

Praktijkgericht Onderzoek

Prestatieverbetering door middel van Ischemische Preconditionering tijdens het Second Window Of Protection bij een sub-maximale Åstrand test.

T. van Beusekom
R. Scholten
M. Veenink

Opdrachtgever: Joost Seeger
Docentbegeleider: Michelle Compter

Instituut Paramedische Studies – Fysiotherapie
Hogeschool van Arnhem en Nijmegen



Prestatieverbetering door middel van Ischemische Preconditioning tijdens het Second Window Of Protection bij een sub-maximale Åstrand test.

Thijs van Beusekom · Robin Scholten · Mark Veenink

Hogeschool van Arnhem en Nijmegen, Instituut Paramedische Studies, Fysiotherapie.

Opdrachtgever: Joost Seeger, Docentbegeleider: Michelle Compter.

Correspondentie: ipcpraktijkgerichtonderzoek@gmail.com

Publicatie: 10 januari 2016

Samenvatting

Introductie: Prestatieverbetering is binnen de topsport van groot belang. Sporters zijn dan ook voortdurend op zoek naar manieren om dit te kunnen realiseren. Ischemische preconditioning (IPC) is hier mogelijk één van. In deze studie is onderzocht of IPC leidt tot prestatieverbetering in het Second Window of Protection (SWOP) bij fietsers. Er is ook gekeken naar de mate van pijn bij IPC. **Methode:** Twaalf gezonde mannen voerden een Åstrand test uit in een gerandomiseerde cross-over studie. 24 uur voorafgaand ondergingen zij door middel van bilaterale geplaatste bovenbeen occlusiemanchetten een interventie (IPC: 3 x 5 min. 220 mmHg.) of controle interventie (SHAM-IPC: 3 x 5 min. 20 mmHg.). De gepaarde T-Toets is gebruikt om te kijken naar het verschil in VO_2 max binnen één persoon. De pijnscores zijn vastgelegd met de NPRS schaal. **Resultaten:** De gemiddelde VO_2 max na IPC was 50.8 ± 6.0 ml/kg/min en de gemiddelde VO_2 max na SHAM-IPC was 52.5 ± 7.0 ml/kg/min. Het gemiddelde verschil in de VO_2 max tussen SHAM-IPC en IPC is -1.7 ± 5.5 ml/kg/min ($p=0.313$). NPRS mediaan scores van 5 bij IPC en 0 bij SHAM-IPC werden gerapporteerd. **Conclusie:** IPC toegepast op de onderste extremiteiten geeft geen significante prestatieverbetering bij de Åstrand test in het SWOP bij een ongetrainde groep. Vanwege de hoge pijnscores lijkt IPC niet gebruiksvriendelijk.

Keywords: Ischemie · Ischemische Preconditioning · Second window of protection · Prestatieverbetering · Åstrand · Submaximale test · Fietsers · VO_2 max

Introductie

In 2014 deed 53 procent van de Nederlanders van 12 tot 80 jaar wekelijks aan sport¹⁸. Hiervan waren in 2012 totaal 858 topsporters die voldeden aan de eis om te behoren tot de mondiale top¹⁵. Het is van groot belang voor deze kleine groep topsporters, dat zij zo goed mogelijk presteren binnen hun sport. Daarom wordt er voortdurend gezocht naar manieren om prestaties te verbeteren.

Eén van deze manieren is mogelijk ischemische preconditioning (IPC). IPC is het herhaaldelijk kortdurend afsluiten van de bloedtoevoer van een ledemaat met behulp van een bloeddrukmanchet. Tijdens het afsluiten van de bloedtoevoer ontstaat een ischemische periode. Na het loslaten van de druk volgt een periode van reperfusie. Deze afsluiting wordt meestal 3 tot 4 keer gedurende vijf minuten uitgevoerd, afgewisseld met vijf minuten reperfusie⁷. IPC komt voort uit onderzoek op muizen en

honden^{8,13,14}, waaruit bleek dat het een beschermend effect heeft op het hart bij een hartinfarct. Het hart van deze dieren liep namelijk minder schade op als er voorafgaand aan het hartinfarct IPC toegepast werd. Het beschermende effect van IPC ontstaat direct na het toedienen en houdt ongeveer drie uur aan¹⁴. Uit een vervolgstudie¹⁷ is bovendien gebleken dat dit beschermend effect na 24 uur terugkeert en dan voor ongeveer 48 uur aanhoudt. Deze tweede periode van bescherming heet het Second Window of Protection (SWOP).

