

# Allenamento specifico dei muscoli espiratori in pazienti con BPCO\*

Paltiel Weiner, MD; Rasmi Magadle, MD; Marinella Beckerman, MD; Margalit Weiner, PhD; Noa Berar-Yanay, MD

**Introduzione:** Molti studi dimostrano che la forza e la resistenza dei muscoli espiratori possono essere ridotte nei pazienti con BPCO. Questa debolezza muscolare può avere importanti implicazioni cliniche. L'allenamento dei muscoli espiratori ha dimostrato di migliorare la tosse e di ridurre la sensazione di fatica durante l'esercizio in pazienti con patologie diverse dalla BPCO.

**Metodi:** Per lo studio sono stati reclutati ventisei pazienti con BPCO (FEV<sub>1</sub> 38% del predetto). I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: gruppo 1, 13 pazienti sono stati destinati a ricevere l'allenamento specifico per i muscoli espiratori (SEMT) giornalmente, sei volte per settimana, ciascuna sessione consistente in mezz'ora di allenamento, per tre mesi; e gruppo 2, 13 pazienti sono stati destinati a essere gruppo di controllo e a ricevere allenamento con un carico molto basso. La spirometria, la forza e la resistenza dei muscoli respiratori, il test del cammino dei 6 minuti, l'indice di dispnea di base di Mahler (prima) e l'indice di dispnea di transizione (dopo) sono stati misurati prima e dopo allenamento.

**Risultati:** Le modificazioni indotte dall'allenamento sono state significativamente maggiori nel gruppo SEMT rispetto al gruppo di controllo riguardo le seguenti variabili: forza dei muscoli espiratori (da 86 ± 4,1 a 104 ± 4,9 cm H<sub>2</sub>O, p < 0,005; differenza media dal gruppo di controllo, 24%; intervallo di confidenza 95%, da 18 a 32%), resistenza dei muscoli espiratori (da 57 ± 2,9% a 76 ± 4,0%, p < 0,001; differenza media dal gruppo di controllo 29%; intervallo di confidenza 95%, da 21 a 39%), e nella distanza percorsa in 6 minuti (da 262 ± 38 a 312 ± 47 m, p < 0,05; differenza media dal gruppo di controllo 14%; intervallo di confidenza 95%, da 9 a 20%). C'è stato anche un piccolo ma non significativo incremento (da 5,1 ± 0,9 a 5,6 ± 0,7, p = 0,14) dell'indice di dispnea.

**Conclusioni:** I muscoli espiratori possono essere allenati in maniera specifica ottenendo un miglioramento sia della forza che della resistenza nei pazienti con BPCO. Questo miglioramento è associato con un aumento delle performance nei test di esercizio fisico, ma non a significativi cambiamenti nella sensazione di dispnea avvertita durante le attività quotidiane.

(CHEST Edizione Italiana 2003; 3:38-43)

**Parole chiave:** performance dell'esercizio; allenamento dei muscoli espiratori; sensazione di dispnea

**Abbreviazioni:** BDI = indice di dispnea basale; PEmax = pressione massima espiratoria; PEmPeak = pressione di picco espiratorio; PImax = pressione massima inspiratoria; PImPeak = pressione di picco inspiratorio; SEMT = allenamento specifico dei muscoli espiratori; TDI = indice di dispnea transitorio

È ben noto che pazienti con BPCO significativa presentano debolezza dei muscoli respiratori e periferici, ma questa condizione non colpisce tutti i muscoli allo stesso modo.<sup>1</sup> I muscoli inspiratori sono stati ampiamente investigati in pazienti con BPCO. È stato dimostrato che molti pazienti con BPCO

hanno debolezza dei muscoli inspiratori,<sup>2,3</sup> che può contribuire alla percezione della dispnea, e che questi possono essere allenati, e che la performance dell'esercizio<sup>4,5</sup> e la dispnea possono migliorare come risultato di quest'allenamento.<sup>6</sup>

Sorprendentemente, ci sono pochi dati correlati ai muscoli espiratori (muscoli addominali e muscoli intercostali) in pazienti con BPCO. Questi muscoli vengono reclutati in tali pazienti sia a riposo che durante la respirazione contro resistenza. Il significato di questa attivazione non è stato ben definito; comunque, è considerato essere un meccanismo che fornisce il sistema di una riserva funzionale.<sup>7</sup> Ci sono molti studi che mostrano che la forza<sup>3,8</sup> e la resistenza<sup>9</sup> dei muscoli espiratori possono essere ridotte in pazienti con BPCO e quindi ridurre la riserva funzionale.

