

BSc Thesis Technische Geneeskunde

# Capnografie als diagnosticum voor disfunctioneel ademen bij kinderen met inspanningsgebonden benaauwdheidsklachten

A.J. Bosboom (s2104245)

F.R. Greebe (s2100533)

P.A. van den Heuvel (s2101297)

C.L. de Jong (s1914138)

Supervisors:

M.R. van der Kamp, MSc.

dr. B.J. Thio

P.B. Keijzer, MSc.

dr. ir. F.H.C. de Jongh

Tutor: J.J. Sieswerda, BSc.

21 juni 2021



## Voorwoord

Voor u ligt het verslag "Capnografie als diagnosticum voor disfunctioneel ademen bij kinderen met inspanningsgebonden benauwdheidsklachten". Dit verslag is het resultaat van de Technische Geneeskundige opdracht ter afronding van de bachelor Technische Geneeskunde aan de Universiteit Twente. Afgelopen kwartiel is intensief gewerkt met het bedenken, opzetten en uitvoeren van het onderzoek en vervolgens het verwerken van de resultaten tot een aanbeveling of capnografie gebruikt kan worden voor het diagnosticeren van disfunctioneel ademen bij kinderen met inspanningsgebonden banauwdheidsklachten. Graag willen wij dit voorwoord gebruiken om een aantal mensen te bedanken.

Ten eerste zouden wij graag dr. B.J. (Boony) Thio, M.R. (Mattiënne) van der Kamp, MSc., en P.B. (Pascal) Keijzer, MSc. willen bedanken voor de enorme inzet om deze TGO mogelijk te maken. Jullie hebben ons overal bij begeleid en geholpen de metingen goed op te zetten en ons de mogelijkheid geboden met de juiste mensen contact te krijgen wanneer nodig.

Verder willen wij dr. ir. F.H.C. (Frans) de Jongh bedanken. Wij konden altijd voor advies of feedback bij u terecht, zelfs in uw vakantie. Mede door onze discussieochtenden in het MST hebben wij nooit stil gezeten en hebben wij onze, in ambitie groeiende, doelen weten te behalen.

Bovendien willen wij onze tutor, J.J. (Jelbrich) Sieswerda, BSc bedanken. Naast het regelmatig hoog houden van het moreel, heb jij ons geholpen met onze zelfreflectie. Door naar ons te luisteren en ons een spiegel voor te houden, heb je bijgedragen aan onze persoonlijke ontwikkeling en de samenwerking binnen de groep.

Naast onze begeleiders willen wij fysiotherapeuten Dionne Schoorlemmer en Anne Schoot bedanken. Wij zijn erg dankbaar dat we op zo'n korte termijn met jullie konden discussiëren over onze experimenten.

Als laatste willen wij A.T. (Arjen) Pelgröm, BSc en M. (Marieke) Massa, BSc bedanken. Wij waarderen het enorm dat jullie de tijd hebben genomen om met ons te sparren over het onderzoek.

Wij wensen u veel leesplezier toe.

Alan Bosboom,  
Fleur Greebe,  
Pascalle van den Heuvel en  
Chiem de Jong

Enschede, 21 juni 2021

## Afkortingenlijst

<b>AF</b>	Ademfrequentie
<b>CO<sub>2</sub></b>	Koolstofdioxide
<b>COPD</b>	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
<b>DA</b>	Disfunctioneel Ademen
<b>ECT</b>	Exercise challenge test
<b>EILO</b>	Exercise Inducible Laryngeal Obstruction
<b>fCO<sub>2</sub></b>	Fractie CO <sub>2</sub>
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Forced expired volume in 1 second
<b>HVS</b>	Hyperventilatie syndroom
<b>ILO</b>	Inducible Laryngeal Obstruction
<b>IQR</b>	Interquartile range
<b>l</b>	Lengte
<b>NQ</b>	Nijmegen Questionnaire
<b>η</b>	Viscositeit
<b>O<sub>2</sub></b>	Zuurstof
<b>p</b>	Overschreidingskans
<b>P</b>	Druk
<b>P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub></b>	CO <sub>2</sub> druk in de alveoli
<b>PCO<sub>2</sub></b>	Partiële CO <sub>2</sub> -druk
<b>P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub></b>	Partiële CO <sub>2</sub> -druk aan het eind van de ademhaling
<b>P<sub>v</sub>CO<sub>2</sub></b>	Gemengde veneuze CO <sub>2</sub> -druk
<b>r</b>	Straal
<b>R</b>	Weerstand
<b>TV</b>	Teugvolume
<b>T<sub>cap</sub></b>	Tijdcapnogram
<b>V</b>	Volume
<b>V<sub>cap</sub></b>	Volumecapnogram
<b>VCO<sub>2</sub></b>	Volume CO <sub>2</sub> wat per minuut wordt uitgeademd
<b>VE</b>	Expiratoir volume
<b>V<sub>eq</sub>CO<sub>2</sub></b>	Ratio tussen ventilatie per minuut en CO <sub>2</sub> -productie.
<b>VE'/VCO<sub>2</sub>'</b>	Gradiënt van de helling van VE'/VCO <sub>2</sub> '
<b>VTCO<sub>2</sub></b>	Uitegeademde volume CO <sub>2</sub> per teug

## Samenvatting

**Achtergrond** Disfunctioneel ademen is een overkoepelende term voor verschillende aandoeningen, waarbij op een verkeerde manier wordt geademd. Dit kan tot inspanningsgebonden benauwdheidsklachten leiden.

**Aanleiding** Op dit moment bestaat nog geen objectief diagnosticum om disfunctioneel ademen (DA) te diagnosticeren bij kinderen met inspanningsgebonden benauwdheidsklachten. Door de disfunctionele ademhaling veranderen mogelijk de koolstofdioxide ( $\text{CO}_2$ ) concentratie en de flow in de uitgeademde lucht. Een capnograaf meet deze eventuele veranderingen en kan hierdoor bijdragen aan het stellen van een objectieve diagnose van DA.

**Onderzoeksdoel** Het doel van dit onderzoek is het achterhalen of capnografie kan worden ingezet als een objectief diagnosticum voor kinderen met disfunctioneel ademen.

**Methode** Tijdens simulatie van verschillende vormen van DA tijdens inspanningstesten ( $n=4$ ), zijn volumecapnogrammen verkregen met behulp van de Jaeger Oxycon Pro<sup>®</sup> met een TripleV sensor. Hieruit zijn de volgende parameters bepaald: ademfrequentie, het teugvolume, de  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ , de  $V\text{TCO}_2$ , de  $V\text{CO}_2$ , de  $V_{\text{eq}}\text{CO}_2$ , de  $VE'/V\text{CO}_2'$ , de helling van fase II, de helling van fase III en de hoek tussen fase II en III. Een statistische analyse is uitgevoerd in SPSS met de Mann-Whitney U test om significante verschillen te bepalen.

**Resultaten** De volumecapnogrammen van de simulaties zijn per persoon vergeleken met de volumecapnogrammen van een normale inspanning. Daarnaast zijn de gesimuleerde ademhalingen tussen de proefpersonen vergeleken. Meerdere van de geanalyseerde parameters zijn wisselend significant verschillend ( $p<0.050$ ) bij verschillende simulaties van DA.

**Conclusie en aanbevelingen** De resultaten laten zien dat verschillende parameters vanuit de capnografie veelbelovend zijn voor het objectief diagnosticeren van DA. De volgende stap bestaat uit een onderzoek naar capnografie met juiste simulaties bij een grotere populatie.

*Keywords:* capnografie, disfunctioneel ademen, DA, inspanningsgebonden benauwdheidsklachten, kinderen

# Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Introductie</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Achtergrondinformatie</b>	<b>2</b>
2.1	De gezonde ademhaling . . . . .	2
2.1.1	Anatomie . . . . .	2
2.1.2	Fysiologie . . . . .	4
2.2	Disfunctioneel ademen . . . . .	6
2.2.1	Algemeen . . . . .	6
2.2.2	Classificering DA . . . . .	7
2.3	Diagnostiek . . . . .	8
2.3.1	Nijmegen Questionnaire . . . . .	8
2.3.2	Exercise Challenge Test . . . . .	8
2.3.3	Hyperventilatie Provocatietest . . . . .	9
2.4	Behandeling . . . . .	9
2.5	Capnografie . . . . .	10
2.5.1	Mainstream en sidestream capnografie . . . . .	11
<b>3</b>	<b>Rationale</b>	<b>12</b>
<b>4</b>	<b>Methode</b>	<b>13</b>
4.1	Metingen . . . . .	13
4.1.1	Inspanningsprotocol . . . . .	13
4.1.2	Simulaties . . . . .	13
4.2	Dataverwerking . . . . .	14
4.3	Statistische analyse . . . . .	16
<b>5</b>	<b>Resultaten</b>	<b>17</b>
5.1	Populatiekarakteristieken . . . . .	17
5.2	Vergelijken rust en normale inspanning . . . . .	18
5.3	Correctie resultaten . . . . .	19
5.4	Resultaten thoracaal dominante ademhaling . . . . .	20
5.5	Resultaten abdominaal geforceerde ademhaling . . . . .	22
5.6	Resultaten hyperventileren . . . . .	24
5.7	Resultaten periodiek diep zuchten . . . . .	27
5.8	Resultaten thoraco-abdominale asynchronie . . . . .	29
5.9	Resultaten EILO . . . . .	31
<b>6</b>	<b>Discussie</b>	<b>33</b>
6.1	Interpretatie resultaten . . . . .	33
6.1.1	Vergelijking rust en normale inspanning . . . . .	33
6.1.2	Thoracaal dominante ademhaling . . . . .	33
6.1.3	Abdominaal geforceerde ademhaling . . . . .	35
6.1.4	Hyperventileren . . . . .	36
6.1.5	Periodiek diep zuchten . . . . .	36
6.1.6	Thoraco-abdominale asynchronie . . . . .	37
6.1.7	EILO . . . . .	38
6.1.8	Vergelijking verschillende vormen DA . . . . .	40
6.2	Populatiekarakteristieken . . . . .	42

6.3	Limitaties . . . . .	42
6.3.1	Studie-opzet . . . . .	42
6.3.2	Data-analyse . . . . .	43
6.3.3	Toepassing op kinderen . . . . .	43
6.4	Relevantie van het onderzoek . . . . .	44
6.5	Aanbevelingen . . . . .	45
<b>7</b>	<b>Conclusie</b>	<b>47</b>
	<b>Referenties</b>	<b>48</b>
<b>A</b>	<b>Nijmegen Questionnaire</b>	<b>54</b>
<b>B</b>	<b>Matlab</b>	<b>55</b>
B.1	Script . . . . .	55
B.2	Uitleg script . . . . .	64
<b>C</b>	<b>Boxplot per parameter voor alle ziektebeelden</b>	<b>67</b>
<b>D</b>	<b>Informed consent</b>	<b>72</b>
<b>E</b>	<b>Informatiebrochure</b>	<b>73</b>

# 1 Introductie

Ongeveer 1 op de 7 kinderen heeft last van inspanningsgebonden benauwdheidsklachten.[1] Voor klinici is niet altijd duidelijk, welk ziektebeeld hieraan ten grondslag ligt. Een mogelijke oorzaak van de klachten zou disfunctioneel ademen (DA) kunnen zijn. DA wordt veroorzaakt door functionele abnormaliteiten in de thorax, het abdomen of het laryngeale mechanisme van de respiratie.[2] In de praktijk vindt vaak onderdiagnostiek plaats van DA of de diagnose wordt pas laat gesteld. Voordat aan DA wordt gedacht, worden eerst veel onderzoeken verricht. Hiermee worden eerst hart- en longziekten uitgesloten. Een objectieve diagnose van DA is wenselijk, om de overvloed aan onnodige onderzoeken te beperken.