Naast de beschermende werking op het hart heeft IPC ook invloed op andere organen. Het verbetert de spierfunctie⁹ direct na het toedienen van IPC en tijdens het SWOP⁴. In vervolgstudies op sporters lijkt er sprake te zijn van een significant prestatiebevorderend effect tijdens de eerste drie uur na het toedienen van IPC. Bij fietsers verhoogt het de maximale power output (W_{max})^{5,7} en kan het ervoor zorgen dat zij een maximale inspanning langer volhouden¹². Bij zwemmen en hardlopen werden soortgelijke effecten gevonden. Zwemmers waren gemiddeld 0,7 seconden sneller bij een maximale test op 100 meter¹¹ en hardlopers waren op een afstand van vijf kilometer gemiddeld 34 seconden sneller². Er zijn ook studies gedaan waarbij geen significant effect werd gevonden, zoals bij herhaalde sprintoefeningen⁶ of bij een self-paced looptest over 5000 meter¹⁶. Het is dus nog onduidelijk of IPC daadwerkelijk prestaties verbetert en of het afhankelijk is van de vorm van inspanning.

Daarnaast zijn er tot op heden geen studies gepubliceerd die specifiek gaan over prestatieverbetering als gevolg van IPC in het SWOP. Indien men een prestatieverbetering kan aantonen in het SWOP vergroot dat de mogelijkheden voor het toepassen van IPC bij sporters. Het is dan mogelijk om het één dag van tevoren toe te dienen. Hierdoor hoeven sporters niet vlak voor hun prestatie IPC toe te passen en kunnen ze zich beter voorbereiden. Daarnaast houdt het effect van IPC tijdens het SWOP langer aan dan direct na het toedienen. Hier kunnen sporters die een langdurige prestatie moeten

leveren, zoals wielrenners of meerkampers, hun voordeel uit halen.

Het doel van dit onderzoek is om duidelijkheid te krijgen of het toepassen van IPC tot een prestatieverbetering in het SWOP kan leiden bij een sub-maximale fietstest. Daarnaast wordt er gekeken naar het ervaren ongemak bij het toepassen van IPC en naar de ervaren zwaarte van de fietstest. Dit wordt gedaan om een beter beeld te krijgen van de toepasbaarheid van IPC en de beleving van de proefpersoon.

Bij fietsers is er in de eerste drie uur na het toedienen van IPC een prestatieverbetering gevonden^{5,7,12}. Afgaand op de kennis over het SWOP kan verwacht worden dat er ook na 24 uur een prestatieverbetering zal zijn.

Methodie

Deelnemers

Twaalf gezonde mannelijke deelnemers (gemiddelde leeftijd 21 ± 5 jaar, lengte 183 ± 8 centimeter en gewicht 75 ± 8 kilogram (tabel 1)) namen deel aan het onderzoek. Zij waren ongetrainde fietsers en voldeden allen aan de volgende inclusiecriteria: leeftijd 18 – 30 en Body Mass Index (BMI) 18 – 25. Proefpersonen werden uitgesloten wanneer zij rookten of leden aan hart- en vaatziekten, longaandoeningen, diabetes of wanneer zij relevante klachten aan het bewegingsapparaat van de onderste extremiteiten hadden. Het werven van de deelnemers heeft plaatsgevonden op de opleiding Fysiotherapie van de Hogeschool van Arnhem en Nijmegen. Op de digitale werkomgeving is een advertentie geplaatst, die ook werd gemaïld naar alle eerste en tweedejaars studenten. Alle deelnemers hebben voorafgaand aan het onderzoek een informed consent formulier ondertekend.

Ischemische preconditionering

De toepassing van (IPC) vond plaats in ruglig om er verzekerd van te zijn dat de proefpersonen tijdens de toepassing geen musculaire activiteit hadden. De bloeddrukmanchetten werden proximaal op de dijbenen geplaatst, vijf

IPC

Dijbeen links	220 mmHg.	0 mmHg.	220 mmHg.	0 mmHg.	220 mmHg.	0 mmHg.	Åstrand fietstest	
Dijbeen rechts	0 mmHg.	220 mmHg.	0 mmHg.	220 mmHg.	0 mmHg.	220 mmHg.		
Min.	0	5	10	15	20	25		30

