

# 28. Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

## Forfatter

**Carl Chr. Christensen**, *lege, dr. med, Glittrelinikken,*

**Anita Grongstad**, *spesialfysioterapeut, Glittrelinikken*

**Ulla Pedersen**, *fysioterapeut og spesialist i rehabilitering, Glittrelinikken*

**Margareta Emtner**, *dr. med, universitetslektor, specialistsjukgymnast lungesykdomar, Uppsala universitet och Akademiska sjukhuset, Uppsala.*

## Sammendrag

Fysisk prestasjonsevne er oftest normal hos personer med lettere grad av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), mens nedsatt fysisk prestasjonsevne påvises hos personer med alvorligere grad av KOLS. Destruksjon av de små luftveiene og alveolene, betennelse i luftrørene samt redusert skjelettmuskelstyrke bidrar til den nedsatte prestasjonsevnen. Alle mennesker anbefales fysisk aktivitet minst 30 minutter fem til syv dager i uken (1). Dette gjelder også mennesker med KOLS, i det fysisk trening bedrer fysisk evne og reduserer dyspnoe (andpustenhet). Helsepersonell bør oppmuntre personer med KOLS til fysisk aktivitet. Trening bør omfatte både utholdenhet-, styrke- og bevegelsestrening. Hvis det oppstår en betydelig oksygenmangel (desaturering < 85 %) under test, bør personen utredes før videre trening iverksettes.

## Definisjon

Definisjonen av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er som følger: «Kronisk obstruktiv lungesykdom er en sykdom som kan forebygges og behandles. Den har ekstrapulmonale effekter som kan bidra til alvorlighetsgraden hos den enkelte pasient. Den pulmonale komponenten karakteriseres av nedsatt puste-

evne og denne tilstanden er ikke fullt reversibel. Den nedsatte pusteevnen er vanligvis progressiv og forbundet med en abnorm inflammatorisk respons, både i lungevev og luftrør og forårsaket av forurensing eller gasser» (2)

## Årsak og risikofaktorer

KOLS skyldes hovedsakelig røyking (80–95 %), men sykdommen rammer også ikke-røykere. Høy alder, arv, lav sosioøkonomisk tilhørighet, yrkesmessig eksponering fra industriell luftforurensning og bymiljø øker risikoen for å utvikle sykdommen (3). Til tross for at risikoen for å utvikle KOLS er uavhengig av kjønn, er likevel den negative effekten av røyking større hos kvinner. Personer med medfødt mangel på enzymet alfa-1-antitrypsin kan utvikle KOLS, spesielt hvis de røyker. Når det gjelder røyking, foreligger det et klart dose-responsforhold. Det vil si at jo flere år man røyker, jo større er risikoen for å utvikle KOLS.

## Forekomst

KOLS er en folkesykdom som forekommer i økende grad hos eldre personer. I de nordiske landene har fire til seks prosent av den voksne befolkningen KOLS. Prevalensen blant 45-årige røykere er 5 %, og deretter øker den til 25 % blant røykere på 60 år, samt til 50 % blant røykere på 75 år. Ca. 50 % har mild KOLS, drøyt en tredjedel har moderat KOLS, og de øvrige har alvorlig KOLS (3). Mortaliteten økte i løpet av 1990- og 2000-tallet. I Norge er det hos personer mellom 18–73 år påvist at 6 % har en luftveisobstruksjon (4).

