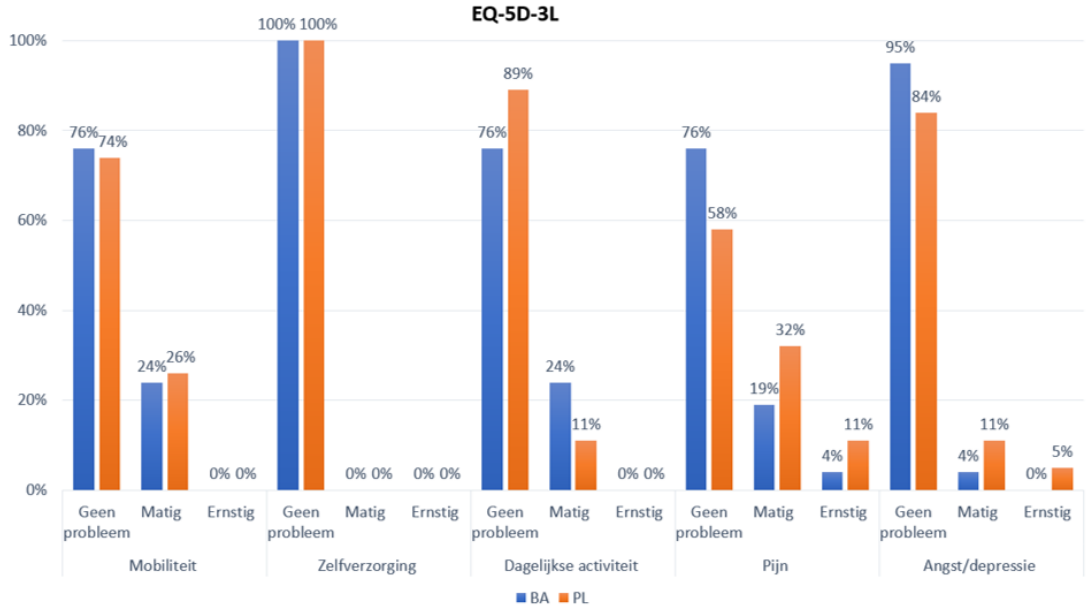
Baselinekarakteristieken deelnemers

Het aantal mannelijke deelnemers was groter dan het aantal vrouwelijke deelnemers (respectievelijk 30 en 10) met een evenredige verdeling in beide groepen BA (76% mannen) en PL (74% mannen). De gemiddelde leeftijd in de BA- en PL-groep bedroeg respectievelijk 65.6 ±5.4 en 65.2 ±6.2 jaar *(P* =.824). De lichaamssamenstelling was niet verschillend voor respectievelijk BA en PL (gewicht: 71.9 ±13.7 kg versus 75.2 ±12.4 kg; *P* =.435 en BMI: 25.2 ±4.4 kg/m^2 versus 26.7±4.9 kg/m^2; *P* =.318). De longfunctie was in beide groepen matig (FEV1, % voorspelde waarde: BA: 55.2 ±17.3 en PL: 55.6 ±10.0; *P* =.929). In de afgelopen 12 maanden werden vijf personen in BA-groep en één persoon in PL-groep gehospitaliseerd omwille van een exacerbatie. De inspanningscapaciteit was niet significant verschillend tussen beide groepen bij aanvang van de studie (6MWT: 80.41% van voorspelde waarde versus, 80.50% van voorspelde; *P* =.820). De totale MVI score toonde geen verschil tussen beide groepen tijdens de baselinemeting: mediaan en IKA bedroegen voor BA en PL respectievelijk 45; [40-58] en 43; [34-51] (*P* =.151). Aansluitend waren de andere onderdelen van MVI niet significant verschillend tussen beide groepen bij de baselinemeting: *P* =.282*; P* =.355; *P* =.079; *P* =.196 en *P* =.978 voor respectievelijk algemene vermoeidheid, fysieke vermoeidheid, mentale vermoeidheid, activiteit en motivatie. Ook de baselinemetingen van EQ-5D waren niet significant verschillend tussen beide groepen. In Tabel 2

zijn de resultaten van de baselinemetingen terug te vinden. De EQ-5D index bedroeg 0.85 ±0.11 en 0.80 ±0.15 voor BA en PL (*P* =.234). Voor EQ-VAS bedroegen mediaan en IKA 70; [69-81] en 80; [70-90] respectievelijk voor BA en PL (*P* =.163). De mediaan en IKA van de totale CAT score voor beide groepen bij baselinemeting voor BA en PL bedroeg 16; [12-19] en 12; [6-17] (*P* =.115). In BA en PL bedroegen mediaan en IKA voor HADS angst respectievelijk 3; [2-5] en 3; [1-6], (*P* =.487) en voor HADS depressie respectievelijk 4; [2-6] en 5; [2-7] (*P* =.176). Tabel 1 geeft de demografische gegevens van de deelnemers weer. *Figuur 2* toont de verdeling van het aantal personen over de verschillende domeinen van EQ-5D.

Figuur 2

Aantal personen[1] (%) per domein voor EQ-5D-3L



Noot. EQ-5D-3L: *EuroQol Five Dimensions Health Questionnaire three levels*; BA: beta-alanine; PL: placebo; [1] gegevens van drop-outs werden opgenomen indien ter beschikking

Primaire uitkomstmaten

Na 12 weken werd er geen significant verschil gevonden voor alle domeinen van de MVI tussen BA en PL: algemene vermoeidheid (BA: 9.02 ±0.56 en PL: 8.72 ±0.56; *P* =.698), fysieke vermoeidheid (BA: 10.25 ±0.63 en PL: 9.70 ±0.63; *P* =.540) en mentale vermoeidheid (BA: 7.27 ±0.58 en PL: 8.53 ±0.58; *P* =.140). Verder toonden ook MVI activiteit en MVI motivatie geen significant verschil (*P* =.502 en *P* =.415) aan. Supplementinname werd bijgevolg niet superieur bevonden op vlak van subjectieve vermoeidheid.