\*Dal Department of Medicine A, Hillel Yaffe Medical Center, Hadera, Israel.

Manoscritto ricevuto il 22 luglio 2002; revisione accettata l'11 febbraio 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Paltiel Weiner, MD, Department of Medicine A, Hillel Yaffe Medical Center, Hadera, Israel 38100; e-mail weiner@hillel-yaffe.health.gov.il

(CHEST 2003; 124:468-473)

La contrazione dei muscoli espiratori aumenta la pressione intratoracica, diminuisce il volume polmonare, e facilita il flusso espiratorio in assenza di limitazione al flusso. In più, perchè la tosse sia efficace il flusso determinato dai muscoli espiratori dovrebbe essere alto.

I muscoli espiratori sono stati specificamente allenati in numerosi modi. È stato dimostrato che alcuni allenamenti sono volti ad aumentare la forza dei muscoli espiratori, e a migliorare l'efficacia della tosse in numerosi pazienti severamente disabili con sclerosi multipla,<sup>10</sup> a migliorare la percezione della dispnea nei bambini con malattie neuromuscolari,<sup>11</sup> e a ridurre la sensazione di fatica respiratoria durante l'esercizio fisico in soggetti sani.<sup>12</sup> Quando i pazienti con BPCO venivano allenati non specificamente con iperpnea normocapnica,<sup>13</sup> la forza dei muscoli sia inspiratori che espiratori era aumentata, con effetti benefici sulla performance d'esercizio e qualità di vita. L'effetto dell'allenamento specifico dei muscoli espiratori (SEMT) in pazienti con BPCO non è ancora stato studiato. Nel presente studio, vogliamo testare gli effetti del SEMT, non solo sulla performance dei muscoli espiratori, ma anche sulla performance dell'esercizio fisico e sulla sensazione di dispnea in pazienti con BPCO significativa.

## PAZIENTI E METODI

### Soggetti

Per lo studio sono stati reclutati ventisei pazienti, 22 uomini e 4 donne, con evidenza spirometrica di significativa limitazione cronica del flusso aereo ( $FEV_1 < 50\%$  del predetto,  $FEV_1/FVC < 70\%$  del predetto) che hanno avuto una diagnosi di BPCO in accordo con i criteri proposti dall'American Thoracic Society.<sup>14</sup> Questi pazienti sono stati tutti osservati durante un periodo di prova di 4 settimane, periodo in cui il loro trattamento regolare è stato mantenuto, per verificare la stabilità dello stato clinico e funzionale. Le loro caratteristiche sono riassunte nella Tabella 1. Pazienti con patologia cardiaca, scarsa compliance, richieste di ossigeno supplementare o ritenzione di diossido di carbonio sono stati esclusi dallo studio.

### Protocollo dello studio

Tutti i test sono stati eseguiti prima ed entro 1 settimana dopo il completamento del periodo di allenamento. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: 13 pazienti sono stati destinati a ricevere SEMT per 3 mesi, e 13 pazienti sono stati destinati a essere gruppo di controllo e hanno ricevuto l'allenamento con il minimo carico possibile con il dispositivo per l'allenamento (7 cm H<sub>2</sub>O). In tutti i pazienti, abbiamo eseguito molteplici test di prova prima della valutazione di base, al fine di correggere l'effetto dell'allenamento e dell'apprendimento. Tutti i dati sono stati raccolti dallo stesso operatore che era ignaro di quale fosse il gruppo sottoposto ad allenamento, così come i pazienti stessi che non erano a conoscenza delle modalità di trattamento. Il protocollo di studi è stato approvato dalla commissione etica istituzionale, e il consenso informato è stato ottenuto da tutti i soggetti.