## Patofysiologi

KOLS er en sykdom som klinisk karakteriseres både av hoste og oppspytt, og nedsatt evne til å tømme luften ut av lungene. Patofysiologisk karakteriseres sykdommen av affeksjon av store og små luftveier (kronisk bronkitt/bronkiolit), lungeparenchymet (emfysem) og blodkar i lungene (5). Sykdommen er progressiv og kjennetegnes ved en betennelsesprosess i luftveier og lungevev. Konsekvensen av dette er tap av elastisitet og økt luftveismotstand, som særlig nedsetter evnen til å tømme luft ut av lungene. Ved fysisk belastning vil det ofte hos personer med alvorlig KOLS oppstå en dynamisk hyperinflasjon. Det vil si at en har en unormal høy innånding som medfører økt mengde luft i lungene etter en vanlig utpust. I tidlig stadium av KOLS oppstår dette ved større fysiske belastninger, mens ved alvorligere grader av KOLS skjer det også i hvilesituasjoner. Den dynamiske hyperinflasjonen svekker lengde-spenningsforholdet i mellomgulvet, som igjen medfører økt pustearbeid og nedsatt funksjonsevne (6;7).

KOLS innebærer også en utvikling av emfysem i større eller mindre grad. Dette betyr i praksis et henfall av lungeparenchym (alveoler), slik at lungevevets totale overflate (membranoverflate der gassutvekslingen foregår), reduseres. Rundt alveolene er et nettverk av kapillærer som reduseres tilsvarende. Dette påvirker gassutvekslingen i alveolene og medfører hypoksemi (reduisert oksygeninnhold i blodet).

I alvorlige tilfeller av KOLS kan det oppstå forhøyet blodtrykk i lungekretsløpet, pulmonal hypertensjon. Dette kan igjen påvirke høyre side av hjertet med utvikling av høyresidig hjertesvikt (cor pulmonale), som kan medføre væskeopphopning (ødemer) i kroppen (8).

KOLS er ikke bare en lungesykdom, men en systemisykdom som påvirker flere organer og systemer i kroppen (9). Personer med KOLS har også nedsatt perifer skjelettmuskelstyrke, hormonelle forandringer (reduisert nivå av anabole steroider), systemisk inflammasjon samt økt energiomsetning ved hvile(10;11). Den perifere skjelettmuskulaturen rammes særlig ved alvorligere grader av KOLS (se nedenfor) som følge av både strukturelle og biokjemiske forandringer; med lav andel type I-fibere (oksidative) og en stor andel type II-fibere (glykolytiske), med derav redusert muskelmasse, kapillærtetthet og færre aerobe enzymer. Disse forhold kan redusere evnen til normal fysisk aktivitet (12;13).

## Diagnose og symptomer

Diagnosen KOLS mistenkes særlig ved symptomer som langvarig hoste med oppspytt og tungpustenhet, samt røykehistorie og langvarig symptomutvikling (2). Diagnosen bekreftes ved en lungefunksjonsundersøkelse (spirometri), der evnen til å puste kraftig ut (forsert ekspiratorisk volum i ett sekund, FEV<sub>1</sub>) er nedsatt i forhold til forventet verdi hos lungefriske personer.

KOLS inndeles i dag i fire alvorlighetsgrader, GOLD stadium I-IV (2). GOLD kriteriene er basert på at FEV<sub>1</sub> i % av totalt utblåst luft (forsert vitalkapasitet, FVC) skal være <0,70 %.

GOLD stadium	FEV <sub>1</sub> (i % av forventet verdi hos lungefriske personer)	Betegnelse
I	>80 %	Preklinisk KOLS
II	50–79 %	Moderat KOLS
III	30–49 %	Alvorlig KOLS
IV	<30 %	Meget alvorlig KOLS

Det kreves også en reversibilitetstest for å stille diagnosen KOLS. Det gjøres ved hjelp av en spirometriundersøkelse etter inhalasjon av beta-2-agonister.