Op dit moment wordt de diagnose van DA gesteld aan de hand van vragenlijsten of door het beoordelen van de ademhaling door zorgverleners. Hierbij wordt een anamnese afgenomen en gekeken naar het ademhalingsgeluid en de rib- en buikbewegingen tijdens de ademhaling. De vragenlijsten en beoordeling van de ademhaling kunnen echter zorgen voor interbeoordelaarsvariabiliteit. Capnografie zou hier mogelijk een uitkomst kunnen bieden als objectief diagnosticum.[3, 4]

Bij capnografie wordt met behulp van een capnograaf de koolstofdioxide ( $\text{CO}_2$ ) concentratie in de uitgeademde lucht en de flow gemeten. Hiervan kan een grafische weergave worden gegeven in een capnogram. DA zou door het veranderde ademhalingspatroon een veranderingen in de flow en de concentratie  $\text{CO}_2$  kunnen veroorzaken. Hierdoor zijn mogelijk afwijkingen te zien in het capnogram.[5]

Dit onderzoek analyseert de toegevoegde waarde van parameters uit dit capnogram aan de hand van de volgende hoofdvraag: *'In hoeverre kan disfunctioneel ademen bij kinderen met inspanningsgebonden benauwdheidsklachten objectief gediagnosticeerd worden met behulp van capnografie?'*. Om de vraag te beantwoorden zullen tijdens inspanning simulaties van DA worden gesimuleerd en zal de toegevoegde waarde worden bepaald van de ademfrequentie, de helling van fase II, de helling van fase III, de hoek tussen fase II en fase III, de  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ , het teugvolume, de  $\text{VTCO}_2$ , de  $\text{VCO}_2$ , de  $\text{V}_{\text{eq}}\text{CO}_2$  en de  $\text{VE}'/\text{VCO}_2$ . [5, 6, 7, 8, 9, 10] De verwachting is dat met enkele van deze parameters, of een combinatie van, disfunctioneel ademen kan worden onderscheiden van een normale ademhaling en daarmee bijgedragen kan worden aan een objectieve diagnosticering.



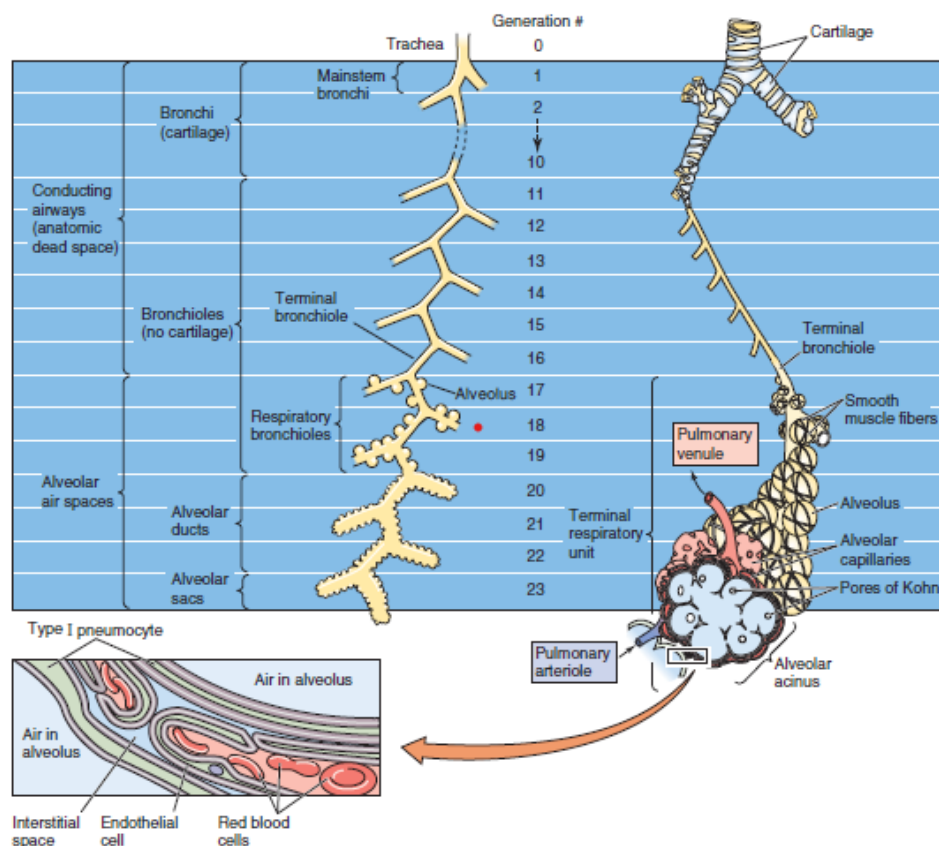
## 2 Achtergrondinformatie

### 2.1 De gezonde ademhaling

#### 2.1.1 Anatomie

De longen zijn ontwikkeld om de uitwisseling van gassen tussen het bloed en de ingeademde lucht te optimaliseren. De longen zijn verdeeld in drie lobben aan de rechterkant en twee lobben aan de linkerkant, die door de pleura gescheiden zijn. De lucht die door de neus of mond ingeademd wordt, komt via de larynx en de trachea in 16 generaties van geleidende bronchi en bronchioles terecht, zie figuur 1. De bronchi worden relatief stijf gehouden door de kraakbeenringen, die zich om de bovenste generaties bevinden. Deze bedekken de anterior zijde van de trachea en hebben posterior een opening die wordt opgevuld door een membraan. Vanaf het punt dat geen kraakbeenringen rond de luchtwegen zit, spreken we van bronchioli.[11]

De alveoli verschijnen in de wanden van de bronchioli ter hoogte van de 17<sup>e</sup> generatie van de luchtwegen, die hier de naam respiratoire bronchioli aan te danken hebben. Dit is dan ook het einde van de geleidende luchtwegen, ookwel de anatomische dode ruimte, vanaf hier beginnen de respiratoire bronchioli. Ter hoogte van de 20<sup>e</sup> generatie van de luchtwegen, bestaat de gehele wand enkel uit alveoli. Dit heten ook wel de ductuli alveolares. Deze ductuli alveolares eindigen rond de 23<sup>e</sup> generatie in de alveolaire sacculi.[12]



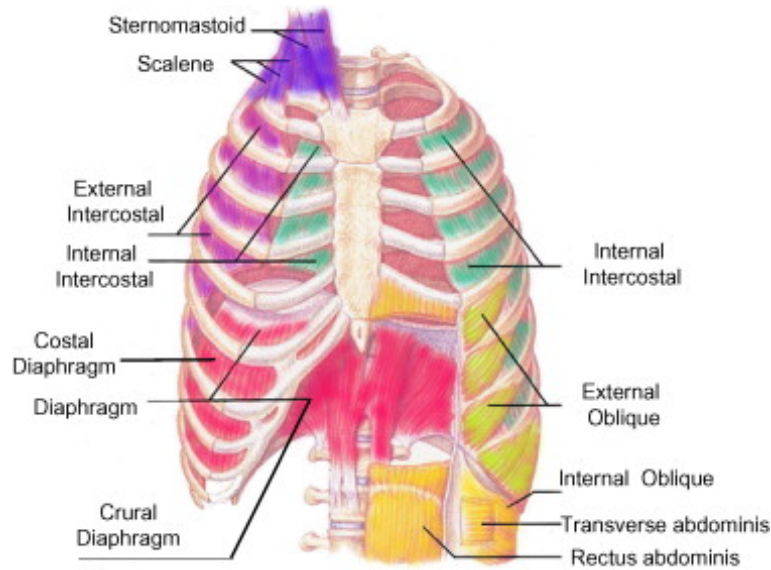
FIGUUR 1: Generaties van de luchtwegen [11]

Behalve de alveoli, zijn 2 soorten ademhalingspiers die van belang zijn voor een goede ademhaling. Dit zijn de inspiratoire en expiratoire spieren. De inspiratoire spieren zorgen dat longen gevuld worden met lucht. De belangrijkste inspiratoire spieren zijn het diafragma en de buitenste intercostaalspiers. Aanspanning van het diafragma veroorzaakt een toenemend volume in de thorax, waardoor deze zich vult met lucht. De buitenste intercostaalspiers zorgen dat de ribben omhoog bewegen, wat ook zorgt voor een toenemend volume van de thorax.[11, 13, 14]

De hulpademhalingspiers dragen bij aan de inspiratie en bestaan uit de sternomastoideus spier, scalenus spiergroep, serratus spier en beide pectoralis spieren. Deze spieren fungeren echter voornamelijk voor de inspiratie gedurende inspanning en in mindere mate voor inspiratie onder normale omstandigheden. Expiratie is een passief proces, doordat de long door zijn elasticiteit uit zichzelf naar binnen wordt getrokken. Voor geforceerde expiratie, spannen de abdominale spieren en binnenste intercostaalspiers zich aan om lucht uit de longen te forceren.[13, 14, 15]

Het respiratoir systeem van een kind varieert op verschillende gebieden van het respiratoir systeem van volwassenen. Het laatste stadium van de ontwikkeling van de long, het alveolaire stadium, loopt namelijk nog door na de geboorte. In dit stadium zullen de twintig miljoen longblaasjes die bij de geboorte aanwezig zijn, toenemen tot 300 miljoen longblaasjes op een leeftijd van acht jaar.[16] De toename van de longblaasjes loopt parallel met de toename van het alveolaire oppervlak: van  $2.8\text{m}^2$  bij de geboorte, tot  $32\text{m}^2$  na acht jaar en  $75\text{m}^2$  op volwassen leeftijd. Alveolaire vermenigvuldiging lijkt het belangrijkste mechanisme voor longgroei te zijn, maar individuele longblaasjes groeien ook nog.[16, 17, 18] Ook de  $\text{PaO}_2$  waarden in afgenomen bloedmonsters veranderen tot een leeftijd van acht jaar en worden daarna stabiel en vergelijkbaar met de  $\text{PaO}_2$  van volwassenen.[18] Derhalve kan vanaf het achtste levensjaar een betere vergelijking worden gemaakt tussen een kind en een (jong)volwassene.