Secundaire uitkomstmaten

De afgelegde afstand bedroeg in de BA-groep voor de 6MWT: 513.57 ±18.82 m, 82.3% van de voorspelde waarde, en in de PL-groep: 492±19.90 m, 78.7% van de voorspelde waarde. Na 12 weken was er voor de inspanningscapaciteit geen verschil zichtbaar tussen beide groepen (*P* =.456). Op EQ-VAS scoorde de BA-groep gemiddeld 2.55 punten lager (95%BI -4.30 tot 8.48; *P* =.510) dan de PL-groep. Op EQ-5D index was er geen verschil tussen beide groepen (95%BI -0.09 tot 0.05; *P* =.610). De totale CAT na 12 weken bedroeg voor BA en PL respectievelijk 13.35 ±1.04 en 13.96 ±1.04 (*P* =.685). In HADS angst was geen verschil zichtbaar na 12 weken (*P* =.235). Dit in tegenstelling tot HADS depressie die significant hoger was, BA: 5.321 ±0.427 en PL: 3.679 ±0.427. Hierbij werd een gemiddeld verschil van 1.642 punten vastgesteld (95% BI 0.402 tot 2.882; *P* <.0005). Het verschil was ook klinisch relevant te noemen, aangezien de MCID voor HADS depressie 1.4 punten bedroeg. BA-supplementinname werd niet superieur bevonden ten aanzien van een PL op vlak van inspanningscapaciteit en levenskwaliteit. In Tabel 3 worden de resultaten door analyse met ANCOVA en de bijhorende *P*-waarden weergegeven. Tabel 4 geeft de resultaten weer voor EQ-5D deltascore met ongepaarde t-test.

Discussie

De huidige studie onderzocht het effect van BA op de subjectieve vermoeidheid bij personen met COPD. De resultaten van deze studie wijzen erop dat 12 weken BA-inname (3.2 g/d) bij personen met COPD niet leidt tot significante verbeteringen op vlak van subjectieve vermoeidheid, inspanningscapaciteit en levenskwaliteit ten opzichte van inname van een placebo.

Het effect van BA werd eerder al onderzocht bij sporters (Derave et al., 2010; Blanquaert et al., 2015) en personen met MS (Keytsman et al., 2018), maar nog niet bij personen met COPD. Voor zover onze kennis rijkt, is deze studie de eerste die dit heeft onderzocht. De sterkte van deze studie is een dubbel geblindeerd gerandomiseerd onderzoek met zowel een interventie- als een placebogroep. Ook de homogeniteit tussen beide groepen draagt hieraan bij. Enkele opmerkingen omtrent de gevonden resultaten moeten aangehaald worden. Het bekomen resultaat dat BA op vlak van subjectieve vermoeidheid niet superieur bevonden werd, kan te wijten zijn aan het feit dat participanten bij de start van de studie geen directe last hadden van subjectieve vermoeidheid (MVI-score, Tabel 2). Echter ligt de symptoomlast (totale CAT score) in het begin bij beide groepen vrij hoog, mediaan en IKA BA: 16; [12-19] en PL: 12; [6-17]. De hoge score kan te verklaren zijn doordat de totale CAT score niet enkel vermoeidheid bekijkt, maar ook

andere aspecten die betrekking hebben op het dagelijkse leven, bevraagt. Verder rapporteerde de BA-groep wel een significant en klinisch relevant verschil op vlak van symptomen van depressie in vergelijking met PL-groep (1.642 punten; *P* <.0005). Hierbij kan vraag 8 van HADS depressie 'Ik voel me de laatste tijd alsof alles moeizamer gaat' een predictor of *confounding* factor zijn voor vermoeidheid.

Na 12 weken BA-suppletie was er geen verschil zichtbaar tussen beide groepen wat betreft het aantal meter in 6MWT (*P* =.456). De bevinding van onze studie komt niet overeen met de conclusie die in eerdere studies werd gemaakt, namelijk dat de inname van een voldoende hoge dosis BA zorgt voor een vertraging in het optreden van spiervermoeidheid (Dutka et al., 2012; Smith et al., 2012). Het niet bekomen van een verschil tussen beide groepen kan mogelijk worden verklaard door de lage END-BORG voor vermoeidheid bij baseline, waarbij de mediaan en de IKA 3; [1-3] bedroegen. Deze lage score impliceert dat de 6MWT geen maximale inspanning was. De optimale werking van BA in de vertraging van spiervermoeidheid gebeurt bij een maximale inspanning waarbij lactaat in hoge concentraties wordt geproduceerd (Dutka et al., 2012; Smith et al., 2012).

In deze studie werd de aanwezigheid van systemische inflammatie niet nagegaan. Dit had via een bloedanalyse bepaald kunnen worden waarbij inflammatoire markers in het bloed terug te vinden zijn (Eagan et al., 2010). Systemische inflammatie kan leiden tot katabole processen in de spier waardoor uiteindelijk spierdysfunctie optreedt. Naast systemische inflammatie verergert OS de spierdegeneratie door het creëren van hypoxie in de cellen en door inhibitie van het sarcoplasmatisch reticulum (SR), de natrium-kaliumpomp, de mysosine ATPase en de mitochondrische respiratie. In het SR bevindt zich calcium (Ca), dat een rol speelt bij de vorming van *cross-bridges* in de spiervezels waardoor er spiercontracties ontstaan (Kuo et al., 2015). Om te reageren op Ca hebben de spiervezels een bepaalde Ca-sensitiviteit. Die wordt onder andere gereguleerd door carnosine (Blancquaert et al., 2015; Dutka et al., 2012). Door een verminderde carnosineconcentratie kan de Ca-sensitiviteit van de spiervezels afnemen, waardoor spiercontracties minder krachtig worden (Nogueira et al., 2018). Het verlies van spiermassa, spiervezels en een verminderde Ca-sensitiviteit zorgt voor een mindere contractiele kracht enerzijds en *muscle waisting* anderzijds (Hsieh et al., 2015; Nogueira et al., 2018). *Mucle waisting* is groter in GOLD III en IV (Hsieh et al., 2015). Door inclusie van alle GOLD criteria wordt er echter

geen onderscheid gemaakt tussen personen met milde symptomen bij dewelke *muscle waisting* nog niet uitgesproken aanwezig is.