Symptomet dyspnoe ved KOLS kan komme snikende. Ofte vil eldre mennesker som ikke er vant med større fysiske belastninger, kontakte helsepersonell først når sykdommen er blitt forholdsvis alvorlig. Mange KOLS syke registrerer en nedsatt funksjonsevne først når lungefunksjonen er halvert ( $FEV_1 < 50\%$  av forventet verdi), og angir da dyspnoe ved bakke- og trappegang. Ved ytterligere nedsatt  $FEV_1$  ( $FEV_1 < 35\text{--}40\%$  av forventet verdi) vil de ikke klare et normalt tempo på flat vei, og spirometri vil ofte påvise en alvorlig KOLS. Påvises en sterkt nedsatt  $FEV_1$  ( $FEV_1 < 30\%$  av forventet verdi), vil en redusert oksygenverdier i blodet påvises. Dette oppstår først i forbindelse med belastning, men etter hvert også i hvilesituasjoner (14). I dette stadiet av sykdommen kan ofte høye karbondioksydverdier påvises. Hvis en påviser svært lave oksygenverdier i blodet vil daglig behandling med oksygen (minst 16 timer/døgn) kunne anbefales (15–17).

## Prognose

Personer med nedsatt lungefunksjon ( $FEV_1 < 50\%$  av forventet verdi) har økt mortalitet, som igjen har sammenheng med hypoksemi/hyperkapni og forhøyet trykk i lungekretsløpet (18;19). Det samme gjelder personer med nedsatt næringsstatus og funksjonsnivå, for eksempel nedsatt gangdistanse. Middeldrende personer som har moderat eller alvorlig KOLS og slutter å røyke, lever i gjennomsnitt sju år lengre enn de som fortsetter å røyke (1;3)

## Behandlingsprinsipper

Røykeslutt er den mest effektive behandlingen. Det kan bremse utviklingen av KOLS, gi færre symptomer (mindre hoste/sekretproduksjon) og fører til redusert dødelighet. Rehabilitering bør være tverrfaglig og individuelt tilpasset, og omfatte fysisk trening, kunnskap om sykdom og kostholdsendringer, er viktig ved å ha positiv innvirkning på fysisk prestasjonsevne, livskvalitet og dyspnoe. Den farmakologiske behandlingen omfatter bronkodilaterende legemidler som tiotropium, ipratropium og beta-2-agonister. Inhalasjonssteroider anbefales for personer med  $FEV_1 < 50\%$  av forventet verdi (20–23). Kontinuerlig oksygenbehandling er nødvendig for personer med respirasjonssvikt og øker levetiden (15;24). Personer med KOLS bør også ta forebyggende influensa- og pneumokokkvaksine(25).

## Trening og KOLS

Treningen bør være allsidig og omfatte utholdenhets-, styrke- og bevegelsestrening. Ved fysisk aktivitet vil friske personer være begrenset av hjertefunksjonen og sirkulasjonen og ikke av lungefunksjonen. Har de i tillegg vært inaktive over lengre tid, kan de også være begrenset av forhold i perifer muskulatur. Hva som begrenser personer med KOLS under fysisk aktivitet er i hovedsak avhengig av sykdomsgrad. Lettere grader av KOLS (GOLD stadium I-II) vil i stabile perioder stort sett ha samme funksjonsbegrensning som friske, mens de i stadium III–IV vil ha en kombinasjon av sentrale og perifere begrensninger. Den sentrale begrensningen vil i stor grad være ventilatorisk, det vil si nedsatt pusteevne. Hos personer i stadium IV vil en i tillegg finne sentrale begrensninger av både ventilatorisk, hypoksemisk eller sirkulatorisk (pulmonal hypertensjon) årsak (26).

Personer som desaturerer til  $<85\%$   $\text{SpO}_2$  under aktivitet bør utredes før trening settes igang. De som desaturerer under aktivitet vil ha god effekt av trening etter intervallprinsippet, med bevist bruk av pusteteknikker mellom intervallene.

Trening gir både fysiske og psykiske effekter, med økt toleranse for anstrengelse, bedre livskvalitet og færre sykehusinnleggelse (27;28). Det er imidlertid ingen treningsstudier som har påvist forandring av lungefunksjonen (29) eller overlevelse (27).

### Hvem bør trene?

Personer med redusert toleranse for aktivitet, uttalt dyspnoe, fatigue og/eller vanskeligheter med å utføre ADL-aktiviteter, bør trene regelmessig. Det er også viktig å merke seg at trening bør opprettholdes med tanke på sekretmobilisering og tidlig mobilisering selv under perioder med eksaserbasjoner. Treningen må tilpasses sykdomstilstanden hos den enkelte (27;29–33). Alle personer med KOLS kan trene uavhengig av alder og sykdommens alvorlighetsgrad.