Naast veranderingen in de alveoli, vinden andere ontwikkelingen plaats in het respiratoir systeem van een kind. Het kraakbeen in de hilaire bronchi blijft toenemen tot de volwassen leeftijd. Ook nemen in de proximale luchtwegen de gladde spiercellen toe vanaf acht maanden tot volwassenheid. Verder lijkt de innervatie van gladde spieren te veranderen met de leeftijd, aangezien het relatieve aantal peptide-bevattende zenuwen in het respiratoir systeem afneemt van de kindertijd tot de volwassen leeftijd.[18]



FIGUUR 2: Respiratoire spieren betrokken bij inspiratie en expiratie [19]

### 2.1.2 Fysiologie

De ademhaling bestaat uit vier processen: ventilatie, diffusie, perfusie en regulatie van de ademhaling. Ventilatie is het transport van lucht naar de longen toe bij inademing en van de longen af bij de uitademing. Diffusie maakt uitwisseling van zuurstof ( $O_2$ ) en koolstofdioxide ( $CO_2$ ) over het alveolocapillaire membraan mogelijk. Perfusie is de doorbloeding van de longcapillairen van en naar de longen. De regulatie van de ademhaling wordt gerealiseerd door verschillende receptoren voor de metabole behoefte.[20]

Bij de gezonde ademhaling wordt een constante verandering van het functionele longvolume gehandhaafd. Deze regulatie vindt plaats door een wisselwerking tussen de longen en de thorax, die een drukverandering introduceren. In de intrapleurale ruimte, tussen het viscerale en pariëtale blad van de pleura, is een negatieve druk ten opzichte van de barometrische druk aanwezig. Dit zorgt ervoor dat de longen niet naar binnen klappen als gevolg van de elastische reactiekracht. De reactiekracht van de thoraxwand is namelijk juist naar buiten gericht.[11] Op het moment dat inademingsspieren contraheren, vergroot de inhoud van de thorax, waardoor de intrapleurale druk meer negatief wordt. Dit komt doordat druk ( $P$ ) en volume ( $V$ ) omgekeerd evenredig met elkaar verband houden. Zie vergelijking 1.

$$V \propto \frac{1}{P} \quad (1)$$

Zodra de negatieve druk ontstaat, ontstaat een flow ( $\dot{V}$ ) van lucht de longen in, wat gelijk staat aan de inademing.[21] De flow door de luchtwegen is evenredig aan het drukverschil, maar omgekeerd evenredig aan de weerstand ( $R$ ). Zie vergelijking 2.

$$\dot{V} = \frac{\Delta P}{R} \quad (2)$$

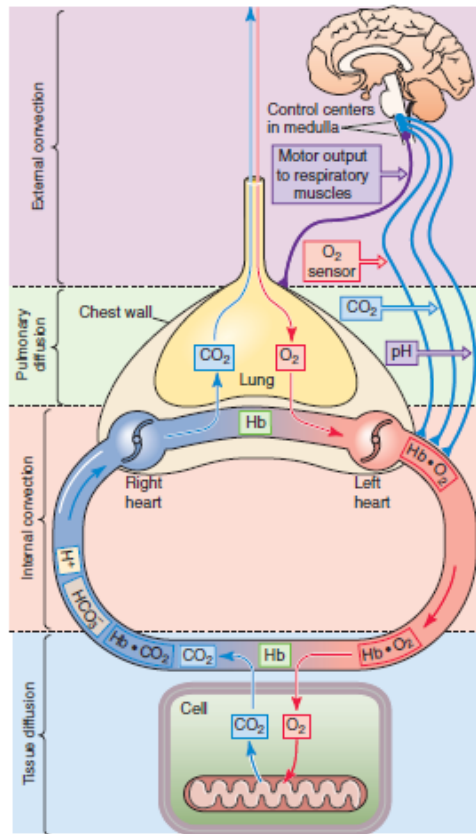
Wanneer de flow in de luchtwegen als een laminaire flow kan worden beschouwd en de diameter van de luchtwegen gelijk blijft, kan de wet van Poiseuille worden toegepast. Hiermee is een vergelijking op te stellen waarbij weergegeven wordt wat de invloed is van het drukverschil ( $\Delta P$ ), de viscositeit ( $\eta$ ), de lengte ( $l$ ) en de straal ( $r$ ) van de luchtwegen op de flow bij in- en uitademing. Zie vergelijking 3. De voorwaarden van de vergelijking volstaan echter niet voor de gehele luchtwegen, dus de vergelijking zal niet overal toegepast kunnen worden.

$$\dot{V} = \frac{\pi r^4}{8\eta} * \frac{\Delta P}{l} \quad (3)$$

De uitademing vindt onder normale omstandigheden passief plaats. De ademhalingsspieren ontspannen en het volume van de thorax verkleint. Dit resulteert in een stroom van lucht uit de longen.[11]

De ademhalingsspieren worden aangestuurd vanuit de hersenstam en het centrale zenuwstelsel. De perifere chemoreceptoren in de aorta en de halsslagader detecteren de  $PCO_2$  en de  $PO_2$  en geven via de nervus glossopharyngeus en nervus vagus deze veranderingen in concentratie door aan de hersenstam, waar het neurale ademhalingscentrum zit. Dit centrum bestaat uit de medulla oblongata en de pons. Deze stemmen de ademhaling vervolgens beter af op de behoefte en zullen de spieren behorende bij de in- en expiratie vervolgens aansturen via hersenzenuw V, VII, IX, X, XI en XII. Daarnaast worden de ademhalingsspieren ook direct aangestuurd via het ruggenmerg.

Voor geforceerde expiratie zijn vooral de intercostaal spieren en de abdominale spieren van belang. De intercostaal spieren worden aangestuurd door de intercostaal zenuwen afkomstig uit de ventrale hoorn van de thoracale ruggenmerg. De abdominale spieren worden aangestuurd door zenuwen uit de ventrale hoorn van het lumbale ruggenmerg. Voor inspiratie zijn vooral het diafragma en de intercostaal spieren van belang. Het diafragma wordt aangestuurd door de nervus phrenicus en de intercostaal spieren van de inspiratie worden aangestuurd door de intercostale zenuwen van de ventrale hoorn van het thoracale ruggenmerg.[11, 21]



FIGUUR 3: Respiratoir systeem met chemoreceptoren en neurale ademhalingscentrum[11]

De anatomische verschillen tussen een kind en een volwassene liggen ten grondslag aan de verschillen tussen de longfysiologie. Na de geboorte leidt groei van de luchtwegen niet alleen tot vergroting van de straal, oppervlakte en lengte van de luchtwegen, maar ook tot veranderingen in de mechanische eigenschappen van de luchtwegwanden. Zo hebben de luchtwegen van een kind een hogere compliantie in vergelijking met een volwassene.[18] De compliantie neemt met de jaren af vanaf het zesde levensjaar. De elastische terugslag van de ribbenkast neemt echter toe met de leeftijd, vanwege de toenemende onbeweeglijkheid van de ribbenkast en verhoogde intercostale spierspanning.[17]

## 2.2 Disfunctioneel ademen

### 2.2.1 Algemeen

Disfunctioneel ademen (DA) is in de literatuur een ambigu begrip. Dit resulteert in een verminderd inzicht in welke pathologische verschijnselen onder DA vallen. Barker et al.[22] beschrijven DA als een verandering in de normale biomechanische patronen van de ademhaling, welke resulteert in periodieke of chronische symptomen, die zowel respiratoir als non-respiratoir kunnen zijn. Volgens Boulding et al.[3] is DA een term die ademhalingsstoornissen beschrijft, waarin chronische veranderingen in het ademhalingspatroon resulteren in dyspneu en andere symptomen. Deze symptomen kunnen in afwezigheid of juist in aanwezigheid van fysiologische respiratoire- of cardiologische aandoeningen ontstaan.

Kinderen met DA presenteren zich vaak met een breed scala aan klachten.[23] Hoewel de klachten variëren tussen personen, zijn de meest voorkomende symptomen: hyperventilatie, dyspneu, kortademigheid, angst en een beklemmend of pijnlijk gevoel op de borst.[24] De klachten treden voornamelijk op gedurende inspanning, maar kunnen ook in rust aanwezig zijn.[25, 26] In een interview onder specialisten zijn daarnaast symptomen naar boven gekomen als afwijkende ademgeluiden, een verminderde expiratie duur tijdens inspanning, opgetrokken schouders, irregulaire ademhaling, hoogthoracale ademhaling en overmatig ademen tijdens het spreken.[25]

De precieze oorzaak van DA is niet bekend. De verwachting is dat zowel psychologische als respiratoire of cardiologische aandoeningen ten grondslag liggen aan de klachten bij kinderen met DA.[27] Angst wordt hierbij als grootste psychologische oorzaak gezien.[28] Hoewel DA als primaire aandoening wordt gezien, kan het ook als comorbiditeit optreden bij andere longaandoeningen, zoals astma. In dat geval spreekt men van secundair DA.[26].

### 2.2.2 Classificering DA

DA kan worden onderscheiden in de volgende zes categorieën: hyperventilatiesyndroom (HVS), periodiek diep zuchten, thoracaal dominante ademhaling, abdominaal geforceerde ademhaling, thoraco-abdominale asynchronie en *inducable laryngeal obstruction* (ILO)/ *exercise inducible laryngeal obstruction* (EILO). De laatste vorm wordt vaak als een apart ziektebeeld beschouwd.[25]

Bij HVS is sprake van een versnelde ademhaling met een teugvolume (TV) die de inspiratory capacity (IC) nadert.[25, 29] Deze versnelde ademhaling zorgt voor een daling van de partiële CO<sub>2</sub>-druk (PCO<sub>2</sub>), waardoor een respiratoir alkalose ontstaat. Dientengevolge kunnen tintelingen of gevoelloosheid optreden. Bovendien kunnen spieren zich willekeurig gaan aanspannen.[30] Bij te lang aanhouden van hyperventilatie, kan het lichaam in een comateuze toestand raken.[31]

Periodiek diep zuchten is een onregelmatig ademhalingspatroon, waarbij frequent wordt gezucht. Soms overlapt dit met het hyperventilatiesyndroom. Bij zuchten wordt het TV driemaal zo groot als normaal en zal het longvolume langzaam toenemen. Hoewel diep zuchten ook bij gezonde mensen en astmatische personen voorkomt, spreekt men van DA op het moment dat het gepaard gaat met dyspneu en het zuchten frequenter voorkomt (meer dan één keer per vijf minuten).[3] Door het diepe zuchten kan een hypercapnische alkalose ontstaan, doordat het PCO<sub>2</sub> enorm afneemt bij een zucht.[32]

De thoracaal dominante ademhaling kenmerkt zich door specifieke bewegingen van de thorax. Het manubrium sterni wordt omhoog bewogen, de bovenste ribbenkast wordt te veel gebruikt en er is een tekort aan laterale intercostale uitzetting.[32] Een symptoom van een thoracale dominante ademhaling is dyspneu. Patiënten met een thoracale dominante ademhaling zullen daarom hoog scoren op de Nijmegen questionnaire (NQ).