**Tabella 1—Caratteristiche dei pazienti con BPCO\***

Caratteristiche	Gruppo SEMT (n = 12)	Gruppo di controllo (n = 11)
Età, anni	63,3 ± 2,9	61,1 ± 2,8
Sesso maschio/femmina, N°	9/3	10/1
Peso, kg	72,6 ± 2,4	70,7 ± 2,6
Altezza, m	1,69 ± 3,7	1,71 ± 3,5
FVC, L	2,42 ± 0,8	2,31 ± 0,5
% del predetto	68 ± 4,2	69 ± 3,2
FEV <sub>1</sub> , L	1,32 ± 0,4	1,41 ± 0,4
% del predetto	37 ± 2,4	39 ± 2,9
PaO <sub>2</sub> , mm Hg	77 ± 4,1	76 ± 4,0
PaCO <sub>2</sub> , mm Hg	38 ± 1,1	39 ± 1,0
6-min walk distanza, m	262 ± 38	286 ± 44
% del predetto†	45 ± 3,0	47 ± 3,2
P <sub>imax</sub> , cm H <sub>2</sub> O	59 ± 3,5	56 ± 2,9
% del predetto	67 ± 4,0	61 ± 3,9
P <sub>im</sub> Peak, cm H <sub>2</sub> O	41 ± 2,5	42 ± 2,3
P <sub>E</sub> max, cm H <sub>2</sub> O	86 ± 4,1	82 ± 4,0
% predicted	75 ± 5,0	71 ± 4,9
P <sub>E</sub> mPeak, cm H <sub>2</sub> O	57 ± 2,9	58 ± 2,8

\*I valori sono espressi come media ± SEM se non altrimenti specificato.

†Valori di riferimento secondo Troosters et al.<sup>15</sup>

### Test

**Spirometria:** FVC e FEV<sub>1</sub> sono stati misurati tre volte su uno spirometro computerizzato (Compact; Vitalograph; Buckingham, England), ed è stata riportata la prova migliore.

**Test del cammino dei 6 minuti:** La distanza che il paziente è stato capace di percorrere è stata determinata in un corridoio misurato come descritto da McGavin e collaboratori.<sup>16</sup> I pazienti sono stati istruiti a camminare al loro passo più veloce e a coprire la più lunga distanza possibile in 6 min. sotto la supervisione di un fisioterapista. Il test è stato eseguito due volte, ed è stato riportato il miglior risultato.

**Forza dei muscoli respiratori:** La forza dei muscoli respiratori è stata testata misurando la massima pressione inspiratoria (P<sub>imax</sub>) e la massima pressione espiratoria (P<sub>E</sub>max), a volume residuo e a capacità polmonare totale, rispettivamente, come precedentemente descritto da Black e Hyatt.<sup>17</sup> È stato usato il valore ottenuto dalla migliore delle almeno tre prove, misurate a intervalli di 2 minuti.

**Resistenza dei muscoli respiratori:** Per determinare la resistenza dei muscoli inspiratori, è stato usato un apparecchio simile a quello proposto da Nickerson e Keens.<sup>18</sup> I soggetti inspiravano attraverso una valvola a due vie di Hans-Rudolph, l'apertura inspiratoria della quale era collegata a una camera e a uno stantuffo al quale i pesi potevano essere aggiunti esternamente. Il lavoro inspiratorio elastico era quindi aumentato attraverso l'aggiunta progressiva di 25 fino a 100 g di peso a intervalli di 2 minuti, come precedentemente descritto da Martyn e collaboratori,<sup>19</sup> fino a che i soggetti non erano esausti e non potevano inspirare più a lungo. La pressione raggiunta con il carico più pesante (tollerato per almeno 60 sec.) è stato definito come la pressione di picco inspiratorio (P<sub>im</sub> Peak).

Per determinare la resistenza dei muscoli espiratori, i soggetti venivano fatti espirare attraverso una valvola di Hans-Rudolph (Hans-Rudolph; Kansas city, MO USA), l'apertura inspiratoria della quale era aperta all'aria ambiente senza alcuna resistenza, e l'apertura espiratoria era connessa all'apertura espiratoria del-

l'entrata di un allenatore muscolare (Threshold; Health-Scan; Cedar Grove, NJ USA). La resistenza espiratoria è stata quindi aumentata attraverso l'aggiunta progressiva di 10 fino a 20 cm H<sub>2</sub>O (pressione massima applicata attraverso carico crescente) a intervalli di 2 minuti fino a che il soggetto era esausto e non poteva continuare più a lungo. Venivano applicati da 10 fino a 20 cm H<sub>2</sub>O al fine di avere non meno di cinque intervalli e non più di sette intervalli fino all'esaurimento. La pressione raggiunta con il carico più alto (tollerato per almeno 60 sec.) è stato definito come picco di pressione espiratoria (PEmPeak).