Personer med KOLS på lave KMI-verdier (kroppsmasseindeks  $<21$ ) (16) skal få tilbud om ekstra ernæring i forbindelse med trening for å unngå ytterligere vektreduksjon. I tillegg kan personer med KMI mellom 14–21 trene styrke 1–3 dager i uken. Hos personer i stabil vektphase og KMI fra 18–21, kan utholdenhetstrening i form av intervaller anbefales. (Glittreklinikkens retningslinjer 2008). Premedisinering med bronkieutvidende medikamenter anbefales 15–20 minutter før trening for å oppnå optimal effekt.

## Funksjonstester

Fysisk trening bør alltid innledes med en funksjonstest, dels for å kunne lage et passende treningsprogram for kondisjon og styrke, og dels for å kunne evalu-

ere effekten av trening. En funksjonstest kan være en gangtest (korridor eller på tredemølle) eller en sykkeltest. Den kan være tidavgrenset, på en konstant belastning eller med progredierende belastning inntil utmattelse. (34) Under testen måles oksygenmetningen (saturasjonen) ved pulsoksimetri ( $\text{SpO}_2$  %) og opplevelse av anstrengelse som bedømmes ved Borg CR10-skalaen (35). Den angir grad av anstrengelse fra 0 til 10, hvor 0 er ingen anstrengelse, mens 10 er maksimal anstrengelse.

## Gangtest

I klinisk sammenheng benyttes gjerne standardiserte gangtester for å vurdere den fysiske kapasiteten i forhold til daglige aktiviteter. Incremental Shuttle Walking Test (ISWT) er en maksimal test der ganghastigheten øker hvert minutt inntil utmattelse. Endurance Shuttle Walking Test (ESWT) er en utholdenhetstest med samme hastighet under hele testen (36). Hastigheten anbefales å være på 85 % av maksimal hastighet oppnådd ved ISWT. I begge testene går pasienten rundt to kjepler som er plassert ni meter fra hverandre. Under en 6 minutters gangtest (6 Minutes Walking Distance, 6MWD), skal personen gå så langt som mulig i seks minutter langs en oppmålt strekning i en korridor. Ved samtlige gangtester måles gangstrekning, hjerterefrekvens, oksygenmetning og opplevd anstrengelse (34;37).

## Sykkeltest og tredemølletest

Funksjonstester på tredemølle eller ergometersyssel er nødvendig når man ønsker å observere endringer av EKG og blodtrykk før/under/etter belastning. Ved mistanke om hjertesykdom bør EKG og blodtrykk måles opptil fem minutter etter belastningsstopp. I et laboratorium har en også mulighet til å måle arterielle blodgasser som oksygentrykk, ( $\text{PaO}_2$  kPa), oksygenmetning, ( $\text{SaO}_2$  %) og karbondioksydtrykk, ( $\text{PaCO}_2$  kPa), der personens funksjonelle begrensninger vil kunne avklarers.

Det finnes ulike type protokoller å velge imellom. Glittre-modellen kan anbefales da den tar utgangspunkt i  $\text{FEV}_1$ -verdier i forhold til hvilket nivå (tempo) en skal starte testen, og den er spesielt laget for lungepasienter (40)

## Muskelstyrke

For å få et mest mulig realistisk bilde av den funksjonelle styrken, anbefales testing av dynamisk muskelstyrke. Som regel angis muskelstyrken som den største belastningen som kan løftes/skyves/trekkes igjennom hele bevegelsesbanen kun én gang og oppgis da som 1RM (1 repetisjonsmaksimum). Det kan velges å gjøre flere RM, som 3 RM eller 5 RM ved en test. For lungesyke anbefales tester med få repetisjoner for å unngå at personen blir ventilatorisk begrenset. Muskelstyrken måles ved at testen gjentas. Økt antall repetisjoner på samme belastning eller økt belastning på samme antall RM, viser økt muskelstyrke (39).