De orale inname van BA kan de carnosineconcentratie in de spieren met 60 tot 80 procent doen toenemen bij gezonde personen zonder het volgen van oefentherapie (de Favero et al., 2012). In deze studie valt niet te achterhalen of de suppletie met BA wel degelijk aanslaat (i.e. responders en non-responders) en dus zorgt voor een toename van de carnosineconcentratie in het lichaam. Om dit non-invasief te kunnen bepalen, zou een *Proton Magnetic Resonance Spectroscopy* (1H-MRS) scan kunnen worden genomen (da Eira Silva et al., 2020). De controle op therapietrouwheid, van inname BA of PL, wordt ook aanzien als een beperking van deze studie. Dit werd enkel gecontroleerd aan de hand van een dagboek. Deelnemers kunnen in staat zijn om zich niet correct te verantwoorden over het al dan niet innemen van het supplement. Voor deze dataset waren geen gegevens beschikbaar omtrent therapietrouwheid, volgens van ongepubliceerde data bedroeg deze >95%.

Een laatste beperking van deze studie heeft betrekking op de statistiek. Een kleine sample (*n* = 40) kan het vermogen om significante resultaten te detecteren verminderen. Verder werd de analyse uitgevoerd op een secundaire dataset, deze was niet gepowered op vermoeidheid. Hierbij zou een posthoc poweranalyse uitgevoerd kunnen worden om *power* en *effectsize* voor vermoeidheid te kunnen achterhalen.

Verder onderzoek naar het effect van BA in combinatie met longrevalidatie is aangeraden. De evaluatie van de carnosineconcentratie met een 1H-MRS scan en een bloedanalyse om de aanwezigheid van systemische inflammatie te beoordelen, zouden interessant zijn bij verdere onderzoeken. Aansluitend zijn ook een grotere sample, inclusiecriteria die zich richten op patiënten in GOLD-stadia III of IV en dus reeds symptomen van subjectieve vermoeidheid vertonen, aangewezen.

Conclusie

BA-suppletie heeft geen additioneel effect op vlak van vermoeidheid, inspanningscapaciteit of levenskwaliteit bij personen met COPD. Wat suggereert dat deze modaliteit op zich geen additioneel effect heeft op deze factoren ten opzichte van inname van een placebo.

Referentielijst

Al-shair, K., Kolsum, U., Dockry, R., Morris, J., Singh, D., & Vestbo, J. (2011). Biomarkers of systemic inflammation and depression and fatigue in moderate clinically stable COPD. *Respir Res, 12*, 3. doi:10.1186/1465-9921-12-3

Bae, E., Choi, S. E., Lee, H., Shin, G., & Kang, D. (2020). Validity of EQ-5D utility index and minimal clinically important difference estimation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med, 20*(1), 73. doi:10.1186/s12890-020-1116-z

Baghai-Ravary, R., Quint, J. K., Goldring, J. J., Hurst, J. R., Donaldson, G. C., & Wedzicha, J. A. (2009). Determinants and impact of fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med, 103*(2), 216-223. doi:10.1016/j.rmed.2008.09.022

Barnes, P. J. (2016). Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol, 138*(1), 16-27. doi:10.1016/j.jaci.2016.05.011

Bex, T., Chung, W., Baguet, A., Stegen, S., Stautemas, J., Achten, E., & Derave, W. (2014). Muscle carnosine loading by beta-alanine supplementation is more pronounced in trained vs. untrained muscles. *J Appl Physiol (1985), 116*(2), 204-209. doi:10.1152/japplphysiol.01033.2013

Blancquaert, L., Everaert, I., & Derave, W. (2015). Beta-alanine supplementation, muscle carnosine and exercise performance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 18*(1), 63-70. doi:10.1097/mco.0000000000000127

Blinderman, C. D., Homel, P., Billings, J. A., Tennstedt, S., & Portenoy, R. K. (2009). Symptom distress and quality of life in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *J Pain Symptom Manage, 38*(1), 115-123. doi:10.1016/j.jpainsymman.2008.07.006

Bocéréan, C., & Dupret, E. (2014). A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a large sample of French employees. *BMC Psychiatry, 14*(1), 354. doi:10.1186/s12888-014-0354-0

Boldyrev, A. A., Aldini, G., & Derave, W. (2013). Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol Rev, 93*(4), 1803-1845. doi:10.1152/physrev.00039.2012

Boukhenouna, S., Wilson, M. A., Bahmed, K., & Kosmider, B. (2018). Reactive Oxygen Species in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Oxid Med Cell Longev, 2018*, 5730395. doi:10.1155/2018/5730395

Calvert, L. D., Steiner, M. C., Morgan, M. D., & Singh, S. J. (2010). Plasma ammonia response to incremental cycling and walking tests in COPD. *Respir Med, 104*(5), 675-681. doi:10.1016/j.rmed.2009.11.012

Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. The New England Journal of Medicine. 2009;360(23):2445–2454.

Derave, W., Everaert, I., Beeckman, S., & Baguet, A. (2010). Muscle carnosine metabolism and beta-alanine supplementation in relation to exercise and training. *Sports Med, 40*(3), 247-263. doi:10.2165/11530310-000000000-00000

De Brandt J, et al. (2019). Late Breaking Abstract - Muscle carnosine in patients with COPD in comparison to age- and gender matched healthy controls: a cross-sectional study. Eur Respir J 2019;54:PA1203.

Domej, W., Oettl, K., & Renner, W. (2014). Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 9*, 1207-1224. doi:10.2147/copd.S51226

Dutka, T. L., Lamboley, C. R., McKenna, M. J., Murphy, R. M., & Lamb, G. D. (2012). Effects of carnosine on contractile apparatus Ca(2)(+) sensitivity and sarcoplasmic reticulum Ca(2)(+)

release in human skeletal muscle fibers. *J Appl Physiol (1985), 112*(5), 728-736. doi:10.1152/japplphysiol.01331.2011

Ebadi, Z., Goërtz, Y. M. J., Van Herck, M., Janssen, D. J. A., Spruit, M. A., Burtin, C., . . . Peters, J. B. (2021). The prevalence and related factors of fatigue in patients with COPD: a systematic review. *Eur Respir Rev, 30*(160). doi:10.1183/16000617.0298-2020