SHAM-IPC

Dijbeen links	20 mmHg.	0 mmHg.	20 mmHg.	0 mmHg.	20 mmHg.	0 mmHg.	Åstrand fietstest	
Dijbeen rechts	0 mmHg.	20 mmHg.	0 mmHg.	20 mmHg.	0 mmHg.	20 mmHg.		
Min.	0	5	10	15	20	25		30

Figuur 1: Protocol IPC en protocol SHAM-IPC

centimeter distaal van de onderste rand van de trochanter major.⁷ Vervolgens pompten de onderzoekers de bloeddrukmanchetten afwisselend per been voor vijf minuten tot 220 mmHg op. Dit zorgde ervoor dat de arteriële en veneuze doorbloeding blokkeerde. Na vijf minuten volgden vijf minuten reperfusie. In deze reperfusie is er gewisseld naar het andere been en is de pijnscore van de vijf voorgaande minuten genoteerd door middel van de Numeric Pain Rating Scale (NPRS). Deze procedure is in totaal drie keer toegepast. (Figuur 1)

Bij de controle interventie (SHAM-IPC) was de procedure hetzelfde als bij IPC. Alleen zijn de bloeddrukmanchetten hierbij opgeblazen tot 20 mmHg., wat geen invloed had op zowel de arteriële als op de veneuze doorbloeding.

Protocol en metingen

Alle deelnemers hebben minstens 24 uur voorafgaand aan het onderzoek geen alcohol of cafeïne genuttigd en afgezien van zware fysieke sportarbeid. Alle testen zijn uitgevoerd in vaste condities met een constante temperatuur van 20°C.

De submaximale test (Åstrand test) is uitgevoerd op een fietsergometer van Seneca (Hogeschool Arnhem Nijmegen). De Åstrand test is door elke deelnemer twee keer uitgevoerd. Dit vond plaats op dezelfde dag en tijdstip, met één week ertussen. 24 uur voorafgaand aan de fietstest is de IPC of SHAM-IPC interventie toegepast. Door middel van enveloppen zijn de interventies random toegewezen; 1 = IPC, 2 = SHAM-IPC.

De deelnemers zijn niet geïnformeerd over het doel van de studie om een placebo effect van IPC en of SHAM-IPC te voorkomen. De deelnemers is verteld dat er onderzoek werd gedaan naar het effect van verschillende soorten druk op de benen bij een fietstest. Zes deelnemers zijn gestart met IPC en de andere zes deelnemers zijn gestart met de SHAM-IPC.

Vanwege de kleine groep deelnemers (N=12) is gekozen voor een cross-over design om de power van het onderzoek te verhogen. Dit houdt in dat alle deelnemers beide interventies ondergingen.

Åstrand fietstest	In fietsen RPM 55	Wattage omhoog >130 HF.	HF. per 15 sec. noteren	HF. per 15 sec. noteren	HF. per 15 sec. noteren	Steady State?	Ja → Cooling down Nee → Door fietsen tot steady state	RPE afnemen	
Min.	0	2	4	5	6	7	8	9	10

Figuur 2: Protocol Åstrand test

De Åstrand test is gestart met twee minuten in fietsen op 30 Watt. De deelnemers zijn geïnstrueerd om te fietsen met 55 omwentelingen per minuut (RPM). Na het in fietsen is in twee minuten tijd het wattage verhoogd tot de gewenste hartfrequentie ($HF > 130$) was bereikt. Indien dit niet het geval was werd een minuut extra genomen om de hartslag op het gewenste niveau te krijgen.¹ Wanneer de gewenste HF bereikt was, startte de test en is iedere 15 seconden de HF genoteerd tot de zevende minuut. De gemiddelde HF van de laatste twee minuten moet een steady state aantonen. Dit wil zeggen niet meer dan 5 slagen per minuut verschil. Indien een steady state aangetoond was, werd er gestart met de cooling down. Indien de $HF > 170$ was, werd de test gestopt uit veiligheidsoverwegingen. Direct na de test is de Rating of Perceived Exertion schaal (RPE) afgenomen om de ervaren inspanning te meten. (Figuur 2)

Statistieken

De verwerking van de data uit het onderzoek is gedaan met behulp van het statistische programma IBM SPSS Statistics versie 23¹⁹. De waarden van de $VO_2\max$, de borgscores en de NPRS scores zijn onderling met elkaar vergeleken in SPSS.

Er is gebruik gemaakt van beschrijvende statistiek om de groep deelnemers te beschrijven. Indien sprake was van een normale verdeling werden de data als gemiddelde en SD weergegeven en anders als de mediaan en de interkwartielrange.