*Dispnea:* La dispnea nelle attività quotidiane è stata accertata con l'indice di dispnea di Mahler di base (BDI) e con l'indice di dispnea di transizione (TDI), dopo allenamento.<sup>20</sup>

#### Protocollo di allenamento

I soggetti in entrambi i gruppi venivano allenati quotidianamente, sei volte per settimana, ciascuna seduta della durata di mezz'ora. I soggetti ricevevano SEMT con un allenatore a soglia dei muscoli inspiratori (Threshold; HealthScan). I soggetti iniziavano a respirare attraverso l'apertura espiratoria dell'allenatore muscolare a soglia ad una resistenza uguale al 15% della loro PEmax per una settimana. La resistenza veniva quindi aumentata progressivamente, dal 5 al 10% per ciascuna seduta, per raggiungere il 60% del loro PEmax di base alla fine del primo mese, aggiustata settimanalmente alla nuova PEmax aggiunta. Il volume polmonare non veniva monitorato durante l'allenamento, sebbene sia verosimile che il volume polmonare di fine espirazione aumentava durante l'allenamento. I pazienti del gruppo di controllo venivano allenati con lo stesso dispositivo, ma con una resistenza fissa di 7 cm H<sub>2</sub>O. L'allenamento è stato eseguito sotto la supervisione di un fisioterapista due volte per settimana, e i pazienti venivano incoraggiati a continuare l'allenamento con telefonate giornaliere.

#### Analisi dei dati

I risultati sono stati espressi come media  $\pm$  SEM. Confronti sulla funzionalità polmonare, la forza e la resistenza dei muscoli respiratori, il test del cammino dei 6 minuti, e la valutazione

della dispnea all'interno e tra i due gruppi sono stati effettuati usando l'analisi della varianza a due-vie con misure ripetute. L'analisi *post hoc* è stata eseguita usando il test di Student Newman-Keuls.

## RISULTATI

Un paziente del gruppo in trattamento e due pazienti del gruppo di controllo hanno abbandonato lo studio. Riportiamo, quindi, i risultati dei rimanenti 23 pazienti. Non c'erano differenze, tra i due gruppi, per età, altezza e peso al momento dell'ingresso nello studio.

#### Spirometria

Il FEV<sub>1</sub> e la FVC di base erano simili nel gruppo di controllo e nel gruppo in trattamento (Tabella 1). Dopo il periodo di allenamento SEMT, non ci sono stati cambiamenti significativi nei valori di FEV<sub>1</sub> e FVC in entrambi i gruppi.

#### Emogasanalisi

Dopo il periodo di allenamento SEMT, non ci sono stati cambiamenti significativi nei valori dei gas ematici in entrambi i gruppi.

#### Forza e resistenza dei muscoli espiratori

Prima del periodo di allenamento, non c'era alcuna differenza tra i due gruppi nei valori di PImax, PEmax, PImPeak e PEmPeak. Dopo il periodo di allenamento con il SEMT, c'è stato un incremento significativo del 21% nel PEmax (da  $86 \pm 4,1$  a  $104 \pm 4,9$  cm H<sub>2</sub>O,  $p < 0,005$ ) nel gruppo sottoposto ad