Eagan, T., Ueland, T., Wagner, P., Hardie, J., Mollnes, T., Damås, K., … Bakke, S., (2010). Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort Study European Respiratory Journal 2010 35: 540 548; DOI: 10.1183/09031936.00088209

da Eira Silva, V., Painelli, V. S., Shinjo, S. K., Ribeiro Pereira, W., Cilli, E. M., Sale, C., Gualano, B., Otaduy, M. C., & Artioli, G. G. (2020). Magnetic Resonance Spectroscopy as a Non-invasive Method to Quantify Muscle Carnosine in Humans: a Comprehensive Validity Assessment. Scientific reports, 10(1), 4908. https://doi.org/10.1038/s41598-020-61587-x

EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide, 2018. Available from: https://euroqol.org/publications/user-guides.

del Favero, S., Roschel, H., Solis, M. Y., Hayashi, A. P., Artioli, G. G., Otaduy, M. C., . . . Gualano, B. (2012). Beta-alanine (Carnosyn™) supplementation in elderly subjects (60-80 years): effects on muscle carnosine content and physical capacity. *Amino Acids, 43*(1), 49-56. doi:10.1007/s00726-011-1190-x

Fishman A, Elias J, Fishman J, Grippi M, Senior R & Pack A. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 2008 4-th edition. McGraw-Hill Professional

Goertz, Y. M. J., Looijmans, M., Prins, J. B., Janssen, D. J. A., Thong, M. S. Y., Peters, J. B., . . . Spruit, M. A. (2018). Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of the Dutch multicentre, longitudinal, observational FAntasTIGUE study. *BMJ Open, 8*(4), e021745. doi:10.1136/bmjopen-2018-021745

Goërtz, Y. M. J., Spruit, M. A., Van 't Hul, A. J., Peters, J. B., Van Herck, M., Nakken, N., . . . Vercoulen, J. H. (2019). Fatigue is highly prevalent in patients with COPD and correlates poorly with the degree of airflow limitation. *Therapeutic advances in respiratory disease, 13*, 1753466619878128-1753466619878128. doi:10.1177/1753466619878128

Goligher, E. C., Pouchot, J., Brant, R., Kherani, R. B., Avina-Zubieta, J. A., Lacaille, D., . . . Liang, M. H. (2008). Minimal clinically important difference for 7 measures of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol, 35*(4), 635-642. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322987

Halpin, D. M. G., Criner, G. J., Papi, A., Singh, D., Anzueto, A., Martinez, F. J., . . . Committee, G. S. (2020). Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 & COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. doi:10.1164/rccm.202009-3533SO

Holland, A. E., Spruit, M. A., Troosters, T., Puhan, M. A., Pepin, V., Saey, D., . . . Singh, S. J. (2014). An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J, 44*(6), 1428-1446. doi:10.1183/09031936.00150314

Hsieh, M. J., Yang, T. M., & Tsai, Y. H. (2016). Nutritional supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc, 115*(8), 595-601. doi:10.1016/j.jfma.2015.10.008

Jones, P. W., Harding, G., Berry, P., Wiklund, I., Chen, W. H., & Kline Leidy, N. (2009). Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J, 34*(3), 648-654. doi:10.1183/09031936.00102509

Keytsman, C., Blancquaert, L., Wens, I., Missine, M., Noten, P. V., Vandenabeele, F., . . . Eijnde, B. O. (2018). Muscle carnosine in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord, 21*, 24-29. doi:10.1016/j.msard.2018.02.013

Kon, S. S., Canavan, J. L., Jones, S. E., Nolan, C. M., Clark, A. L., Dickson, M. J., . . . Man, W. D. (2014). Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med, 2*(3), 195-203. doi:10.1016/S2213-2600(14)70001-3

Koolen, E. H., van Hees, H. W., van Lummel, R. C., Dekhuijzen, R., Djamin, R. S., Spruit, M. A., & van 't Hul, A. J. (2019). "Can do" versus "do do": A Novel Concept to Better Understand Physical Functioning in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Med, 8*(3). doi:10.3390/jcm8030340

Kuo, I. Y., & Ehrlich, B. E. (2015). Signaling in muscle contraction. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 7(2), a006023. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006023

Laerd Statistics (2016). Chi-square test for association using SPSS Statistics. Statistical tutorials and software guides. Retrieved from https://statistics.laerd.com/

Laerd Statistics (2017). One-way ANCOVA using SPSS Statistics. Statistical tutorials and software guides. Retrieved from https://statistics.laerd.com/

Lewko, A., Bidgood, P. L., & Garrod, R. (2009). Evaluation of psychological and physiological predictors of fatigue in patients with COPD. *BMC Pulm Med, 9*, 47. doi:10.1186/1471-2466-9-47

Lim, J., Choi, S. E., Bae, E., Kang, D., Lim, E. A., & Shin, G. S. (2019). Mapping analysis to estimate EQ-5D utility values using the COPD assessment test in Korea. *Health Qual Life Outcomes, 17*(1), 97. doi:10.1186/s12955-019-1148-3

Lopez-Campos, J. L., Soler-Cataluna, J. J., & Miravitlles, M. (2020). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2019 Report: Future Challenges. *Arch Bronconeumol, 56*(2), 65-67. doi:10.1016/j.arbres.2019.06.001

Luk, E. K., Khan, F., & Irving, L. (2015). Maintaining Gains Following Pulmonary Rehabilitation. *Lung, 193*(5), 709-715. doi:10.1007/s00408-015-9751-5

Mannion, A. F., Jakeman, P. M., Dunnett, M., Harris, R. C., & Willan, P. L. (1992). Carnosine and anserine concentrations in the quadriceps femoris muscle of healthy humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 64*(1), 47-50. doi:10.1007/BF00376439

Matura, L. A., Malone, S., Jaime-Lara, R., & Riegel, B. (2018). A Systematic Review of Biological Mechanisms of Fatigue in Chronic Illness. *Biol Res Nurs, 20*(4), 410-421. doi:10.1177/1099800418764326

McCarthy, B., Casey, D., Devane, D., Murphy, K., Murphy, E., & Lacasse, Y. (2015). Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD003793. doi:10.1002/14651858.CD003793.pub3

McDonald, M. (2015). Chronic obstructive pulmonary disease: extrapulmonary manifestations, pulmonary rehabilitation programs and the role of nutritional biomarkers on patient outcomes. Australian Medical Student Journal 2015

Mkacher, W., Mekki, M., Chaieb, F., Tabka, Z., & Trabelsi, Y. (2015). Balance Training in Pulmonary Rehabilitation EFFECTS ON PSYCHOSOCIAL OUTCOMES. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention, 35*(4), 278-285. doi:10.1097/hcr.0000000000000122

Moermans C, Heinen V, Nguyen M, Henket M, Sele J, Manise M, et al. Local and systemic cellular inflammation and cytokine release in chronic obstructive pulmonary disease. Cytokine. 2011;56(2):298–304.