Door middel van de Kolmogorov-Smirnov test, de Q-Q plot, het gemiddelde en de mediaan, de skewness en kurtosis en een histogram is beoordeeld of er sprake was van een normale verdeling van de data.

Om te bepalen of er een verschil tussen beide interventies op de $VO_2\max$ binnen één persoon heeft plaats gevonden is er gekozen voor een gepaarde T-Toets. Hierbij is een significantieniveau van 0.05 aangehouden, waarbij < 0.05 stond voor een significante

verbetering van de $VO_2\max$. Tevens stond < 0.05 voor een significant verschil in pijn tijdens het preconditioneren en voor een significant verschil in de ervaren inspanning tijdens de Åstrand test.

Resultaten

Baseline

Tijdens het onderzoek zijn er geen deelnemers uitgevallen. Tabel 1 geeft de baseline gegevens van de deelnemers weer.

Baseline gegevens	Gemiddelde \pm SD
Leeftijd	21 \pm 2
Gewicht (kg)	75 \pm 8
Lengte (cm)	183 \pm 8
BMI	22,28 \pm 1,8

Tabel 1: Baseline gegevens

Normale verdeling

Na het bekijken van de gemiddelde en de mediaan, de Q-Q plot, het histogram, de skewness en kurtosis en na het afnemen van de Kolmogorov-Smirnov test ($P = 0.2$) is aangenomen dat de groep normaal verdeeld is.

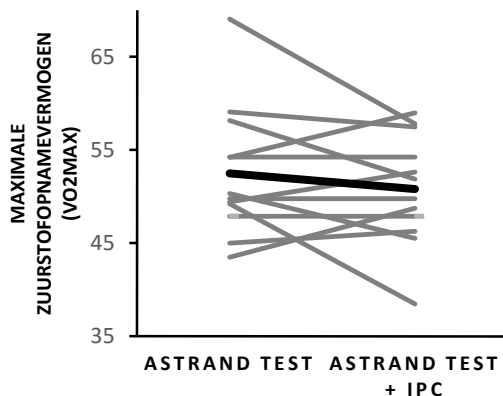
Åstrand test

De gemiddelde $VO_2\max$ na IPC was 50.8 ± 6.0 ml/kg/min en de gemiddelde $VO_2\max$ na SHAM-IPC was 52.5 ± 7.0 ml/kg/min (zie tabel 2). Het gemiddelde verschil in de $VO_2\max$ tussen SHAM-IPC en IPC is -1.7 ± 5.5 ml/kg/min, wat geen significant verschil betekent ($p = 0.313$).

Åstrand	Gemiddelde + SD
IPC	50.8 (6.0)
SHAM-IPC	52.5 (7.0)

Tabel 2: Gemiddeldes Åstrand test

Er zijn individuele verschillen zichtbaar bij de $VO_2\text{max}$ na de verschillende testen. Er waren vier deelnemers met een lagere $VO_2\text{max}$ na IPC, vijf hadden een hogere $VO_2\text{max}$ na IPC en drie scoorden hetzelfde. Daarbij varieerden de waarden tussen 5.27 ml/kg/min hoger tot 11.24 ml/kg/min lager na IPC (zie figuur 3).



Figuur 3: Individuele verschillen (grijze lijnen) + gemiddelde verschil (zwarte lijn)

De mediaan van de gerapporteerde pijn was na het preconditioneren NPRS = 5 en na controle interventie NPRS = 0 waarbij IPC significant hoger scoort dan SHAM-IPC ($p < 0.001$). Bij IPC was er een dalende trend zichtbaar tussen de 1^e, 2^e en 3^e vijf minuten van het toepassen van de IPC, waarbij er een significante afname aanwezig was ($P < 0.001$) van een pijnscore van NPRS = 6 naar NPRS = 4 (Tabel 3).

	IPC		
	1 ^e vijf minuten	2 ^e vijf minuten	3 ^e vijf minuten
Mediaan	6	5	4
	SHAM-IPC		
	1 ^e vijf minuten	2 ^e vijf minuten	3 ^e vijf minuten
Mediaan	0	0	0

Tabel 3: Mediaan NPRS

Bij de waarden van de RPE werden geen bijzonderheden gevonden. Daarom wordt dit niet verder vermeld.

Discussie

Deze studie is gedaan om te bekijken of er prestatieverbetering plaatsvindt in het SWOP na het toepassen van IPC. In tegenstelling tot de gestelde hypothese is er geen verbetering

gevonden in het SWOP na het toedienen van IPC. De $VO_2\text{max}$ was na het toepassen van IPC gemiddeld 1,7 ml/kg/min minder dan na het toepassen van de controle interventie.