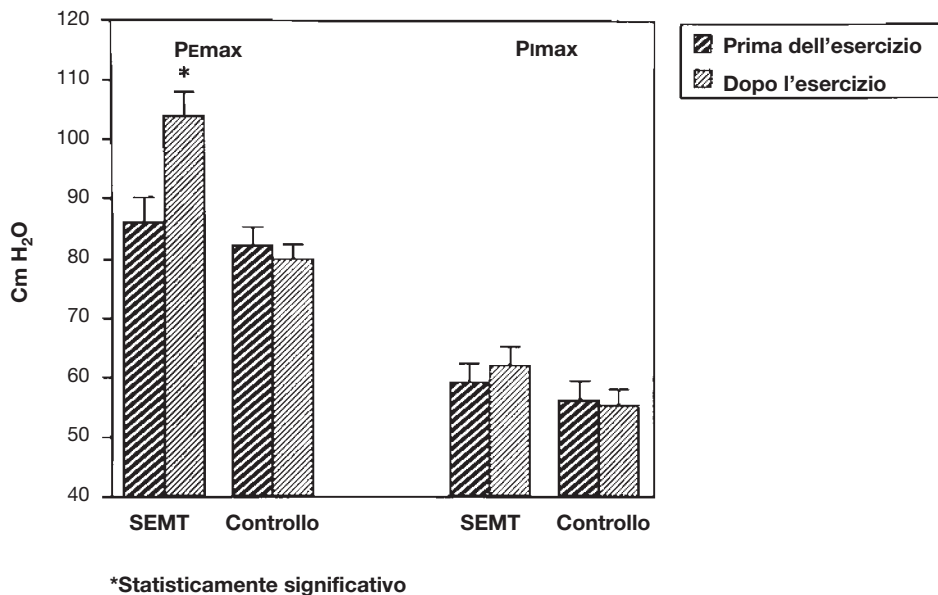


FIGURA 1. Forza dei muscoli respiratori valutata tramite PEmax e PImax prima e dopo il periodo di allenamento SEMT.

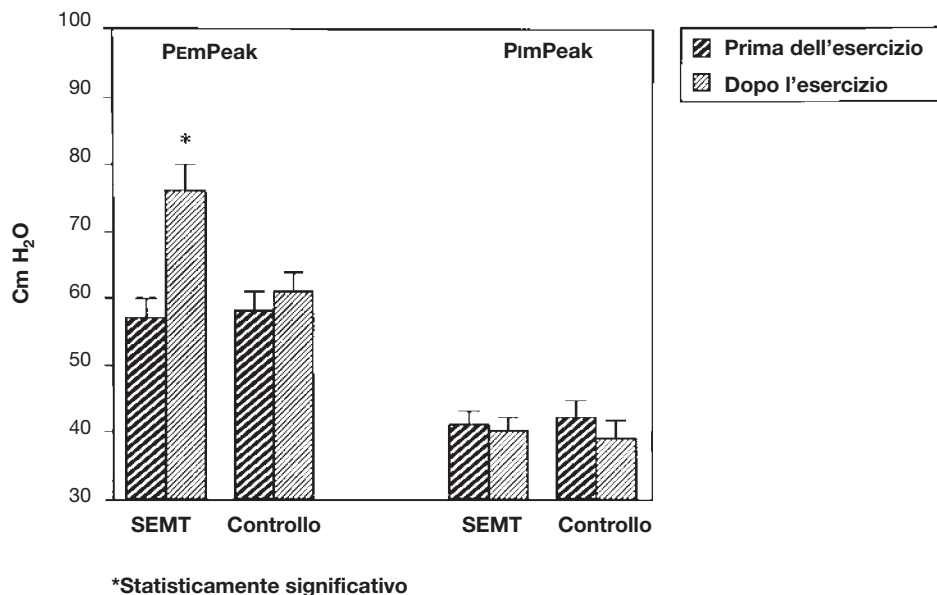


FIGURA 2. Resistenza dei muscoli respiratori valutata tramite PEmPeak e PImPeak prima e dopo il periodo di allenamento SEMT.

allenamento ma non nel gruppo di controllo. La P<sub>imax</sub> è rimasta invariata dopo il periodo di allenamento, in entrambi i gruppi, sottolineando così la specificità dell'allenamento (Figura 1).

La resistenza dei muscoli espiratori, misurata tramite il PEmPeak, è aumentata anch'essa in maniera significativa del 33% (da  $57 \pm 2,9$  a  $76 \pm 4,0$  cm H<sub>2</sub>O,  $p < 0,001$ ) nel gruppo sottoposto ad allenamento ma non nel gruppo di controllo. La resistenza dei muscoli inspiratori, misurata tramite il PImPeak è rimasta invariata dopo il periodo di allenamento in entrambi i gruppi (Figura 2).

#### Test del cammino dei 6 minuti

Non c'erano, all'inizio dello studio, differenze statisticamente significative in entrambi i gruppi al test del cammino dei 6 minuti (Tabella 1). Successivamente al periodo di allenamento, ci fu un piccolo ma significativo aumento pari al 19% (da  $262 \pm 38$  a  $312 \pm 47$  m,  $p < 0,05$ ) nella distanza percorsa in 6 minuti, nel gruppo sottoposto al periodo di allenamento ma non in quello di controllo (Figura 3).