Morello, A., Cavallazzi, R., Peyrani, P., ; Wiemken, T., Furmanek, S., . . . Fernandez-Botran, R., (2017) "Lung Cytokines and Systemic Inflammation in Patients with COPD," The University of Louisville Journal of Respiratory Infections: Vol. 1 : Iss. 4 , Article 4. DOI: 10.18297/jri/vol1/iss4/4

Nogueira, L., Trisko, B.M., Lima-Rosa, F.L., Jackson, J., Lund-Palau, H., Yamaguchi, M. and Breen, E.C. (2018), Cigarette smoke directly impairs skeletal muscle function through capillary regression and altered myofibre calcium kinetics in mice. *J Physiol*, 596: 2901-2916. https://doi.org/10.1113/JP275888

Oudijk, E. J., Lammers, J. W., & Koenderman, L. (2003). Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. The European respiratory journal. Supplement, 46, 5s–13s. https://doi.org/10.1183/09031936.03.00004603a

Peters, J. B., Boer, L. M., Molema, J., Heijdra, Y. F., Prins, J. B., & Vercoulen, J. H. (2017). Integral Health Status-Based Cluster Analysis in Moderate-Severe COPD Patients Identifies Three Clinical Phenotypes: Relevant for Treatment As Usual and Pulmonary Rehabilitation. *Int J Behav Med, 24*(4), 571-583. doi:10.1007/s12529-016-9622-3

Peters, J. B., Heijdra, Y. F., Daudey, L., Boer, L. M., Molema, J., Dekhuijzen, P. N., . . . Vercoulen, J. H. (2011). Course of normal and abnormal fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease, and its relationship with domains of health status. *Patient Educ Couns, 85*(2), 281-285. doi:10.1016/j.pec.2010.08.021

Pryor, W. A., & Stone, K. (1993). Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxynitrate, and peroxynitrite. *Ann N Y Acad Sci, 686*, 12-27; discussion 27-18. doi:10.1111/j.1749-6632.1993.tb39148.x

Puhan, M. A., Frey, M., Büchi, S., & Schünemann, H. J. (2008). The minimal important difference of the hospital anxiety and depression scale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health and quality of life outcomes, 6*, 46-46. doi:10.1186/1477-7525-6-46

Rabin, R., & de Charro, F. (2001). EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med, 33*(5), 337-343. doi:10.3109/07853890109002087

Singh, S. J., Puhan, M. A., Andrianopoulos, V., Hernandes, N. A., Mitchell, K. E., Hill, C. J., . . . Holland, A. E. (2014). An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J, 44*(6), 1447-1478. doi:10.1183/09031936.00150414

Smets, E. M., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J. C. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res, 39*(3), 315-325. doi:10.1016/0022-3999(94)00125-o

Smets, E. M., Garssen, B., Cull, A., & de Haes, J. C. (1996). Application of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) in cancer patients receiving radiotherapy. *Br J Cancer, 73*(2), 241-245. doi:10.1038/bjc.1996.42

Smith, A. E., Stout, J. R., Kendall, K. L., Fukuda, D. H., & Cramer, J. T. (2012). Exercise-induced oxidative stress: the effects of β-alanine supplementation in women. *Amino acids*, *43*(1), 77–90. https://doi.org/10.1007/s00726-011-1158-x

Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C., ZuWallack, R., Nici, L., Rochester, C., . . . Rehabilitation, A. E. T. F. o. P. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med, 188*(8), e13-64. doi:10.1164/rccm.201309-1634ST

Spruit, M. A., Vercoulen, J. H., Sprangers, M. A. G., & Wouters, E. F. M. (2017). Fatigue in COPD: an important yet ignored symptom. *Lancet Respir Med, 5*(7), 542-544. doi:10.1016/s2213-2600(17)30158-3

Spruit, M. A., Vercoulen, J. H., Sprangers, M. A. G., Wouters, E. F. M., & consortium, F. A. (2017). Fatigue in COPD: an important yet ignored symptom. *Lancet Respir Med, 5*(7), 542-544. doi:10.1016/S2213-2600(17)30158-3

Stanojkovic, I., Kotur-Stevuljevic, J., Milenkovic, B., Spasic, S., Vujic, T., Stefanovic, A., . . . Ivanisevic, J. (2011). Pulmonary function, oxidative stress and inflammatory markers in severe COPD exacerbation. *Respir Med, 105 Suppl 1*, S31-37. doi:10.1016/s0954-6111(11)70008-7

Troosters, T., Gosselink, R., & Decramer, M. (1999). Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J, 14*(2), 270-274. doi:10.1034/j.1399-3003.1999.14b06.x

Vickers, A., Altman, D. Analysing controlled trials with baseline and follow ip measurements. BMJ, 2001. 323: p. 1123–4.

Vogelmeier, C., Agusti, A., Anzueto, A., Barnes, P., Bournebeau, J., Criner, ... Wedzicha, J. (2020). *Global initiative for chronic obstructive lung disease* Retrieved from

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand, 67*(6), 361-370. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

Bijlagen

Tabel 1
Demografische gegevens

Karakteristieken	Totale groep (*n* = 40)	BA-groep (*n* = 21)	PL-groep (*n* = 19)	Verschil tussen groepen *p*-waarde
Geslacht, *n* (%)				1.00
Man	0.66	0.76	0.74	
Leeftijd, jaar	65.4 ±5.7	65.6 ±5.4	65.2 ±6.2	.824
Gewicht, kg	73.5 ±13.0	71.9 ±13.7	75.2 ±12.4	.435
Lichaamslengte, cm	168.4 ±6.9	168.8 ±7.2	168.0 ±6.6	.741
Roker, *n* (%)				.550
Gestopt	0.58	0.52	0.63	
Ja	0.40	0.43	0.37	
Nee	0.25	0.5	0	
Hospitalisatie laatste 12m, ja, *n* (%)	0.15	0.24	0.5	.500
BMI, kg/m^2	25.9 ±4.7	25.2 ±4.4	26.7±4.9	.318
FEV1, L	1.6 ±0.9	1.6 ±0.6	1.6 ±0.4	.993
FEV1, % voorspelde waarde	55.4 ±14.1	55.2 ±17.3	55.6 ±10.0	.929

Noot. Data wordt weergegeven als gemiddelde en standaarddeviatie (±SD); BA: beta-alanine; PL: placebo; *n*: aantal deelnemers; BMI: *body mass index*; FEV1: *forced expiratory volume in 1 second.* Baselineverschillen werden geanalyseerd met de ongepaarde t-test (continue data) en de chikwadraattest (nominale data).