Een geforceerde buikademhaling kenmerkt zich door een extreme samentrekking van de abdominale spieren om goed uit te kunnen ademen. Door het aanspannen van de oblique spieren wordt de inhoud van de buik extra tegen het diafragma aangedrukt. Hierdoor komt het diafragma verder in de thorax te liggen en wordt meer lucht uit de borstholte gedrukt.[33] Bij patiënten met *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD) en pul-

monaire hyperinflatie kan dit normaal zijn, echter wordt het aanspannen van de oblique spieren als DA gediagnosticeerd in afwezigheid van beide ziektebeelden.[3]

In het geval van thoraco-abdominale asynchronie, zijn de borst en de buik niet synchroon bezig met een in- of uitademing. Het gevolg hiervan is een inefficiënte ademhaling.[17] De buik- en borst ademhaling lopen asynchroon door een tijdsvertraging tussen de beweging van de borstkas en het abdomen.[34] Het vermoedelijke mechanisme van deze asynchronie is de ongecoördineerde activiteit van de ademhalingsspieren, voornamelijk inspiratoire spieren en het diafragma, die gerelateerd zijn aan de veranderingen in het mechanisme van de longen.[35] In extreme gevallen, wanneer de borst- en buikademhaling compleet in tegenfase lopen, heet deze ademhaling ook wel paradoxale ademhaling.[3, 34]

Ook kan bij DA sprake zijn van een obstructie in de bovenste luchtwegen. Deze obstructie ontstaat doordat de stembanden zich aanspannen bij inspiratie.[36] In dat geval is sprake van ILO.[25] Indien de klachten optreden bij inspanning, spreekt men van EILO. EILO kan resulteren in dyspneu, grove geluiden bij de ademhaling of *high-pitched* geluiden bij de ademhaling. Dit kan doorzetten tot een stridor, waardoor de geluiden geassocieerd kunnen worden met respiratoire nood. Ook zal het samen gaan met een toenemende inspiratie gedurende de beweging. EILO kenmerkt zich door het dichtzitten van de larynx tijdens inspiratie, mogelijk onder invloed van bepaalde stimuli. Bij kinderen zijn vooral beweging en angst de triggers die zorgen voor het dichtzitten van de larynx. Ook kan een stridor ontstaan tijdens inspiratie.[37] Bij EILO is door een vergroot teugvolume een hogere ventilatie per minuut waar te nemen. Patiënten met EILO bereiken ook sneller een kritisch inspiratoir reserve volume, waarvoor als compensatie de ademfrequentie omhooggaat.[38]

Volgens Boulding et al. staan deze verschillende vormen van DA niet altijd op zichzelf. Het is ook mogelijk dat meerdere vormen van DA bij één patiënt tegelijkertijd voorkomen. Daarnaast komen vormen van DA ook vaak voor in combinatie met longziekten als astma of COPD.[3]

## 2.3 Diagnostiek

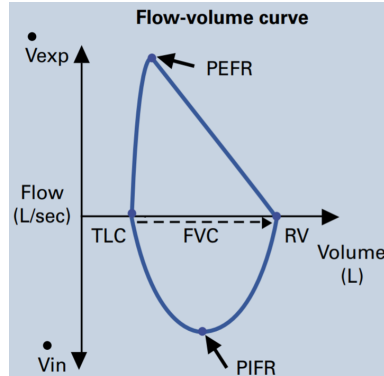
### 2.3.1 Nijmegen Questionnaire

De Nijmegen Questionnaire (NQ) werd dertig jaar geleden geïntroduceerd als screeningsmethode voor patiënten met hyperventilatieklachten.[39] Dit is een vragenlijst die bestaat uit 16 vragen, waarin de patiënt per klacht kan aangeven deze van nooit (0 punten) tot zeer vaak (4 punten) te ervaren. In bijlage A is hiervan een overzicht te vinden.[40] Bij een score hoger dan 23 van de 64 punten is sprake van een positieve diagnose van het HVS. De NQ is vooral op het HVS afgestemd, en biedt daardoor onvoldoende criteria voor diagnostiek van DA. Bovendien is de NQ nog niet gevalideerd voor kinderen.[39]

### 2.3.2 Exercise Challenge Test

De *Exercise Challenge Test* (ECT), gebaseerd op spirometrie, is een test die gebruikt wordt om te bepalen of een kind een inspanningsgebonden versmalling van de luchtwegen heeft. Na het blazen door een spirometer, levert de patiënt op een loopband een 6 minuten durende inspanning met een hartslag van 80% van de maximale hartslag. Bij volwassenen wordt na 5, 10, 15, 20 en 25 minuten na inspanning, opnieuw een spirometrie afgenomen. Bij kinderen gebeurt dit met kortere tussenpozen op minuut 1, 3, 6, 9, 12 en 15.[41]

Indien tussen twee opeenvolgende metingen meer dan 10% afname waarneembaar is in de *geforceerd expiratoir volume in één seconde* (FEV1), duidt dit op een versmalling van de luchtwegen.[42] Een ECT kan ook worden ingezet om EILO aan te tonen. Normaliter wordt EILO gediagnosticeerd door vlak na een ECT een laryngoscopie uit te voeren.[43]



FIGUUR 4: Flow-volume curve, aangepast van Pierce.[44]

### 2.3.3 Hyperventilatie Provocatietest

Hyperventilatie is een van de meest voorkomende symptomen bij DA. Naast een verhoogde ademfrequentie is sprake van hyperventilatie wanneer de  $P_{et}CO_2$  lager is dan 35mmHg.[45] De hyperventilatie provocatietest is een test die kan vaststellen of de veroorzaakte klachten van een patiënt worden veroorzaakt door het HVS. Gedurende de test wordt een aanval van hyperventilatie gesimuleerd, doordat de patiënt op een verhoogd tempo in- en uitademt. Het gevoel van de patiënt tijdens deze simulatie wordt vergeleken met het gevoel van de patiënt tijdens klachten. Bovendien heeft de patiënt een masker op die het aantal ademhalingen, het volume en de concentratie  $O_2$  in de lucht registreert.[46]

## 2.4 Behandeling

Op dit moment bestaat nog geen gouden standaard voor de behandeling van DA.[4] Bovendien hangt de behandeling af van de oorzaak van DA. Bij patiënten met secundaire DA, dient eerst de onderliggende oorzaak aangepakt te worden.

In het geval van een acute aanval van DA, zijn geruststelling en tijd vaak voldoende voor een patiënt om over de aanval heen te komen. Patiënten kunnen vervolgens door een respiratoir gespecialiseerde fysiotherapeut worden getraind, om sneller de controle terug te krijgen over hun ademhaling. Hier zijn twee belangrijke ademhalingstechnieken te onderscheiden: de Papworth en Buteyko methodes.

Bij de Papworth methode wordt patiënten aangeleerd met het diafragma te ademen, met de focus op een gecontroleerde en langzame nasale ademhaling. Op de korte termijn lijken de symptomen te verdwijnen en wordt de  $PCO_2$  hoger. Op de lange termijn is dit echter nog niet vastgesteld. De Buteyko techniek beschrijft het gebruik van een nasale ademhaling en het implementeren van gecontroleerde pauzes, met als doel om hyperventilatie te reduceren. De techniek lijkt ook te werken voor patiënten met een thoracaal dominante ademhaling, maar het moet nog bewezen worden of met deze techniek de end-tidal  $CO_2$  kan worden verhoogd.[3]

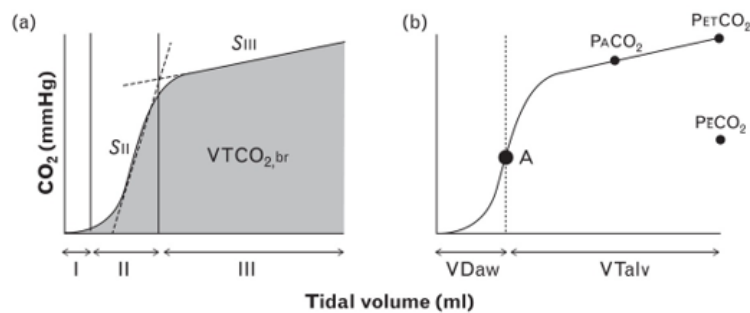


## 2.5 Capnografie

Middels capnografie kan de  $\text{CO}_2$ -concentratie in de uitgeademde lucht worden bepaald. Dit wordt gedaan door te meten hoeveel van het door de capnograaf uitgezonden infrarode licht ( $\lambda=4.26 \text{ mm}$ ) wordt geabsorbeerd door het uitgeademde lucht.[47] Na het meten van het doorgelaten infrarode licht vindt een kleine correctie plaats, aangezien ook distikstofmonooxide infrarood licht absorbeert uit de uitgeademde lucht. Vervolgens wordt de gemeten  $\text{CO}_2$ -concentratie in de lucht omgezet in een bijbehorende  $\text{PCO}_2$ .[48]

Een capnogram kan twee varianten capnogrammen weergeven. Een capnograaf kan de  $\text{PCO}_2$  zowel plotten tegen de tijd als tegen het volume. Het verschil tussen de twee is dat je bij een volumetrisch capnogram ( $V_{\text{cap}}$ ) alleen de expiratie kan zien, terwijl bij een tijdsgebonden capnogram ( $T_{\text{cap}}$ ) de inspiratie ook zichtbaar is.[49] Het nadeel van een  $T_{\text{cap}}$  is dat je niets kan zeggen over het volumetrische component van het signaal. Dit is essentieel als men wil inschatten waar het probleem zich voordoet in het respiratoir stelsel.[50] In een  $V_{\text{cap}}$  kunnen variabelen zoals het dode volume en de hoeveelheid geëlimineerd  $\text{CO}_2$  per volume-eenheid berekend worden, aangezien de  $\text{CO}_2$ -concentratie uitgezet wordt tegen het volume. Hierdoor bevat een  $V_{\text{cap}}$  de informatie over alle anatomisch functionele volumes die elk TV omvat. Deze relatieve volumes zijn van klinisch belang, omdat een TV niet alleen verband houdt met gasuitwisseling. Ook de mechanische belasting die bij elke ademhaling op de longen wordt uitgeoefend speelt een rol.[5]

In een  $V_{\text{cap}}$  worden drie fases onderscheiden (Figuur 5). Fase I bestaat uit lucht uit het geleidende deel van de luchtwegen, de zogenoemde dode ruimte. Fase II is een mix van lucht uit de geleidende luchtwegen en lucht uit de alveoli. De helling van fase II ontstaat doordat diffusie plaatsvindt tussen de lucht in de dode ruimte en de lucht in het alveolaire deel van de longen. Daardoor neemt in een gedeelte van het alveolaire deel van de longen de concentratie  $\text{CO}_2$  af en neemt deze concentratie juist toe in een gedeelte van de dode ruimte. Halverwege fase II is hierdoor het omslagpunt van de dode ruimte naar het alveolaire deel te vinden. Fase III bestaat enkel uit lucht uit de alveoli. De verschillende componenten van het capnogram bevatten relevante fysiologische informatie. Zo geeft de helling van fase III een indicatie voor de ventilatoire homogeniteit en de perfusie van de longen. [5, 51, 52] Het oppervlak onder de curve staat voor het volume  $\text{CO}_2$ , wat tijdens één ademhaling wordt uitgeademd. [5] Zoals in figuur 5 is weergegeven, zijn naast deze parameters nog meer parameters uit een capnogram te halen (zie tabel 1).