#### Dispnea

La dispnea durante le attività quotidiane fu studiata mediante il Mahler BDI. Non c'erano diffe-

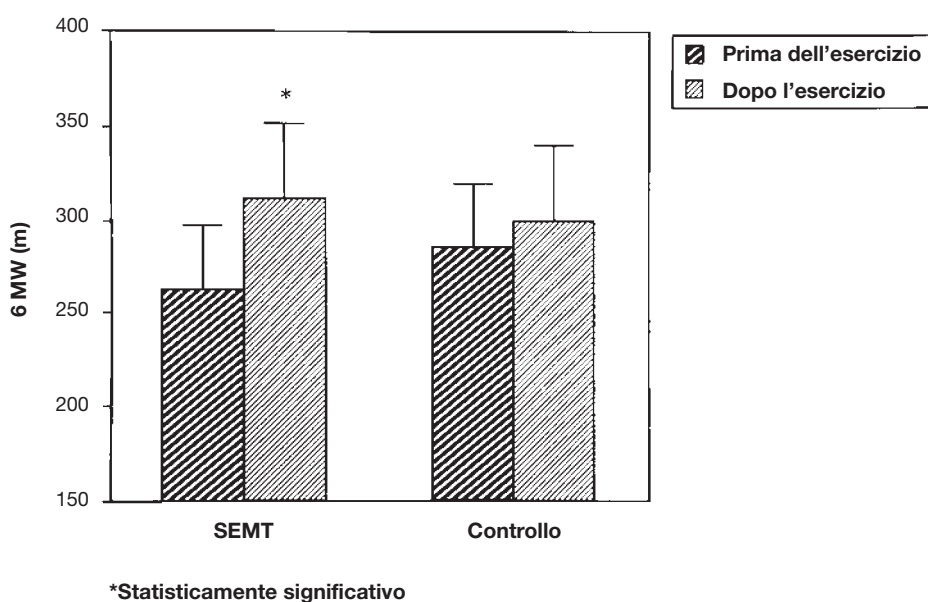


FIGURA 3. Distanza percorsa in 6 minuti prima e dopo il periodo di allenamento SEMT.

renze statisticamente significative tra i due gruppi (Tabella 2). Successivamente al periodo di allenamento ci fu un piccolo ma non significativo aumento nello score per il TDI (da  $0,4 \pm 0,3$ ,  $p = 0,34$ ), nel gruppo sottoposto al periodo di allenamento ma non in quello di controllo.

#### DISCUSSIONE

Questo studio dimostra come, in pazienti affetti da BPCO, i muscoli espiratori possano essere specificamente allenati con un miglioramento sia della forza che della resistenza allo sforzo espiratorio, e come questo allenamento si traduca poi in un aumento della prestazioni fisiche durante l'esercizio. Il reclutamento dei muscoli espiratori è stato osservato in pazienti affetti da BPCO così come in quelli affetti da asma bronchiale.<sup>7,21</sup> Questi muscoli sono impiegati durante la broncocostrizione indotta sperimentalmente,<sup>22</sup> contro una resistenza espiratoria,<sup>23</sup> e alla fine dell'espirazione,<sup>24</sup> determinando un inizio passivo della successiva inspirazione. Il meccanismo e i risultati tramite i quali la limitazione del flusso aereo determina il reclutamento dei muscoli espiratori, è ancora poco chiaro. Younes<sup>25</sup> ha sottolineato come la contrazione dei muscoli espiratori durante l'espirazione potrebbe essere una componente naturale e aspecifica della risposta dell'apparato respiratorio all'aumentato stimolo respiratorio. Studi più recenti<sup>22</sup> suggeriscono che il reclutamento dei muscoli addominali durante l'espirazione consenta il conservarsi della lunghezza delle fibre muscolari del diaframma e quindi la capacità di generare forza all'inizio della contrazione dei muscoli inspiratori, nonostante l'iperinflazione del polmone.

Oltre l'ostruzione delle vie aeree, sono presenti altre caratteristiche nei pazienti affetti da BPCO, e una di queste è la debolezza dei muscoli respiratori. Sebbene la debolezza dei muscoli inspiratori sia maggiormente pronunciata rispetto alla debolezza dei muscoli espiratori nei pazienti con BPCO,<sup>1</sup> ci sono molti studi che mostrano come la forza muscolare espiratoria sia alterata nella maggior parte dei pazienti affetti da BPCO.<sup>3,9,26</sup> Mentre la debolezza