Tabel 2
Gegevens van basismetingen voor inspanningscapaciteit, vermoeidheid en levenskwaliteit

Metingen	Totale groep (*n* = 40)	BA-groep (*n* = 21)	PL-groep (*n* = 19)	*p*-waarde
Inspanningscapaciteit				
6MWT, m	494 [432-567]	507 [433-573]	486 [431-566]	.820
6MWT, END-BORG, F	3 [2-3]	3 [1-3]	3 [1-3]	.971
Vermoeidheid				
MVI algemene vermoeidheid	9 [7-11]	10 [8-13]	9 [5-11]	.282
MVI fysieke vermoeidheid	10 [7-13]	11 [8-13]	9 [7-13]	.355
MVI mentale vermoeidheid	7 [4-11]	8 [4-11]	5 [4-9]	.079
MVI activiteit	9.5 [8-12]	10 [8-13]	9 [7-11]	.196
MVI motivatie	9 [7-12]	9 [8-11]	9 [6-12]	.978
MVI totaal	44 [38-57]	45 [40 -58]	43 [34-51]	.151
Levenskwaliteit				
EQ-5D index	0.84 [0.81-0.95]	0.85 [0.82-0.95]	0.82 [0.72-0.95]	.234
EQ-VAS	75 [69-85]	70 [69-81]	80 [70-90]	.163
CAT totaal	15 [9-19]	16 [12-19]	12[6-17]	.115
HADS angst	3 [2-5]	3 [2-4.5]	3 [1-6]	.487
HADS depressie	4 [2-6]	4 [2-5.5]	5 [2-7]	.176

Noot. Waarden zijn mediaan met IKA; BA: beta-alanine; PL: placebo; IKA: interkwartielafstand; *n*: aantal deelnemers; 6MWT: zes-minuten-wandeltest; m: meter; END-BORG, F: BORG-eindscore, vermoeidheid; EQ-5D: *EuroQol Five Dimensions Health Questionnaire*; CAT: *COPD assessment test;* HADS*: Hospital Anxiety and Depression Scal;* MVI*:* Multidimensionale vermoeidheidsindex*.* Baselineverschillen werden geanalyseerd met de ongepaarde t-test (parametrische gegevens) en de Mann-Whitney U test (niet-parametrische gegevens).

Tabel 3

Primaire en secundaire uitkomstmaten van post-interventiewaarden geanalyseerd met ANCOCA door toevoeging pre-interventiewaarden als covariaat

			Niet-aangepast		Aangepast				
Metingen		*n*	M	SD	M	SE	F (df) =	p-waarde	Gedeeltelijke η^2
					Inspanningscapaciteit				
6MWT, meter[1]	PL	19	494.94	95.76	492	19.90	(1,33) = 0.569	.456	0.017
	BA	19	511.74	82.50	513.57	18.82			
					Vermoeidheid				
MVI algemene	PL	19	8.47	3.45	8.72	0.56	(1,35) = 0.153	.698	0.004
vermoeidheid[2]	BA	19	9.26	3.31	9.02	0.56			
MVI fysieke	PL	19	9.58	4.21	9.70	0.63	(1,35) = 0.383	.540	0.011
vermoeidheid[2]	BA	19	10.37	3.39	10.25	0.63			
MVI mentale	PL	19	7.84	5.09	8.53	0.58	(1,35) = 2.286	.140	0.061
vermoeidheid	BA	19	7.95	3.34	7.27	0.58			
MVI activiteit	PL	19	0.12	0.06	0.11	0.01	(1,35) = 0.459	.502	0.013
	BA	19	0.12	0.05	0.12	0.01			
MVI motivatie[2]	PL	19	9.21	4.02	9.08	0.64	(1,35) = 0.679	.415	0.019
	BA	19	9.68	3.71	9.82	0.64			
MVI totaal[2]	PL	19	7182.53	5334.66	7716.87	94.13	(1,35) = 0.068	.795	0.002
	BA	19	8216.32	4147.18	7681.97	94.13			
					Levenskwaliteit				
CAT totaal	PL	19	12.89	6.82	13.96	1.04	(1,35) = 0.167	.685	0.005
	BA	19	14.42	6.83	13.35	1.04			
HADS angst[2]	PL	19	3.74	4.04	3.32	0.52	(1,35) = 1.459	.235	0.040
	BA	19	3.79	3.14	4.21	0.52			
HADS depressie	PL	19	4.11	2.75	3.68	0.43	(1,35) = 7.229	.011*	0.171
	BA	19	4.89	2.64	5.32	0.43			

Noot. ANCOVA*: Analysis of covariance n:* aantal deelnemers; M: gemiddelde; SD: standaarddeviatie; SE: standaard error; PL: placebo; BA: beta-alanine; 6MWT: zes-minuten-wandeltest; m: meter; EQ5D: *EuroQol Five Dimensions Health Questionnaire*; CAT: *COPD assessment test;* HAD*S: Hospital Anxiety and Depression Scale;* MVI: Multidimensionale vermoeidheidsindex.
[1]: inverse transformatie, [2]: kwadraattransformatie en *: significant *P* <.05.