## Livskvalitet, angst og symptomer

Trening har en positiv påvirkning på generell helse relatert livskvalitet, angst og depresjon (27). Relevante skjemaer som måler generell helse relatert livskvalitet kan være Short Form 36 Health Survey (SF-36). Sykdomsspesifikk livskvalitet måles ofte med Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) eller St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ). Hospital Anxiety & Depression Scale (HAD) brukes for å kartlegge angst og depresjon.

## Risiko

Alvorlige hendelser kan unngås ved at pasienten utfører en funksjonstest med EKG-registrering før treningsstart, slik at den som har ansvar for/leder treningen, kjenner til pasientens fysiske begrensninger. Hard trening skal aldri skje ved pågående forverring av sykdommen.

## Effekt av trening

### Utholdenhetstrening

Effekten av utholdenhetstrening sees bl.a. i form av økt fysisk kapasitet og redusert dyspnøe. Bedringene skyldes faktorer som økt kardiovaskulær funksjon med bl.a. økt maksimalt oksygenopptak (42–46) og redusert ventilasjon, hjertefrekvens, laktatnivå og dynamisk hyperinflasjon ved tilsvarende belastning (6;45;47). I skjelettmuskulatur påvises økt kapillærtetthet, kapasitet av oksidative enzymer og antall type I/IIa fibre, samt bedret oksygenekstraksjonen i muskulatur (48;49).

### Styrketrening

Økt styrke, muskelmasse og kraftutvikling er effekter ved styrketrening, som medfører bedret arbeidsøkonomi, arbeidskapasitet og redusert selvopplevd anstrengelse (50;51). Styrketrening gir også bedret livskvalitet (52).

Det anbefales en kombinasjon av både utholdenhet og styrke ved trening av personer med KOLS. Så vel arbeidstoleranse som livskvalitet og perifer muskeldysfunksjon bedres når styrketrening kommer i tillegg til utholdenhetstrening (53;54).

### Langtidseffekter

For at de positive effektene av trening skal vedvare, må treningen opprettholdes regelmessig. Etter et rehabiliteringsopphold på 4 uker ble treningseffekten 1 år senere opprettholdt med 2 treningsøkter per uke. (56)

## Treningsintensiteter

Flere studier og retningslinjer anbefaler trening med høy intensitet. Trening med lav intensitet gir også effekt, men i mindre grad. Personer med KOLS tåler også å trene med høyere intensitet, dette gjelder både styrke og utholdenhet (26;57). Anbefalinger tilsier trening 3 ganger i uken, hvorav 2 ganger med en veileder. Påvises andre sykdommer i tillegg til lungesykdommen, (komorbiditet), må treningen tilpasses også dette forholdet.

**Tabell 28.1.** *Beskrivelse av ulike treningsformer.*

Treningsform	Type	Intensitet	Frekvens	Varighet
Utholdenhets-trening	Kontinuerlig	>60% av VO2 peak * Borg skala**:4–5 3–5 ganger i uken	3–5 ganger i uken	≥ 30 min for pasienter i GOLD stadium I–II ≥ 10 min for pasienter i GOLD stadium III–IV
	Intervalltrening	> 80–85% av peak arbeidskapasitet* eller Borg skala**: 6–7	2–3 ganger i uken	30 sek x 5–10 ganger med full stopp i 30 sek til 1 min eller 2 min x 6–8 ganger eller 4 min x 4 ganger
Dynamisk styrketrening		70–95 % av 1 RM*** 85–90% av 1RM korrespondere med 5 repetisjoner (42)	3 ganger i uken hvorav 2 ganger anbefales med veileder (26)	5–10 repetisjoner, 2–4 sett

\*Peak arbeidskapasitet = det maksimale arbeidet utført målt som maksimalt oksygenopptak, antall watt eller hjerterefreks (den høyeste hjerterefreks oppnådd ved teststopp).