Tijdens het toepassen van IPC en SHAM-IPC zijn er pijnscores (NPRS) bijgehouden om te meten wat het ervaren ongemak van de deelnemers was. Uit de resultaten blijkt dat er een significant verschil is tussen de toepassing van IPC (mediaan 5) en de SHAM-IPC (mediaan 0).

Een kwaliteit van deze studie is dat alles gestandaardiseerd was. De onderzoekers hebben voorafgaand aan de studie het protocol van de interventie en de Åstrand test meerdere malen doorgenomen. Hierdoor is er een standaard gecreëerd waar alle onderzoekers mee hebben gewerkt. Het onderzoek, het toepassen van de interventies en het afnemen van de Åstrand fietstest is altijd door tenminste twee onderzoekers gedaan. Op deze manier konden de onderzoekers minder snel van de standaard afwijken.

Er zijn geen andere onderzoeken gedaan naar het effect van IPC op prestaties in het SWOP, waardoor de uitkomsten van dit onderzoek niet direct te vergelijken zijn. Het lijkt er echter wel op dat IPC in het SWOP een effect kan hebben. Wat in een review uit 2010 naar voren kwam¹⁰, is dat IPC in het SWOP een kleiner effect heeft dan direct na toepassing. Dit is een mogelijke verklaring voor het feit dat er in dit onderzoek geen prestatieverbetering gevonden is in het SWOP, wellicht is het effect van IPC in het SWOP te gering om voor een prestatieverbetering te zorgen.

Daarnaast bevat dit onderzoek enkele beperkingen. Het relatief kleine aantal deelnemers dat deel heeft genomen aan het onderzoek is hiervan de voornaamste. Hierdoor kon geen eenduidig verschil worden gevonden tussen de twee interventies. Bij een grotere groep deelnemers zal het effect van externe factoren afnemen. Daardoor wordt de kans op statistisch significante verschillen groter.

In voorgaande studies^{6,11,16}, waarbij het effect van IPC direct na het toedienen werd onderzocht, is vaak een groep deelnemers gebruikt die veel aan sport deed. Meestal sloot de sport die zij uitoefenden ook aan bij de gebruikte testen in deze studies. In dit onderzoek is een heterogene groep gebruikt op het gebied van sport. De heterogene groep kan eventueel een beperking zijn voor het onderzoek. Het is mogelijk dat het effect van IPC vooral naar voren komt wanneer een geoefend fietser de test uitvoert. Het lichaam is dan meer gewend aan de inspanning van het fietsen en reageert dan wellicht meer op de toepassing van IPC.

Voor dit onderzoek werd de submaximale Åstrand fietstest gebruikt. Ondanks dat er in het verleden studies gedaan zijn waarbij een prestatieverbetering werd gevonden bij een submaximale test¹², gebruikten de meeste studies die een positief effect vonden een maximale test. Aangezien er geen prestatieverbetering is gevonden, is de Åstrand test wellicht een beperking voor het onderzoek geweest. Mogelijk is er bij een maximale test wel een prestatieverbetering zichtbaar in het SWOP. Een verklaring hiervoor zou zijn, dat het lichaam verder uitgeput moet worden om het effect van IPC in het SWOP aantoonbaar te maken. Een vervolgstudie zou hier eventueel meer duidelijkheid over kunnen geven.

Tot slot ontstaat uit de verkregen pijnscores de discussie of IPC toepasbaar is in de praktijk. Een NPRS mediaan score 5 is relatief hoog, vooral als men nagaat dat er ook nog hogere scores werden gerapporteerd. Een VAS score van 49 ± 17 mm wordt beschouwd als matige pijn en VAS 75 ± 18 mm wordt beschouwd als ernstige pijn.³ Het is echter niet mogelijk om de NPRS data te vergelijken vanwege het feit dat andere studies hier nog geen onderzoek naar hebben gedaan. Het is daarom aan te bevelen dat vervolgstudies deze data meenemen in hun onderzoek naar IPC en prestatieverbetering.