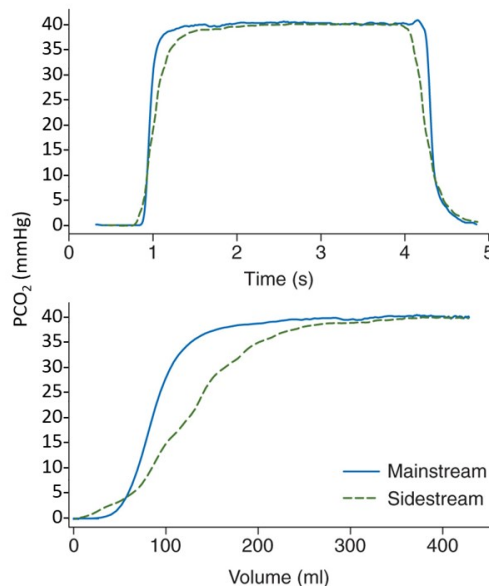


FIGUUR 5: Een voorbeeldcapnogram met enkele parameters [5]

### 2.5.1 Mainstream en sidestream capnografie

Naast dat een capnograaf twee soorten capnogrammen kan weergeven, kan een capnograaf ook op verschillende manieren meten. Dit geeft twee soorten capnografen: *mainstream* en *sidestream*. Bij een mainstream capnograaf wordt de uitgeademde lucht direct geanalyseerd aan de mond. Bij een sidestream capnograaf wordt telkens een luchtsample afgevangen die na het passeren van verschillende buizen na een aantal seconden wordt geanalyseerd. Bovendien kan een afwijking in tijd zitten in de grafiek die groter kan zijn dan 200 ms.[53] Een groot voordeel van mainstream ten opzichte van sidestream capnografie is dat geen vertraging op het signaal zit. Bovendien is geen sampling tube aanwezig, waardoor geen sprake is van obstructie. Daarbij is mainstream capnografie preciezer dan sidestream capnografie bij kinderen.[54] Voor de toepassing bij kinderen met DA zal daarom mainstream capnografie een geschikte keuze zijn.[48]

Het is van groot belang om bij de metingen eenzelfde capnograaf te gebruiken, want naast het verschil in gebruiksgemak, geven ze ook beide andere waarden. Mainstreamcapnografie geeft een grotere helling van fase II, heeft een kleinere hoek tussen fase II en fase III en zal eerder overgaan naar de fase III. Ook zorgt mainstreamcapnografie voor een latere overgang naar de inspiratie. Dit verschil in parameters geeft ook een andere vorm capnogram, zoals zichtbaar in figuur 6. Bovendien zit een significant verschil in de  $P_{et}CO_2$ , wordt de  $VCO_2$  met sidestreamcapnografie constant onderschat, wordt de helling van fase II onderschat met sidestream capnografie in het volumecapnogram en overschat sidestream capnografie Bohr's ruimte in de longen. De dode ruimte van Enghoff komt echter wel overeen tussen side- en mainstream capnografie. Dit alles zorgt dat sidestreamcapnografie een verandering van de werkelijke  $CO_2$  concentratie in vergelijking met mainstreamcapnografie weergeeft.[55]



FIGUUR 6: Mainstream capnogram versus sidestream capnogram, aangepast van Balogh et al.[55]

### 3 Rationale

Zoals eerder aangegeven, zijn nog weinig goede diagnostische methodes voor DA beschikbaar en kan capnografie mogelijk een oplossing bieden. Om deze mogelijkheid te exploreren, is een onderzoek opgesteld. In dit onderzoek wordt naar verschillende parameters gekeken die mogelijk relevant zijn voor het diagnosticeren van DA.

*Het uiteindelijke doel van dit onderzoek is om te bepalen in hoeverre DA objectief te diagnosticeren is met behulp van capnografie bij kinderen met inspanningsgebonden benauwdheidsklachten.*

Om de bijdrage van capnografie te bepalen, zijn de volgende deelvragen geformuleerd:

- Welke parameters van een capnogram kunnen worden gekoppeld aan disfunctioneel ademen?
- In hoeverre zijn de capnogrammen van (jong)volwassenen te koppelen aan de capnogrammen van kinderen?
- In welke mate zijn de verschillende vormen te onderscheiden door middel van capnografie?

## 4 Methode

### 4.1 Metingen

Gedurende het onderzoek zijn metingen verricht bij vier gezonde proefpersonen. De onderzoekspopulatie bestond uit twee vrouwen van 20 jaar en twee mannen van 21 jaar. Per proefpersoon zijn acht metingen uitgevoerd met behulp van de Jaeger Oxycon Pro<sup>®</sup>. De proefpersonen ademen door een masker tijdens inspanning op een loopband (Motek N-Mill Special).

Aan het masker zat een TripleV sensor bevestigd, die de uitgeademde flow en CO<sub>2</sub> concentratie meette tijdens inspanning. De data werd gedurende de meting weergegeven met de software JLAB manager. Hierdoor waren gedurende inspanning de ademfrequentie, CO<sub>2</sub> concentratie en het teugvolume te zien. De gecorrigeerde data, verkregen uit JLAB manager, is gebruikt om in Matlab een volumetrisch capnogram weer te geven.

#### 4.1.1 Inspanningsprotocol

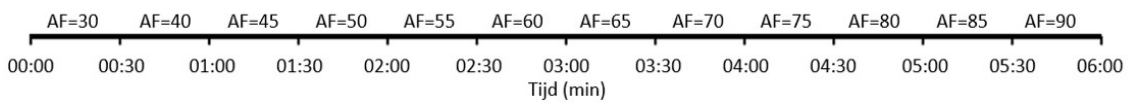
Voor het uitvoeren van de inspanningstesten is een protocol opgesteld. Hierbij lopen de proefpersonen gedurende zes minuten op een loopband met een constante snelheid van 10 km/h met een helling van 0%. De hartslag van de proefpersonen is in de gaten gehouden met behulp van een MIO Hartslagband (Model: SHRM1G) en weergegeven op een mobiele telefoon in de myWorkouts app (myWorkouts, versie 2.4.45, update 2021-05-07T09:22) om te bekijken of de meting goed verliep. Tussen de metingen door is rust gehouden door de proefpersonen om de hartslag weer terug te brengen naar onder de 100 slagen per minuut.[56]

#### 4.1.2 Simulaties

Per proefpersoon zijn de volgende acht metingen uitgevoerd. Hierbij zijn alle metingen, behalve de rustmeting, uitgevoerd volgens het inspanningsprotocol.

1. Rustmeting. De proefpersoon heeft gedurende twee minuten in een zittende positie geademend. Hierbij hebben geen bewuste veranderingen in de ademhaling plaatsgevonden.
2. Normale inspanningsmeting. Gedurende de inspanning hebben geen bewuste veranderingen van de ademhaling plaatsgevonden.
3. Thoraco-abdominale asynchronie. Gedurende deze inspanning is geprobeerd om bewust eerst met de thorax uit te ademen door de interne intercostaal spieren aan te spannen.[57] Vervolgens werd geprobeerd om met de buik uit te ademen door de abdominale spieren aan te spannen.
4. Periodiek Diep Zuchten. Om de 30 seconde is door de proefpersoon een diepe ademhaling verricht. Hierbij is geprobeerd om licht geforceerd helemaal uit te ademen en dan weer normaal in te ademen.
5. Thoracaal Dominant. Voor deze meting is een stevige band om de buik van de proefpersonen gebonden, zodat de buikademhaling werd geminimaliseerd en geen abdominale expansie mogelijk was. Hierdoor kon alleen gebruik gemaakt worden van de costaal spieren en nog minimaal van het abdomen.

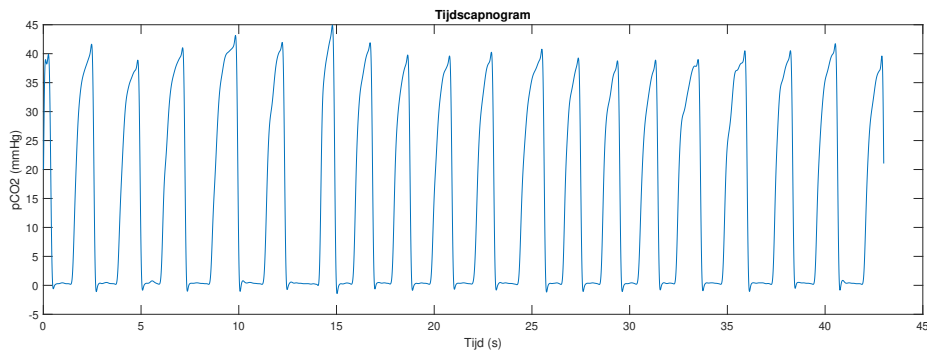
6. Abdominaal geforceerd. Tijdens de meting werd een normale inspiratie aangehouden. Gedurende de expiratie zijn de abdominale spieren extra aangespannen.
7. Hyperventilatie syndroom. Gedurende de meting is de ademfrequentie verhoogd van 30 ademhalingen per minuut tot 90 ademhalingen per minuut. Hierbij is gebruik gemaakt van een metronoom om een constante ademfrequentie te behouden. In figuur 7 is het verloop van de ademfrequentie weergegeven. De metronoom stond ingesteld op de dubbele snelheid van de ademfrequentie (AF), zodat de proefpersoon wist wanneer de inspiratie en expiratie plaats moesten vinden.
8. EILO. Gedurende de inspanning hadden de proefpersonen twee aan elkaar getapede rietjes in hun mond met daarbij een neusklem op de neus. Gedurende de inspanning werd alleen door de rietjes geademd.



FIGUUR 7: AF gedurende de 6 minuten die aangehouden wordt bij hyperventilatie

## 4.2 Dataverwerking

Vanuit de data uit JLAB manager zijn, met een samplefrequentie van 100Hz, de flow en de  $f\text{CO}_2$  gedestilleerd en ingeladen in MATLAB (versie R2020B). De  $f\text{CO}_2$  is omgerekend naar de  $\text{PCO}_2$ . De  $\text{PCO}_2$  is uitgezet tegen de tijd voor het creëren van een tijdschapnogram (zie figuur 8).



FIGUUR 8: Tijdschapnogram bij inspanning van proefpersoon 4. Op de x-as staat de tijd in seconde en op de y-as staat de  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  in mmHg weergegeven. Hierin zijn 18 complete uitademingen te zien.

De volumecapnogrammen zijn gemaakt door de  $\text{PCO}_2$  uit te zetten tegen het teugvolume. Deze volumecapnogrammen zijn vervolgens gemiddeld, waarna alle waarden van de parameters zijn geëxporteerd naar Excel (Microsoft office 365). Om een vergelijking te maken van eventuele veranderingen van de verschillende parameters als gevolg van DA, is per persoon gecorrigeerd met het gemiddelde teugvolume tijdens een normale inspanning en de gemiddelde  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  tijdens een normale inspanning. Een overzicht van alle parameters inclusief correcties is te vinden in tabel 1.