dei muscoli inspiratori è classicamente addebitata all'iperinflazione polmonare che comporta uno svantaggio meccanico, la debolezza dei muscoli espiratori viene generalmente inquadrata tra la debolezza muscolare generale che colpisce il paziente affetto da BPCO.<sup>27</sup> In aggiunta alla debolezza dei muscoli espiratori, è stato recentemente dimostrato che la resistenza dei muscoli espiratori è diminuita nei pazienti con BPCO.<sup>9</sup> Questa riduzione è stata collegata alla severità dell'ostruzione al flusso delle vie aeree e alla diminuzione della forza di diversi gruppi muscolari. Questi ricercatori hanno usato sia il test con carico incrementale che il test con carico costante per misurare la resistenza dei muscoli espiratori. Noi abbiamo usato il test con carico incrementale per misurare la resistenza e non la misura della frequenza respiratoria contro un carico submassimale costante, perché questo permette al soggetto di apprendere e applicare una strategia respiratoria adeguata alle sue esigenze, non è influenzato dall'prendimento o dalla scelta del respiro, ed inoltre è riproducibile.<sup>19</sup>

Esiste, quindi, un razionale per ipotizzare che la diminuzione delle prestazioni dei muscoli espiratori avrebbe delle implicazioni cliniche rilevanti. La diminuzione delle prestazioni dei muscoli espiratori è stata associata con una ridotta tolleranza all'esercizio fisico e ad una più scadente qualità della vita dei pazienti con BPCO.<sup>27</sup> Inoltre è ben documentato come l'incapacità nel tossire efficientemente sia associata con la debolezza dei muscoli espiratori.<sup>28</sup>

Molti studi hanno dimostrato come l'allenamento specifico dei muscoli inspiratori possa diminuire la sensazione di fatica respiratoria,<sup>29</sup> migliorare la capacità di camminare e migliorare la qualità della vita nei pazienti con BPCO.<sup>30</sup> È stato anche dimostrato<sup>13</sup> come, allenando sia i muscoli inspiratori che quelli espiratori con una iperpnea normocapnica, si produca una migliorata performance fisica con una migliorata qualità della vita collegata alla salute e in una diminuzione della dispnea nelle attività quotidiane.

Nei nostri pazienti i muscoli espiratori sono stati specificamente allenati con un miglioramento delle prestazioni fisiche. In altri studi precedenti condotti

**Tabella 2—Dispnea basale (BDI) e dopo allenamento (TDI)\***

Variabili	Gruppo SEMT (n = 12)		Gruppo di controllo (n = 11)	
	BDI	TDI	BDI	TDI
Deterioramento funzionale	1,7 ± 0,2	+ 0,2 ± 0,2	1,7 ± 0,2	- 0,1 ± 0,2
Entità del compito	1,8 ± 0,2	+ 0,0 ± 0,2	1,6 ± 0,2	+ 0,2 ± 0,2
Entità dello sforzo	1,6 ± 0,2	+ 0,2 ± 0,2	1,6 ± 0,2	- 0,1 ± 0,2
Punteggio	5,1 ± 0,9	+ 0,4 ± 0,3	4,9 ± 0,7	0,0 ± 0,3

\*Valori espressi come media ± SEM.

in pazienti non affetti da BPCO, l'allenamento dei muscoli espiratori determinava un miglioramento dell'efficacia della tosse,<sup>10</sup> un miglioramento della percezione della dispnea in bambini affetti da malattie neuromuscolari,<sup>11</sup> e in una riduzione della sensazione di fatica respiratoria durante l'esercizio fisico in soggetti sani.<sup>12</sup> Quindi, se la diminuzione delle prestazioni muscolari è associata ad una ridotta tolleranza all'esercizio nei pazienti con BPCO, è logico presumere che in soggetti allenati la migliorata forza e resistenza dei muscoli espiratori contribuisca alle migliorate prestazioni ottenute al termine dello studio. Considerato che nessun altro esercizio per l'allenamento generico fu applicato al nostro protocollo, il miglioramento delle prestazioni fisiche dovrebbe essere attribuito al SEMT.