Tabel 4
Delta score en ongepaarde t-test voor EQ-5D

	Scores (M en SD)		Verschil tussen gemiddelden (95% BI)	p-waarde
	BA-groep (*n* = 21)	PL-groep (*n* = 19)		
		EQ5D-VAS		
Basismeting	72.33 ±14.02	77.79 ±10.30	5.46[1]	
Follow-up	75.56 ±10.27	78.47 ±11.96	2.91 (-10.38 tot 4.55)	.43
Deltascore	3.23 ±3.75	0.68 ±1.66	2.55 (-4.30 tot 8.48)	.51
		EQ5D-index		
Basismeting	0.85 ±0.11	0.80 ± 0.15	0.05[1]	
Follow-up	0.84 ±0.10	0.81 ± 0.14	0.03 (-0.06 tot 0.10)	.58
Deltascore	0.01 ±0.01	0.01 ±0.01	0 (-0.09 tot 0.05)	.61

Noot. n: aantal deelnemers; M: gemiddelde; SD: standaarddeviatie; PL: placebogroep; BA: beta-alanine groep; BI: betrouwbaarheidsinterval; EQ5D: *EuroQol Five Dimensions Health Questionnaire.* De deltascore werd berekend en een onafhankelijke t-test uitgevoerd. [1]p-waarden overbodig bij basismeting volgens Vickers en collega's, 2001.

UHASSELT
KNOWLEDGE IN ACTION

Inschrijvingsformulier verdediging masterproef academiejaar 2020-2021,
Registration form jury Master's thesis academic year 2020-2021,

GEGEVENS STUDENT - *INFORMATION STUDENT*

Faculteit/School: **Faculteit Revalidatiewetenschappen**
Faculty/School: ***Rehabilitation Sciences***

Stamnummer + naam: **1643426 Toppets Hannah**
Student number + name

Opleiding/*Programme*: **2 ma revalid. & kine musc.**

INSTRUCTIES - *INSTRUCTIONS*

Neem onderstaande informatie grondig door.

Print dit document en vul het aan met DRUKLETTERS.

In tijden van van online onderwijs door COVID-19 verstuur je het document (scan of leesbare foto) ingevuld via mail naar je promotor. Je promotor bezorgt het aan de juiste dienst voor verdere afhandeling.

Vul luik A aan. Bezorg het formulier aan je promotoren voor de aanvullingen in luik B. Zorg dat het formulier ondertekend en gedateerd wordt door jezelf en je promotoren in luik D en dien het in bij de juiste dienst volgens de afspraken in jouw opleiding.
Zonder dit inschrijvingsformulier krijg je geen toegang tot upload/verdediging van je masterproef.

Please read the information below carefully.

Print this document and complete it by hand writing, using CAPITAL LETTERS.

In times of COVID-19 and during the online courses you send the document (scan or readable photo) by email to your supervisor. Your supervisor delivers the document to the appropriate department.

Fill out part A. Send the form to your supervisors for the additions in part B. Make sure that the form is signed and dated by yourself and your supervisors in part D and submit it to the appropriate department in accordance with the agreements in your study programme.
Without this registration form, you will not have access to the upload/defense of your master's thesis.

LUIK A - VERPLICHT - IN TE VULLEN DOOR DE STUDENT
PART A - MANDATORY - TO BE FILLED OUT BY THE STUDENT

Titel van Masterproef/*Title of Master's thesis:* EFFECT VAN HET VOEDINGSSUPPLEMENT BA OP DE SUBJECTIEVE VERMOEIDHEID BIJ PERSONEN MET COPD

● behouden - *keep*

O wijzigen - *change to*:

/:

O behouden - *keep*

O wijzigen - *change to*:

In geval van samenwerking tussen studenten, naam van de medestudent(en)/*In case of group work, name of fellow student(s)*: FIEN VAN EYNDE

● behouden - *keep*

O wijzigen - *change to:*

LUIK B - VERPLICHT - IN TE VULLEN DOOR DE PROMOTOR(EN)
PART B - MANDATORY - TO BE FILLED OUT BY THE SUPERVISOR(S)

Wijziging gegevens masterproef in luik A/*Change information Master's thesis in part A:*

O goedgekeurd - *approved*

O goedgekeurd mits wijziging van - *approved if modification of:*

Scriptie/*Thesis.*

O openbaar (beschikbaar in de document server van de universiteit)- *public (available in document server of university)*

O vertrouwelijk (niet beschikbaar in de document server van de universiteit) - *confidential (not available in document server of university)*

Juryverdediging/*Jury Defense:*

De promotor(en) geeft (geven) de student(en) het niet-bindend advies om de bovenvermelde masterproef in de bovenvermelde periode/*The supervisor(s) give(s) the student(s) the non-binding advice:*

O te verdedigen/*to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time*

O de verdediging is openbaar/*in public*

O de verdediging is niet openbaar/*not in public*

O niet te verdedigen/*not to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time*

LUIK C - OPTIONEEL - IN TE VULLEN DOOR STUDENT, alleen als hij luik B wil overrulen
PART C - OPTIONAL - TO BE FILLED OUT BY THE STUDENT, only if he wants to overrule part B

In tegenstelling tot het niet-bindend advies van de promotor(en) wenst de student de bovenvermelde masterproef in de bovenvermelde periode/*In contrast to the non-binding advice put forward by the supervisor(s), the student wishes*

O niet te verdedigen/*not to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time*

O te verdedigen/*to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time*

LUIK D - VERPLICHT - IN TE VULLEN DOOR DE STUDENT EN DE PROMOTOR(EN)
PART D - MANDATORY - TO BE FILLED OUT BY THE STUDENT AND THE SUPERVISOR(S)

Datum en handtekening student(en)
Date and signature student(s)

24/05/2021

Hannah Coppens

24/05/2021

Datum en handtekening promotor(en)
Date and signature supervisor(s)

31/05/2021

Inschrijvingsformulier verdediging masterproef academiejaar 2020-2021,
Registration form jury Master's thesis academic year 2020-2021,

GEGEVENS STUDENT - *INFORMATION STUDENT*

Faculteit/School: **Faculteit Revalidatiewetenschappen**
Faculty/School: ***Rehabilitation Sciences***

Stamnummer + naam: **1642943 Van Eynde Fien**
Student number + name

Opleiding/*Programme*: **2 ma revalid. & kine musc.**

INSTRUCTIES - *INSTRUCTIONS*

Neem onderstaande informatie grondig door.

Print dit document en vul het aan met DRUKLETTERS.

In tijden van van online onderwijs door COVID-19 verstuur je het document (scan of leesbare foto) ingevuld via mail naar je promotor. Je promotor bezorgt het aan de juiste dienst voor verdere afhandeling.