Parameter	Berekening	Betekenis	Normaal waarden	Correctie
<b>AF</b>	60/(duur van de ademhaling in seconde)	Aantal ademhalingen per minuut	12-20 ademhalingen per minuut	geen correctie
<b>TV</b>	Maximale waarde x-as bij volumetrisch capnogram	Hoeveelheid lucht die per ademhaling wordt in- en uitgeademd	6 mL/kg	TV/gemiddelde teugvolume
<b>P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub></b>	Partiële CO <sub>2</sub> -druk aan het einde van capnogram	Partiële CO <sub>2</sub> -druk aan het einde van de ademhaling. Deze waarde staat gelijk aan de partiële CO <sub>2</sub> druk van de lucht uit de diepst gelegen alveoli	30-43 mmHG	P <sub>et</sub> CO <sub>2</sub> / gemiddelde teugvolume
<b>VT<sub>CO<sub>2</sub></sub></b>	Oppervlakte onder de grafiek van het capnogram	Per ademhaling uitgescheiden volume CO <sub>2</sub>	16.7 ml (in rust bij RR=12)	VT <sub>CO<sub>2</sub></sub> / (gemiddelde P <sub>et</sub> CO <sub>2</sub> * gemiddelde teugvolume)
<b>V<sub>CO<sub>2</sub></sub></b>	VT <sub>CO<sub>2</sub></sub> * AF	De hoeveelheid CO <sub>2</sub> uitscheiding per minuut. In stabiele fase is dit gelijk aan metabole productie van CO <sub>2</sub>	200 ml/min (In rust, deze waarde neemt toe gedurende inspanning)	VT <sub>CO<sub>2</sub></sub> * AF / (gemiddelde P <sub>et</sub> CO <sub>2</sub> * gemiddelde teugvolume)
<b>V<sub>eq</sub>CO<sub>2</sub></b>	VE/V <sub>CO<sub>2</sub></sub>	De ratio tussen ventilatie per minuut (VE) en CO <sub>2</sub> -productie. Ventilatoir equivalent voor CO <sub>2</sub> . Laat de efficiëntie van de ventilatie zien.	Rust: 37.0; Inspanning: 31.0	V <sub>eq</sub> CO <sub>2</sub> * gemiddelde P <sub>et</sub> CO <sub>2</sub>
<b>VE'/V<sub>CO<sub>2</sub></sub>'</b>	VE'/V <sub>CO<sub>2</sub></sub> '	Ratio tussen de afgeleide van de VE en de afgeleide van de V <sub>CO<sub>2</sub></sub>	27.0	Geen correctie

<b>Helling fase II</b>	De maximale afgeleide van $PCO_2$ in volumecapnogram	Gradiënt van de $CO_2$ -druk in de gemengde lucht van de dode ruimte en alveoli	430 mmHg/L	Helling fase II * gemiddelde teugvolume/gemiddelde $P_{et}CO_2$
<b>Helling fase III</b>	De afgeleide van $PCO_2$ in fase III	Gradiënt van de $CO_2$ -druk in de lucht uit de aveoli	260 mmHg/L	Helling fase 3 * gemiddelde teugvolume/gemiddelde $P_{et}CO_2$
<b>Hoek fase II en III</b>	$\arctan(\text{helling fase 2}) - \arctan(\text{helling fase 3})$	Hoek tussen de hellingen van fase II en fase III	$157^\circ$	Geen correctie

TABEL 1: Parameters die verkregen zijn uit het capnogram [5, 6, 7, 8, 9, 10]

### 4.3 Statistische analyse

Na de correctie voor een normaal TV en de normale  $P_{et}CO_2$  komt het verloop van de ademhalingsgrafieken overeen tussen de verschillende proefpersonen. Alle resultaten van de proefpersonen zijn samen genomen per vorm van DA bij de statistische analyse. De gehele statistische analyse is uitgevoerd in SPSS (IBM SPSS statistics 27). De resultaten waren niet normaal verdeeld, volgens Q-Q plots en de shapiro-wilk toets. Daarom is voor het bepalen van de significantie een Mann-Whitney U test uitgevoerd, waarbij de waardes significant verschillend waren voor een overschrijdingskans (p) kleiner dan 0.050. Ook zijn de mediaan en de *interquartile range* (IQR) bepaald van de verschillende vormen van DA per ziektebeeld. Dit is verder uitgewerkt in de resultaten.

## 5 Resultaten

Uit de metingen zijn resultaten verkregen. Naast de populatiekarakteristieken en een voorbeeld van een tijdschapnogram bij inspanning, zijn volumetrische capnogrammen van verschillende situaties weergegeven en is een statistische analyse uitgevoerd. In de statistische analyse wordt een p-waarde van minder dan 0.05 als statistisch significant beschouwd.

### 5.1 Populatiekarakteristieken

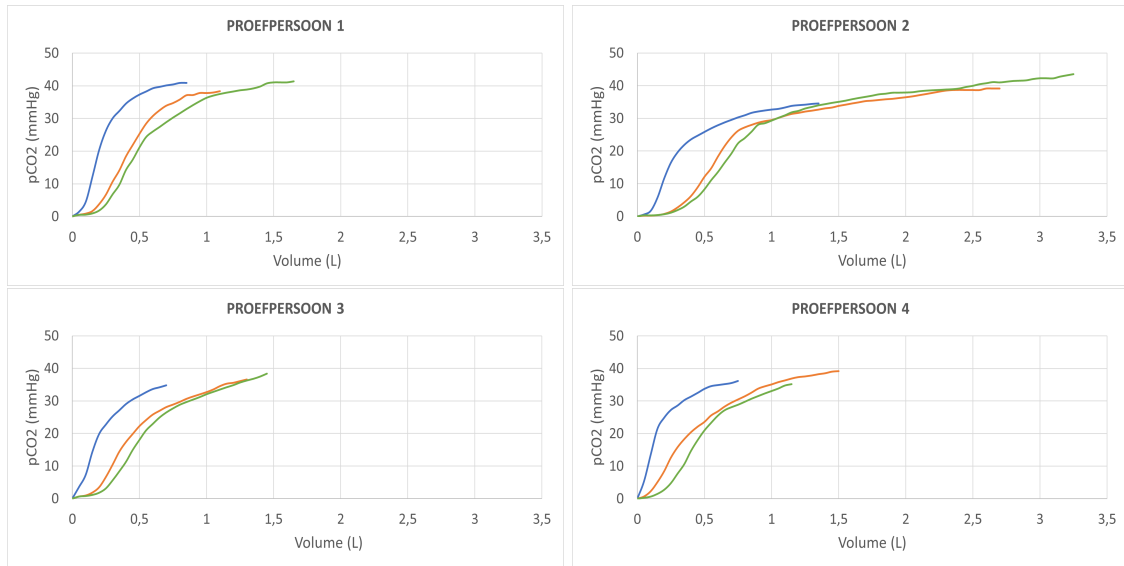
Voor de onderzoekspopulatie zijn verschillende eigenschappen bepaald, weergegeven in tabel 2. De leeftijd, lengte en het gewicht hebben respectievelijk een mediaan van 21.2, 180 en 69. Verder is te zien dat de onderzoekspopulatie uit twee mannen en twee vrouwen bestaat.

<b>Proefpersoon</b>	<b>Leeftijd (jaren)</b>	<b>Geslacht</b>	<b>Lengte (cm)</b>	<b>Gewicht (kg)</b>
<b>1</b>	21.5	Man	189	78
<b>2</b>	21.8	Man	194	87
<b>3</b>	20.7	Vrouw	172	59
<b>4</b>	20.8	Vrouw	167	58
<b>Mediaan</b>	21.2	-	180	69

TABEL 2: Karakteristieken onderzoekspopulatie



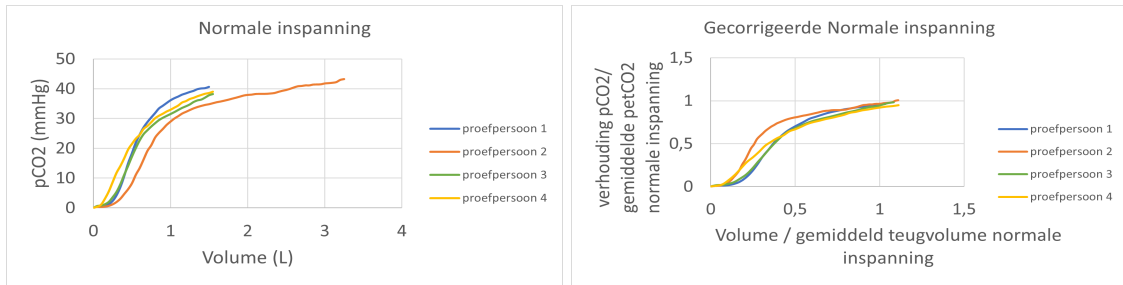
## 5.2 Vergelijken rust en normale inspanning



FIGUUR 9: Gestandaardiseerde volumetrische capnogrammen in rust, aan het begin van de inspanning en aan het einde van de inspanning per proefpersoon. De blauwe lijn geeft de mediaan van de rustmeting weer, de oranje lijn geeft de mediaan van het begin van de inspanning weer en de groene lijn geeft de mediaan van het einde van de inspanning weer. Bij alle proefpersonen is de gestandaardiseerde lijn gevormd door meerdere ademhalingen te middelen. Hiertoe zijn per proefpersoon 15 rustademhalingen, 20 ademhalingen aan het begin van de inspanning en 20 ademhalingen aan het einde van de inspanning gebruikt.

In figuur 9 wordt weergegeven dat de teugvolumes van alle proefpersonen verder naar rechts in de grafiek eindigen zodra een persoon zich inspant dan wanneer de persoon zich in rusttoestand bevindt. Voor proefpersonen 1, 2 en 3 eindigt de grafiek van het teugvolume ook meer naar rechts aan het eind van de inspanning dan aan het begin. Dit is echter niet het geval voor proefpersoon 4. Bij de laatstgenoemde eindigt de grafiek van het begin van de inspanning verder naar rechts dan de grafiek van het einde van de inspanning.

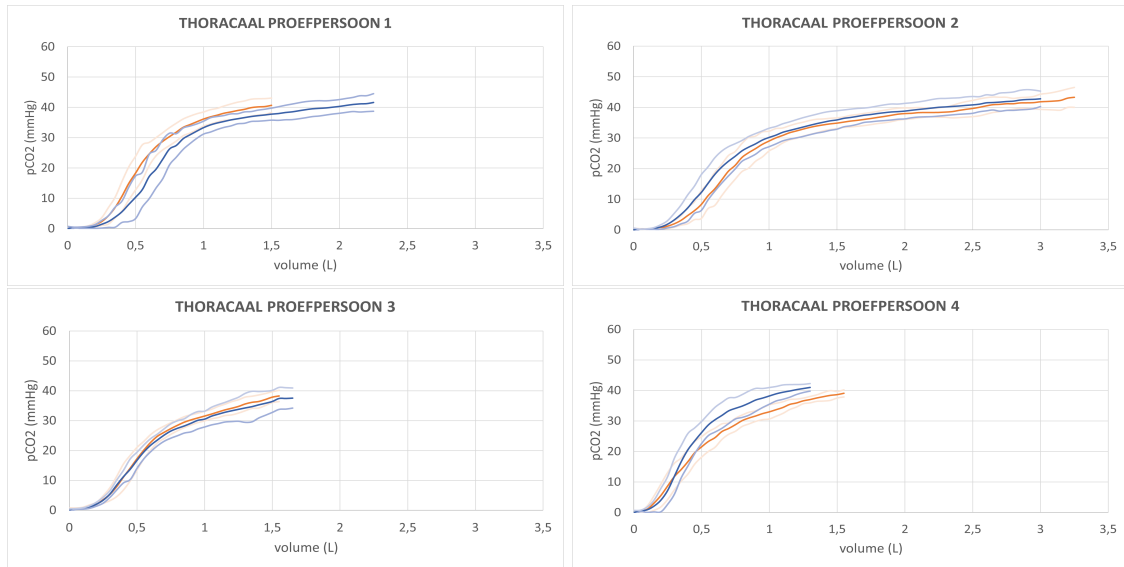
### 5.3 Correctie resultaten



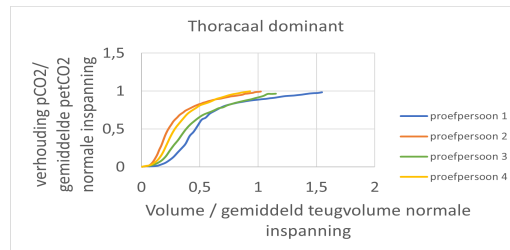
FIGUUR 10: Gemiddelde volumetrische capnogrammen voor alle vier de proefpersonen weergegeven in één plot. Hierbij zijn de figuren intragecorrigeerd door verschillende ademhalingen samen te nemen tot één volumecapnogram. De rechter figuur is ook intragecorrigeerd door het gemiddelde teugvolume en de gemiddelde  $P_{et}CO_2$ . De gestandaardiseerde lijn is gemiddeld uit tenminste twintig geselecteerde ademhalingen per proefpersoon.