Così come per tutti i tipi di allenamento muscolare, lo stimolo dato dall'esercizio dovrebbe essere efficace nell'indurre appropriate risposte fisiologiche.<sup>31</sup> Nel nostro gruppo di pazienti, il carico di allenamento provocò un significativo e appropriato incremento delle prestazioni dei muscoli espiratori. L'efficacia della tosse non è stata valutata. Inoltre, questo studio è limitato dal fatto che è stato effettuato solo in pazienti normocapnici, senza confronto con altri tipi di allenamento. Comunque, il significativo aumento della distanza al test del cammino dei 6 minuti osservato nel nostro studio è incoraggiante, e potrebbe suggerire una migliorata capacità nello svolgere le normali attività quotidiane, e quindi la SEMT potrebbe essere presa in considerazione nei pazienti affetti da BPCO.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Distribution of muscle weakness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2000; 20:353-360
- 2 Wijkstra PJ, van der Mark TW, Boezen M, et al. Peak inspiratory mouth pressure in healthy subjects and in patients with COPD. *Chest* 1995; 107:652-656
- 3 Rochester DF, Braun NT. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:42-47
- 4 Pardy RL, Leith DE. Ventilatory muscle training. *Respir Care* 1984; 29:278-284
- 5 Shaffer TH, Wolfson MR, Bhutani VK. Respiratory muscle function, assessment, and training. *Phys Ther* 1981; 61:1711-1723
- 6 Weiner P, Berar-Yanay N, Davidovich A, et al. The cumulative effect of long-acting bronchodilators, exercise and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with COPD. *Chest* 2000; 118:672-678
- 7 Ninane V, Rypens F, Yernault JC, et al. Abdominal muscle use during breathing in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:16-21
- 8 Ferrari K, Goti P, Misuri G, et al. Chronic exertional dyspnea and respiratory muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 1997; 175:311-319
- 9 Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Barriero E, et al. Expiratory muscle endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:132-136
- 10 Gosselink R, Kovacs L, Keteleer P, et al. Respiratory muscle weakness and respiratory muscle training in severely disabled multiple sclerosis patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81:741-751
- 11 Gozal D, Thiriet P. Respiratory muscle training in neuromuscular disease. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31:1522-1527
- 12 Suzuki S, Sato M, Okubo T. Expiratory muscle training and sensation of respiratory effort during exercise in normal subjects. *Thorax* 1995; 50:366-370
- 13 Scherer TA, Spengler CM, Owassapian D, et al. Respiratory muscle endurance training in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1709-1714
- 14 American Thoracic Society. Standard for the diagnosis and care of patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S78-S121
- 15 Troosters T, Gosselink R, Decramer N. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999; 14:270-274
- 16 McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJR. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *BMJ* 1976; 1:822-823
- 17 Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99:696-702
- 18 Nickerson BG, Keens TG. Measuring ventilatory muscle endurance in humans as sustainable inspiratory pressure. *J Appl Physiol* 1982; 52:768-772
- 19 Martyn JB, Moreno RH, Pare PD, et al. Measurement of inspiratory muscle performance with incremental threshold loading. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:919-923
- 20 Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988; 93:580-586
- 21 Dodd DS, Brancatisano T, Engel LA. Chest wall mechanics during exercise in patients with severe chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:33-38
- 22 Gorini M, Missuri G, Duranti R, et al. Abdominal muscle recruitment and PEEPi during bronchoconstriction in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52:355-361
- 23 O'Donnell DE, Sanii R, Anthonisen R, et al. Expiratory resistive loading in patients with severe chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:102-107
- 24 Martinez FJ, Couser JL, Celli BR. Factors influencing ventilatory muscle recruitment in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:276-282
- 25 Younes M. Determinants of thoracic excursion during exercise. In: Whipp BJ, Wasserman K, eds. *Exercise pulmonary physiology and pathophysiology*. New York, NY: Marcel Dekker, 1991; 1-65
- 26 Cropp A, DiMarco AF. Effects of intermittent negative pressure ventilation on respiratory muscle function in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1056-1061
- 27 Decramer M. Respiratory muscles in COPD: regulation of trophical status. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2001; 63:577-602
- 28 Meccool FD, Leith DE. Pathophysiology of cough. *Clin Chest Med* 1987; 8:189-195
- 29 Harver A, Mahler DA, Daubenspeck JA. Targeted inspiratory muscle training improves respiratory muscle function and reduces dyspnea in patients with COPD. *Ann Intern Med* 1989; 111:117-124
- 30 Hildegard SR, Rubio TM, Ruiz FO, et al. Inspiratory muscle training in patients with COPD. *Chest* 2001; 120:748-756
- 31 Melman MJ, Botnick WC, Nathan SD, et al. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:925-929