Vul luik A aan. Bezorg het formulier aan je promotoren voor de aanvullingen in luik B. Zorg dat het formulier ondertekend en gedateerd wordt door jezelf en je promotoren in luik D en dien het in bij de juiste dienst volgens de afspraken in jouw opleiding.
Zonder dit inschrijvingsformulier krijg je geen toegang tot upload/verdediging van je masterproef.

Please read the information below carefully.

Print this document and complete it by hand writing, using CAPITAL LETTERS.

In times of COVID-19 and during the online courses you send the document (scan or readable photo) by email to your supervisor. Your supervisor delivers the document to the appropriate department.

Fill out part A. Send the form to your supervisors for the additions in part B. Make sure that the form is signed and dated by yourself and your supervisors in part D and submit it to the appropriate department in accordance with the agreements in your study programme.
Without this registration form, you will not have access to the upload/defense of your master's thesis.

LUIK A - VERPLICHT - IN TE VULLEN DOOR DE STUDENT
PART A - MANDATORY - TO BE FILLED OUT BY THE STUDENT

Titel van Masterproef/*Title of Master's thesis:* EFFECT VAN HET VOEDINGSSUPPLEMENT BA OP DE SUBJECTIEVE VERMOEIDHEID BIJ PERSONEN MET COPD

☒ behouden - *keep*

O wijzigen - *change to*:

/:

O behouden - *keep*

O wijzigen - *change to*:

In geval van samenwerking tussen studenten, naam van de medestudent(en)/*In case of group work, name of fellow student(s)*: TOPPETS HANNAH

● behouden - *keep*

O wijzigen - *change to:*

LUIK B - VERPLICHT - IN TE VULLEN DOOR DE PROMOTOR(EN)
PART B - MANDATORY - TO BE FILLED OUT BY THE SUPERVISOR(S)

Wijziging gegevens masterproef in luik A/*Change information Master's thesis in part A:*

O goedgekeurd - *approved*

O goedgekeurd mits wijziging van - *approved if modification of:*

Scriptie/*Thesis:*

O openbaar (beschikbaar in de document server van de universiteit)- *public (available in document server of university)*

O vertrouwelijk (niet beschikbaar in de document server van de universiteit) - *confidential (not available in document server of university)*

Juryverdediging/*Jury Defense:*

De promotor(en) geeft (geven) de student(en) het niet-bindend advies om de bovenvermelde masterproef in de bovenvermelde periode/*The supervisor(s) give(s) the student(s) the non-binding advice:*

O te verdedigen/*to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time*

O de verdediging is openbaar/*in public*

O de verdediging is niet openbaar/*not in public*

O niet te verdedigen/*not to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time*

LUIK C - OPTIONEEL - IN TE VULLEN DOOR STUDENT, alleen als hij luik B wil overrulen
PART C - OPTIONAL - TO BE FILLED OUT BY THE STUDENT, only if he wants to overrule part B

In tegenstelling tot het niet-bindend advies van de promotor(en) wenst de student de bovenvermelde masterproef in de bovenvermelde periode/*In contrast to the non-binding advice put forward by the supervisor(s), the student wishes:*

O niet te verdedigen/*not to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time*

O te verdedigen/*to defend the aforementioned Master's thesis within the aforementioned period of time*

LUIK D - VERPLICHT - IN TE VULLEN DOOR DE STUDENT EN DE PROMOTOR(EN)
PART D - MANDATORY - TO BE FILLED OUT BY THE STUDENT AND THE SUPERVISOR(S)

Datum en handtekening student(en)
Date and signature student(s)

26/05/2021

26/05/2021

Hannah Toppets

Datum en handtekening promotor(en)
Date and signature supervisor(s)

31/05/2021

Doorzoek je e-mails en chats

Actief

1 van 1.420

positief advies indienen Masterproef

Inbox ×

Chris BURTIN
aan mij, Hannah, Maarten

12:29 (19 minuten geleden)

Beste Fien en Hannah,
Bij deze geef ik jullie positief advies omtrent indien van de masterproef. Jullie vinden in bijlage ook de ondertekende formulieren.

Veel succes, Chris Burtin

--

Chris Burtin

Assistant-Professor in Rehabilitation Sciences

Faculteit Revalidatiewetenschappen
REVAL Revalidatie onderzoek
BIOMED Biomedisch Onderzoeksinstituut
Universiteit Hasselt

T+32(0)11/268 996
M+32(0)499387898

Twitter @burtin_chris
ERS Facebook Community Respiratory Physiotherapy
LinkedIn

www.uhasselt.be
Universiteit Hasselt - Campus Diepenbeek
Agoralaan Gebouw Abis - B-3590 Diepenbeek

www.uhasselt.be
Campus Hasselt | Martelarenlaan 42 | BE-3500 Hasselt
Campus Diepenbeek | Agoralaan gebouw D | BE-3590 Diepenbeek
T + 32(0)11 26 81 11 | E-mail: info@uhasselt.be

UHASSELT
KNOWLEDGE IN ACTION

INVENTARISATIEFORMULIER WETENSCHAPPELIJKE STAGE DEEL 2

DATUM	INHOUD OVERLEG	HANDTEKENINGEN
26/11/2020	Bespreking inleiding opbouw + context	Promotor: Copromotor/Begeleider: Maarten Van Heck Student(e): Student(e):
29/11/2020	Vragen omtrent methode + inleiding doorgestuurd	Promotor: Copromotor/Begeleider: Maarten Van Heck Student(e): Student(e):
23/01/2021	Antwoord vragen + feedback inleiding	Promotor: Copromotor/Begeleider: Maarten Van Heck Student(e): Student(e):
20/02/2021	Feedback methode	Promotor: Copromotor/Begeleider: Maarten Van Heck Student(e):

		Student(e):
11/04/2021	Vragen statistiek	Promotor: Copromotor/Begeleider: Maarte Van Heck Student(e): Hannah Oppers Student(e):
27/04/2021	Antwoord statistiek	Promotor: Copromotor/Begeleider: Maarte Van Heck Student(e): Hannah Oppers Student(e):
11/05/2021	Feedback vragen eerste volledige versie	Promotor: Copromotor/Begeleider: Maarte Van Heck Student(e): Hannah Oppers Student(e):
22/05/2021	Feedback vragen finale versie	Promotor: Copromotor/Begeleider: Maarte Van Heck Student(e): Hannah Oppers Student(e):