Figuur 10 laat een gemiddeld volumecapnogrammen zien van alle vier de proefpersonen. Links zijn de volumecapnogrammen weergegeven met de ongecorrigeerde waarden. Rechts zijn de volumecapnogrammen weergegeven waarbij de waarden zijn gecorrigeerd. In de normale inspanning zonder correctie is zichtbaar dat de lijn van proefpersoon 2 verder naar rechts eindigt in de grafiek dan de andere drie lijnen. In de gecorrigeerde figuur is zichtbaar dat de lijnen veel meer rond dezelfde plek eindigen.

## 5.4 Resultaten thoracaal dominante ademhaling



FIGUUR 11: Gestandaardiseerd volumetrisch capnogram per proefpersoon van een thoracaal dominante ademhaling in vergelijking met een normale ademhaling tijdens inspanning. Hierbij is mediaan van de normale ademhaling tijdens inspanning per proefpersoon weergegeven in oranje en de mediaan van de thoracaal dominante ademhaling simulatie weergegeven in blauw. De licht oranje lijnen en de licht blauwe lijnen geven de IQR weer. De gestandaardiseerde lijn is gemiddeld uit 20 geselecteerde ademhalingen per proefpersoon.



FIGUUR 12: Vergelijking van de mediaan van de volumecapnogrammen van een thoracaal dominante ademhaling tussen de verschillende proefpersonen, waarbij intragecorrigeerd is voor normale teugvolumes en uitgeademde  $\text{CO}_2$  per proefpersoon. De gestandaardiseerde lijn is gemiddeld uit 20 geselecteerde ademhalingen per proefpersoon.

In figuur 11 is te zien dat de mediaan van het teugvolume bij proefpersoon 1 bij een normale ademhaling tijdens inspanning 1.5 L is, terwijl deze 2.25 L is bij een thoracaal dominante ademhaling. Ook is te zien dat voor proefpersoon 2 het normale teugvolume 3.25 L is en bij een thoracaal dominante ademhaling dit 3 L is. Verder is bij proefpersoon 3 het teugvolume respectievelijk 1.55 L en 1.6 L, bij een normale ademhaling en een thoracaal dominante ademhaling. Als laatste is bij proefpersoon 4 het normale teugvolume 1.55 L en het thoracaal dominante teugvolume 1.25 L bij proefpersoon 4.

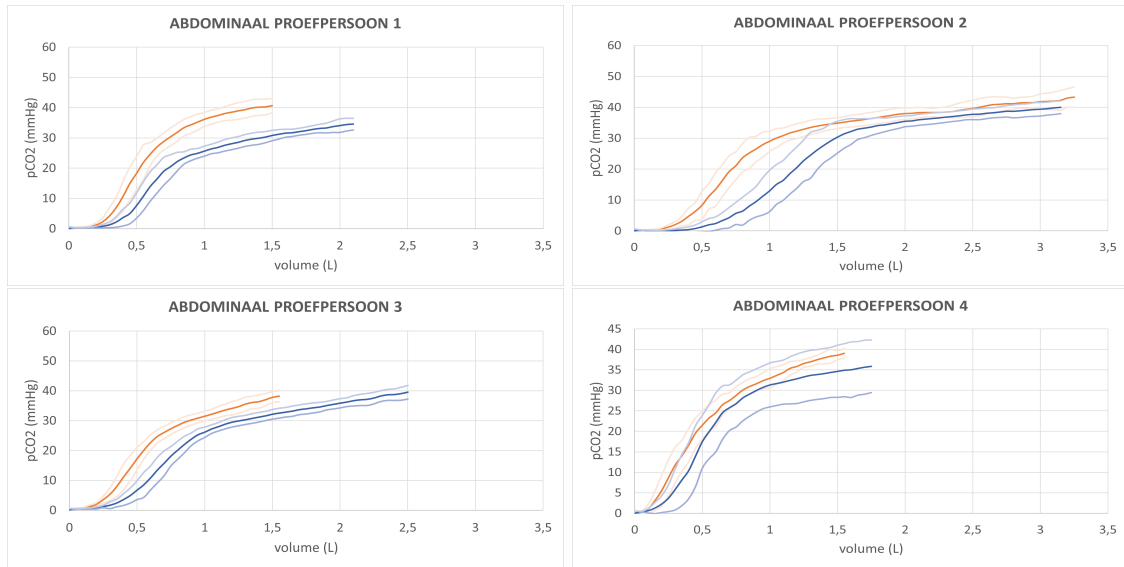
Verder is in figuur 12 te zien dat de ratio van de  $P_{et}CO_2$  van de thoracaal dominante ademhaling ten opzichte van de gemiddelde  $P_{et}CO_2$  tijdens een inspanningsmeting met normale ademhalingen bij alle proefpersonen niet boven de 1 komt.

Uit de Mann-Whitney U test van de simulaties van thoracaal dominante ademhalingen blijkt dat significante verschillen bestaan voor meerdere parameters ten opzichte van de ademhalingen tijdens een normale inspanning. Een uitgebreid overzicht van de statistische analyse is weergegeven in tabel 3. Volgens de statistische analyse heeft de ademprequentie een significant verschil ( $p < 0.001$ ), waarbij de mediaan gaat van 39.0 ademhalingen per minuut tijdens normaal naar 23.4 ademhalingen per minuut bij een thoracaal dominante ademhaling. De helling van fase III verandert van 0.410 naar 0.313 ( $p = 0.010$ ). Verder is ook de hoek tussen fase II en fase III significant verschillend. Deze is  $176^\circ$  bij een normale ademhaling en wordt  $174^\circ$  bij een thoracaal dominante ademhaling ( $p = 0.004$ ). Het teugvolume is significant verschillend en gaat van 1.03 bij een normale ademhaling naar 1.55 bij een thoracale dominante ademhaling ( $p=0.003$ ). De laatste parameter die significant verschilt is de  $V_{eq}CO_2$ , deze is veranderd van 1040 naar 1176 met een significantie kleiner dan 0.001. De helling van fase II ( $p = 0.983$ ), de  $P_{et}CO_2$  ( $p = 0.166$ ), de  $VCO_2$  ( $p = 0.610$ ) en de  $VE'/VCO_2'$  ( $p = 0.588$ ) daarentegen zijn niet significant verschillend.

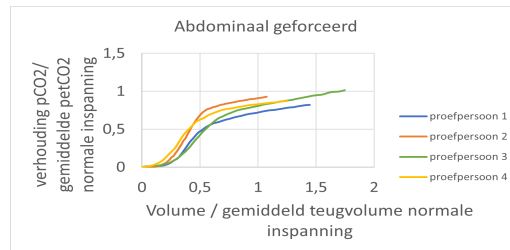
Parameter	Mediaan thoracaal (IQR)	Mediaan normaal (IQR)	P-waarde (2-tailed)
Ademprequentie (/min)	23.4 (7.3 - 39.5)	39.0 (17.8 - 60.2)	< 0.001
Gecorrigeerde helling fase II	2.27 (1.57 - 2.97)	2.33 (1.60 - 3.06)	0.983
Gecorrigeerde helling fase III	0.31 (0.10 - 0.52)	0.41 (0.13 - 0.27)	0.010
Hoek fase II en III ( $^\circ$ )	174 (169 - 179)	176 (172 - 180)	0.004
Gecorrigeerde $P_{et}CO_2$	1.04 (0.95 - 1.13)	1.02 (0.93 - 1.11)	0.166
Gecorrigeerd teugvolume	1.55 (0.67 - 2.43)	1.03 (0.51 - 1.55)	0.003
Gecorrigeerde $VCO_2$	0.04 (-25.78 - 25.85)	0.04 (-27.03 - 27.10)	0.610
Gecorrigeerde $V_{eq}CO_2$	1040 (904 - 1176)	1176 (1023 - 1337)	< 0.001
$VE'/VCO_2'$	16.9 (-12.5 - 46.3)	17.4 (-5.4 - 40.2)	0.588
Gecorrigeerde $VTCO_2$	1.36 (0.45 - 2.27)	0.97 (0.08 - 2.01)	0.008

TABEL 3: Mediaan van een thoracaal dominante ademhaling en de mediaan van een normale ademhaling voor de gemeten parameters. De helling fase II, helling fase III,  $P_{et}CO_2$ , teugvolume,  $VCO_2$  en  $VTCO_2$  zijn geschaald. In de laatste kolom wordt de p-waarde gegeven voor het verschil van de gemeten parameter tussen een thoracaal dominante ademhaling en een normale inspanning. Tussen de haakjes wordt de *interquartile range* weergegeven van 25% - 75%.

## 5.5 Resultaten abdominaal geforceerde ademhaling



FIGUUR 13: Gestandaardiseerd volumetrisch capnogram per proefpersoon van abdominaal geforceerde ademhalingen in vergelijking met een normale ademhaling tijdens een inspanning. Hierbij is mediaan van de normale ademhaling tijdens inspanning per proefpersoon weergegeven in oranje en de mediaan van de gesimuleerde abdominaal geforceerde ademhaling in blauw. De licht oranje lijnen en de licht blauwe lijnen geven de IQR weer. De gestandaardiseerde lijn is gemiddeld uit 20 geselecteerde ademhalingen per proefpersoon.



FIGUUR 14: Vergelijking van de mediaan van de volumecapnogrammen van een abdominaal geforceerde ademhaling tussen de verschillende proefpersonen, waarbij intragecorrigeerd is voor normale teugvolumes en uitgedemde  $\text{CO}_2$  per proefpersoon. De gestandaardiseerde lijn is gemiddeld uit 20 geselecteerde ademhalingen per proefpersoon.

In figuur 13 is te zien dat de mediaan van het teugvolume bij proefpersoon 1 bij een normale ademhaling tijdens inspanning 1.5 L is ten opzichte van 2.15 L bij een abdominaal geforceerde ademhaling tijdens inspanning. Voor proefpersoon 2 is dit respectievelijk 3.25 L tegenover 3.15 L. Bij proefpersoon 3 behoort bij een normale ademhaling een teugvolume van 1.55 L en bij een abdominaal geforceerde ademhaling een teugvolume van 2.5 L. Ten slotte is bij proefpersoon 4 de mediaan van het normale teugvolume 1.55 L en het abdominaal geforceerde teugvolume 1.75 L.