\*\*Borg CR10. En skala fra 0–10 som angir selvoppfattat anstrengelse

\*\*\*RM = repetisjonsmaksimum. 1 RM tilsvarer den største belastningen som kan løftes gjennom hele bevegelsesbanen kun én gang.

## Utholdenhetstrening

Hovedprinsippene for aerob trening er kontinuerlig trening med lav intensitet over lengre tid og eller intervalltrening med høy intensitet i korte perioder. Hvilken treningsform man velger vil være avhengig av pasientens funksjonsnivå og sykdomstilstand. Erfaringer fra Glittreklubben viser at mange lungepasienter mestrer intervalltrening bedre enn kontinuerlig trening. For å oppnå trenings-effekter bør intensiteten ligge >60% peak exercise capacity (58). For pasienter i GOLD stadium III–IV, kan intervallene i begynnelsen ha en varighet på 30 sekunder med økning av tid som progresjon. Pasienter i GOLD I–II kan ha



intervaller på 2–4 minutter med tempo/motbakke som progresjon. Belastningen på intervallene bør i begge tilfeller ligge på Borg 6–7, >80 % av maksimal hjerterefrekvens (HR peak) og intensiteten på periodene mellom intervallene vil variere fra full stopp til 70 % av HRpeak. All aktivitet som involverer store muskelgrupper og dermed belaster oksygentransporterende organer er gunstig, slik som gange, sykling, trening i sal/basseng.

### **Styrketrening**

Treningen bør inneholde øvelser for både under- og overkropp, med hovedvekt på muskulatur som benyttes ved forflytning. Hver øvelse bør utføres 5–10 ganger og gjentas i to til fire serier med en intensitet på 70–95% av 1 RM.. Det bør legges inn en hvileperiode på ett til tre minutter mellom hvert sett. Ved bruk av kroppsvekt som belastning, kan treningen skje daglig, men ved høyere intensitet (>70–85 % av 1 RM) bør treningen skje to-tre ganger i uken.

### **Bevegelighetstrening**

Dette bør omfatte øvelser for nakke, skulder og bryst, og kan være en passende avslutning i hver treningsøkt. Anbefalinger tilsier 3 ganger i uken, hvorav 2 ganger er med veileder (26).

## Referanser

1. Fysisk aktivitet og helse. Rev utg. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2002. Report no. 2/2000. Tilgjengelig fra: [www.shdir.no](http://www.shdir.no)
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
3. Lundback B. KOL-prevalens, incidens och riskfaktorer. I: Larsson K, red. KOL. Kronisk obstruktiv lungsjukdom. Stockholm: Boehringer Ingelheim; 2006.
4. Lundback B, Gulsvik A, Albers M, Bakke P, Rönmark E, van der Boom G, et al. Epidemiological aspects and early detection of chronic obstructive airway disease in the elderly. *Eur Respir J Suppl* 2003;21(Suppl 40):3s-9s.
5. Rodriguez-Roisin R, MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2008;38:177-200.
6. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770-7.
7. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-60.
8. Schannwell CM, Steiner S, Strauer BE. Diagnostics in pulmonary hypertension. *J Physiol Pharmacol* 2007;58(Suppl 5 Pt 2):591-602.
9. Wouters EFM, SACB. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:224-241.
10. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:629-34.
11. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:976-80.
12. Mador MJ, Bozkanat E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2001;2:216-24.
13. MacNee W. Oxidative stress and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:100-29.
14. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
15. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD001744.

16. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de OM, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
17. Calverley P, Georgopoulos D. Chronic obstructive pulmonary disease: symptoms and signs. *Eur Respir Mon* 2006;38:7-23.
18. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in COPD: old and new concepts. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000;55:445-9.
19. Bowen JB, Votto JJ, Thrall RS, Haggerty MC, Stockdale-Woolley R, Bandyopadhyay T, et al. Functional status and survival following pulmonary rehabilitation. *Chest* 2000;118:697-703.
20. Rennard SI CP. Bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2008;38:266-80.
21. Rabe KF, Beghe B, Luppi F, Fabbri LM. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2006. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1222-32.
22. Wise RA, Tashkin, DP. Optimizing treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2007;120(8 suppl 1):S4-S13.
23. Siafakas NM, Celli BR. Overall management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:258-65.
24. Mitrouska I, Tzanakis N, Siafakas N. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:302-12.
25. Lode H, Larsson L, Rolof J. Use of antibiotics, antioxidants, mucolytics and vaccines in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:296-301.
26. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
27. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131(5 Suppl):4S-42S.
28. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:362-8.
29. Hill NS. Pulmonary rehabilitation. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:66-74.
30. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality -- a systematic review. *Respir Res* 2005;6:54.
31. Troosters T. Rehabilitation during acute exacerbation. 2008.
32. Bendstrup KE, Ingemann JJ, Holm S, Bengtsson B. Out-patient rehabilitation improves activities of daily living, quality of life and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:2801-6.

33. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, Martin S, Wong E, Guyatt GH, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003793.
34. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007;29:185-209.
35. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377-81.
36. Reville SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:213-22.
37. Singh S. Walking for the assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2007;40:148-64.
38. Stanghelle JK, Christensen CC, Haanaes OC. Invasive or transcutaneous measurements of oxygen saturation and blood gases? An evaluation of pulse oximetry and transcutaneous measurement of PO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> during rest and exercise. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1993;113:967-70.
39. Gosselink R, Troosters T, Langer M, Decramer M. Laboratory tests. *Eur Respir Mon* 2007;12:129-47.
40. Christensen CC, Ryg MS, Edvardsen A, Skjonsberg OH. Effect of exercise mode on oxygen uptake and blood gases in COPD patients. *Respir Med* 2004;98:656-60.
41. Haave E, Hyland M, Skumlien S. The relation between measures of health status and quality of life in COPD. *Chron Respir Dis* 2006;3:195-9.
42. Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, Carithers ER, Chang RS, Cooper CB. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1541-51.
43. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:9-18.
44. Emtner M, Porszasz J, Burns M, Somfay A, Casaburi R. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1034-42.
45. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, Berube C, Bruneau J, Carrier L, et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:555-61.
46. Porszasz J, Emtner M, Goto S, Somfay A, Whipp BJ, Casaburi R. Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest* 2005;128:2025-34.

47. O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA. General exercise training improves ventilatory and peripheral muscle strength and endurance in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5 Pt 1):1489-97.
48. Whittom F, Jobin J, Sinard PM, LeBlanc P, Sinard C, Bernard S, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:1467-74.
49. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnes P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:288-93.
50. Hoff J, Tjonna AE, Steinshamn S, Hoydal M, Richardson RS, Helgerud J. Maximal strength training of the legs in COPD: a therapy for mechanical inefficiency. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:220-6.
51. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, de PK, Decramer M. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J* 2002;19:1072-8.
52. Skumlien S, Aure Skogedal E, Skrede Ryg M, BØ. Endurance or resistance training in primary care after in-patient rehabilitation for COPD. *Respir Med* 2008;102:422-9.
53. Bernard S, Whittom F, LeBlanc P, Jobin J, Belleau R, Berube C, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):896-901.
54. Ortega F, Toral J, Cejudo P, Villagomez R, Sanchez H, Castillo J, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:669-74.
55. Helgerud J, Hoydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, et al. Aerobic high-intensity intervals improve VO<sub>2</sub>max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:665-71.
56. Skumlien S, Skogedal EA, Bjortuft O, Ryg MS. Four weeks' intensive rehabilitation generates significant health effects in COPD patients. *Chron Respir Dis* 2007;4:5-13.
57. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54:510-3.
58. Punzal PA, Ries AL, Kaplan RM, Prewitt LM. Maximum intensity exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991;100:618-23