Conclusie

IPC toegepast op de onderste extremiteiten geeft geen prestatieverbetering bij de Åstrand fietstest in het SWOP bij een heterogene groep. Om een valide uitspraak te kunnen doen of IPC prestatieverbetering geeft in het SWOP, moet er nader onderzoek gedaan worden met een grotere groep deelnemers. Hierbij is aan te bevelen dat er een groep wordt gebruikt die de geteste sport beoefend en dat er een maximaaltest wordt gebruikt in plaats van een submaximaal test. Indien IPC wel zou werken in het SWOP, is het mogelijk niet gebruiksvriendelijk vanwege de pijnlijke toepassing. Het is de vraag of het ongemak wat de sporter ervaart opweegt tegen het resultaat.

Dankwoord

Wij willen in het bijzonder Michelle Compter, onze docentbegeleider, bedanken voor haar enthousiaste en intensieve begeleiding tijdens dit project. Daarnaast bedanken wij onze opdrachtgever, Joost Seeger, voor zijn expertise en sturing in dit onderzoek. Tot slot willen wij de deelnemers bedanken voor hun tijd en inzet om dit onderzoek te kunnen realiseren.

Referenties:

1. Åstrand P-O, Ryhming I. A Nomogram for Calculation of Aerobic Capacity (Physical Fitness) From Pulse Rate During Submaximal Work. *J Appl Physiol* [Internet]. 1954;7(2):218–21. Available from: <http://jap.physiology.org/content/7/2/218.abstract>
2. Bailey TG, Jones H, Gregson W, Atkinson G, Cable NT, Thijssen DHJ. Effect of ischemic preconditioning on lactate accumulation and running performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(11):2084–9.
3. Collins L, Moore A, McQuay H. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres. *Pain*. :95–7.
4. Crestanello J a, Lingle DM, Kamelgard J, Millili J, Whitman GJ. Ischemic preconditioning decreases oxidative stress during reperfusion: a chemiluminescence study. *J Surg Res*. 1996;65(1):53–8.

5. Crisafulli A, Tangianu F, Tocco F, Concu A, Mameli O, Mulliri G, et al. Ischemic preconditioning of the muscle improves maximal exercise performance but not maximal oxygen uptake in humans. *J Appl Physiol*. 2011;111(2):530–6.
6. Gibson N, Mahony B, Tracey C, Fawcner S, Murray A. Effect of ischemic preconditioning on repeated sprint ability in team sport athletes. *J Sports Sci* [Internet]. 2014;0414(September):1–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02640414.2014.988741>
7. De Groot PCE, Thijssen DHJ, Sanchez M, Ellenkamp R, Hopman MTE. Ischemic preconditioning improves maximal performance in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2010;108(1):141–6.
8. Guo Y, Wu WJ, Qiu Y, Tang XL, Yang Z, Bolli R. Demonstration of an early and a late phase of ischemic preconditioning in mice. *Am J Physiol*. 1998;275(4 Pt 2):H1375–87.
9. Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2008;79(3):377–86. Available from: <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/cvr/cvn114>
10. Hausenloy DJ, Yellon DM. The Second Window of Preconditioning (SWOP) where are we now? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2010;24(3):235–54.
11. Jean-St-Michel E, Manlihot C, Li J, Tropak M, Michelsen MM, Schmidt MR, et al. Remote preconditioning improves maximal performance in highly trained athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(7):1280–6.
12. Kido K, Suga T, Tanaka D, Honjo T, Homma T, Fujita S, et al. Ischemic preconditioning accelerates muscle deoxygenation dynamics and enhances exercise endurance during the work-to-work test. *Physiol Rep*. 2015;3(5).
13. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, Fuji H, Oe H, Hori M, et al. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res*. 1993;72(6):1293–9.
14. Murry CE, Jennings RB, Reimer K a. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124–36.
15. Tiessen-Raaphorst A. Rapportage sport 2014 [Internet]. 2015. Available from: http://www.scp.nl/Publicaties/Alle_publicaties/Publicaties_2015/Rapportage_Sport_2014
16. Tocco F, Marongiu E, Ghiani G, Sanna I, Palazzolo G, Olla S, et al. Muscle Ischemic Preconditioning does not Improve Performance during Self-Paced Exercise. 2014;
17. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev*. 2003;83(4):1113–51.
18. Centraal bureau voor statistiek [Internet]. Den Haag/Heerlen. 2015 [cited 2015 Nov 18]. Available from: <http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=83021NED&D1=24-31&D2=0,5-13,37-41&D3=0&D4=I&HD=150422-0951&HDR=T&STB=G1,G2,G3>
19. IBM SPSS Statistics [Internet]. IBM; 2015. Available from: <http://www-01.ibm.com/support/docview.wss?uid=swg24038592>