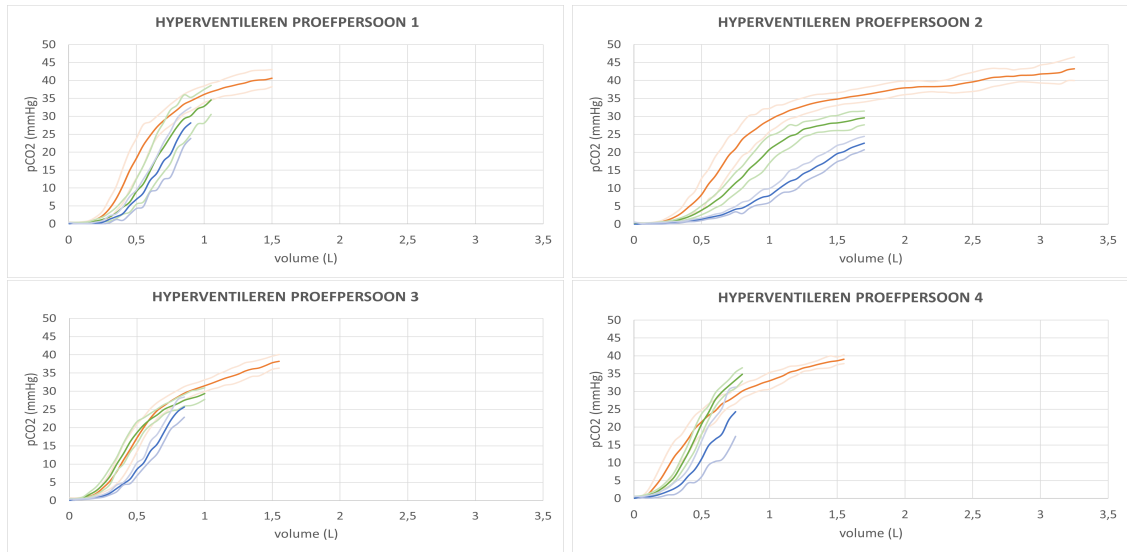
Verder is in figuur 14 te zien dat de ratio van de  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  van de abdominaal geforceerde ademhaling ten opzichte van de gemiddelde  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  tijdens een inspanningsmeting met normale ademhalingen bij proefpersonen 1,2 en 4 niet boven de 1 komt.

Uit de Mann-Whitney U test van de simulaties van abdominaal geforceerde ademhalingen blijkt dat significante verschillen bestaan voor meerdere parameters ten opzichte van de ademhalingen tijdens een normale inspanning. Een uitgebreid overzicht van de statistische analyse is weergegeven in tabel 4. Volgens de statistische analyse heeft de ademprequentie een significante verschil ( $p = 0.011$ ), waarbij deze verandert van 39 ademhalingen per minuut bij een normale ademhaling naar 23.4 ademhalingen per minuut bij een abdominaal geforceerde ademhaling. De helling van fase II is significant verschillend met een significantie van 0.007 en gaat van 2.33 bij een normale ademhaling naar 2.04 bij abdominaal geforceerde ademhaling. De helling van fase III verandert van 0.410 naar 0.313 ( $p = 0.002$ ). Verder is ook de mediaan van de hoek tussen fase II en fase III significant verschillend. Deze gaat van  $176^\circ$  naar  $174^\circ$  ( $p < 0.001$ ). Het teugvolume is significant afwijkend bij de abdominaal geforceerde ademhaling ten opzichte van de ademhaling tijdens een normale inspanning (van 1.03 bij normaal naar 1.41 bij abdominaal geforceerd) met een p-waarde kleiner dan 0.001. De laatste parameter die significant verschilt is de  $\text{VTCO}_2$ . De mediaan hiervan is 0.965 bij een normale ademhaling ten opzichte van 1.23 bij een abdominaal geforceerde ademhaling met een significantie kleiner dan 0.001. De  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  ( $p = 0.832$ ), de  $\text{VCO}_2$  ( $p = 0.215$ ), de  $\text{V}_{\text{eq}}\text{CO}_2$  ( $p = 0.324$ ) en de  $\text{VE}'/\text{VCO}_2'$  ( $p = 0.085$ ) daarentegen zijn niet significant verschillend.

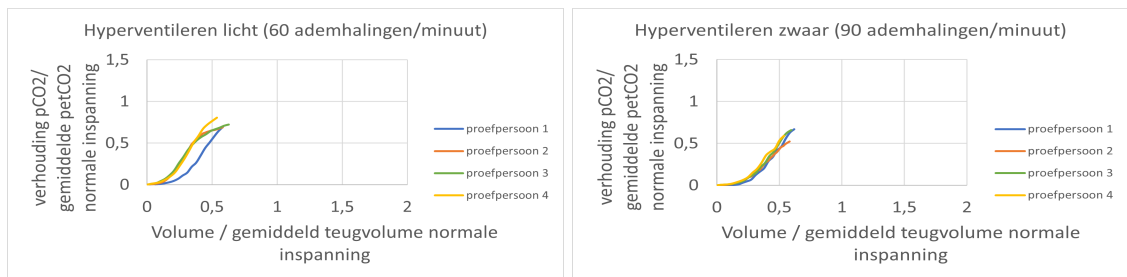
Parameter	Mediaan abdominaal (IQR)	Mediaan normaal (IQR)	P-waarde (2-tailed)
Ademprequentie (/min)	24.1 (8.7 - 39.5)	39.0 (17.8 - 60.2)	0.011
Gecorrigeerde helling fase II	2.04 (1.56 - 2.52)	2.33 (1.60 - 3.06)	0.007
Gecorrigeerde helling fase III	0.31 (0.23 - 0.40)	0.41 (0.13 - 0.27)	0.002
Hoek fase II en III ( $^\circ$ )	174 (171 - 177)	176 (172 - 180)	< 0.001
Gecorrigeerde $P_{\text{et}}\text{CO}_2$	1.02 (1.17 - 0.87)	1.02 (0.93 - 1.11)	0.832
Gecorrigeerde teugvolume	1.41 (1.04 - 1.78)	1.03 (0.51 - 1.55)	< 0.001
Gecorrigeerde $\text{VCO}_2$	0.04 (-30.82 - 30.89)	0.04 (-27.03 - 27.10)	0.215
Gecorrigeerde $\text{V}_{\text{eq}}\text{CO}_2$	1180 (1032 - 1328)	1180 (1023 - 1337)	0.324
$\text{VE}'/\text{VCO}_2'$	24.7 (0.8 - 48.6)	17.4 (-5.4 - 40.2)	0.085
Gecorrigeerde $\text{VTCO}_2$	1.28 (0.81 - 1.75)	0.97 (0.08 - 2.01)	< 0.001

TABEL 4: Mediaan van een abdominaal geforceerde ademhaling en mediaan van een normale ademhaling voor de gemeten parameters. Helling fase II, helling fase III,  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ , teugvolume,  $\text{VCO}_2$  en  $\text{VTCO}_2$  zijn geschaald. In de laatste kolom wordt de p-waarde gegeven voor het verschil van de gemeten parameter tussen een abdominaal geforceerde ademhaling tijdens inspanning en een normale inspanning. Tussen de haakjes wordt de *interquartile range* weergegeven van 25% - 75%.

## 5.6 Resultaten hyperventileren



FIGUUR 15: Gestandaardiseerd volumetrisch capnogram per proefpersoon tijdens lichte (60 ademhalingen per minuut) en zware hyperventilatie (90 ademhalingen per minuut), in vergelijking met een ademhaling tijdens een normale inspanning. Hierbij is de mediaan van de normale inspanning per proefpersoon weergegeven in oranje, de mediaan van de gesimuleerde lichte hyperventilatie in groen en de mediaan van de gesimuleerde zware hyperventilatie in blauw. De licht oranje lijnen, licht groene lijnen en de licht blauwe lijnen geven de IQR weer. De gestandaardiseerde lijn is gemiddeld uit 20 geselecteerde ademhalingen per proefpersoon.



FIGUUR 16: Vergelijking van de mediaan van de volumetrische capnogrammen van licht hyperventileren en zwaar hyperventileren tussen de verschillende proefpersonen, waarbij intragecorrigeerd is voor normale teugvolumes en uitgeademde CO<sub>2</sub> per proefpersoon. De gestandaardiseerde lijn is gemiddeld uit 20 geselecteerde ademhalingen per proefpersoon.

In figuur 15 is te zien dat de mediaan van het teugvolume bij proefpersoon 1 bij een normale ademhaling tijdens inspanning 1.5 L is ten opzichte van 1.05 L bij een lichte hyperventilatie. Voor proefpersoon 2 is dit respectievelijk 3.25 L en 1.70 L. Bij proefpersoon 3 behoort bij de normale ademhaling een mediaan van het teugvolume van 1.55 L en bij lichte hyperventilatie een teugvolume van 1 L. Ten slotte is het normale teugvolume

1.55 L en het lichte hyperventilatie teugvolume 0.80 L bij proefpersoon 4. Wanneer wordt gekeken naar de zware hyperventilatie met een ademfrequentie van 90 ademhalingen per minuut is het teugvolume 0.85L bij proefpersoon 1, 1.70L bij proefpersoon 2, 0.80L bij proefpersoon 3 en 0.75L bij proefpersoon 4.

Verder is in figuur 16 te zien dat de ratio van de  $P_{et}CO_2$  van lichte hyperventilatie ten opzichte van de gemiddelde  $P_{et}CO_2$  tijdens een inspanningsmeting met een normale ademhaling bij alle proefpersonen niet boven de 0.8 komt. Deze ratio komt bij zwaar hyperventileren niet boven de 0.7.

Uit de Mann-Whitney U test van de simulaties van zware en lichte hyperventilatie blijkt dat significante verschillen bestaan voor meerdere parameters ten opzichte van de ademhalingen tijdens een normale inspanning. Een uitgebreid overzicht van de statistische analyse is weergegeven in tabel 5 en tabel 6. Hierin is de ademfrequentie als parameter weggelaten, omdat dit een gereguleerde input is tijdens de metingen van hyperventilatie.

De helling van fase II is voor beide vormen van hyperventilatie significant verschillend. Voor lichte hyperventilatie gaat de helling van fase II van 2.33 bij een normale ademhaling, naar 2.49 bij een lichte hyperventilatie ( $p=0.011$ ). De mediaan van de helling van fase II gaat van 2.33 bij een normale inspanning naar 1.91 bij zware hyperventilatie ( $p < 0.001$ ). Ook de helling van fase III is voor beide vormen van hyperventilatie significant verschillend met een  $p < 0.001$ . Bij lichte hyperventilatie is de helling 1.080 en bij zware hyperventilatie is de helling 2.14. Dit is ten opzichte van de normale ademhaling, met een mediaan van 0.410, een significant verschil. De hoek tussen fase II en fase III is ook significant afwijkend bij beide vormen van hyperventilatie ( $p < 0.001$ ). Deze gaat van een mediaan van  $176^\circ$  bij een normale ademhaling, naar  $179^\circ$  bij een lichte hyperventilatie en  $180^\circ$  bij een zware hyperventilatie. De  $P_{et}CO_2$  is ook significant verschillend voor beide vormen van hyperventilatie ( $p < 0.001$ ). Bij een normale ademhaling is deze parameter 1.02 en wordt bij beide vormen van hyperventilatie 0.746. Het teugvolume is significant verschillend ( $p < 0.001$ ) en gaat van 1.03 bij een normale ademhaling naar 0.588 bij lichte hyperventilatie en 0.581 bij zware hyperventilatie. Ook bij  $VTCO_2$  en  $VCO_2$  wordt een significant verschil aangegeven ( $p < 0.001$ ). De  $VCO_2$  gaat van 0.0381 bij een normale ademhaling naar 0.0203 bij lichte hyperventilatie en 0.0177 bij zware hyperventilatie. De  $VTCO_2$  gaat van 0.965 bij een normale ademhaling naar 0.324 voor lichte hyperventilatie en 0.180 bij een zware hyperventilatie. Ook de  $V_{eq}CO_2$  is significant verschillend ( $p < 0.001$ ) en gaat van 1180 bij een normale ademhaling naar 1980 voor lichte hyperventilatie en 3380 bij een zware hyperventilatie. De  $VE'/VCO_2$ 's is niet significant verschillend met  $p=0.531$  bij lichte hyperventilatie en  $p=0.629$  bij zware hyperventilatie.



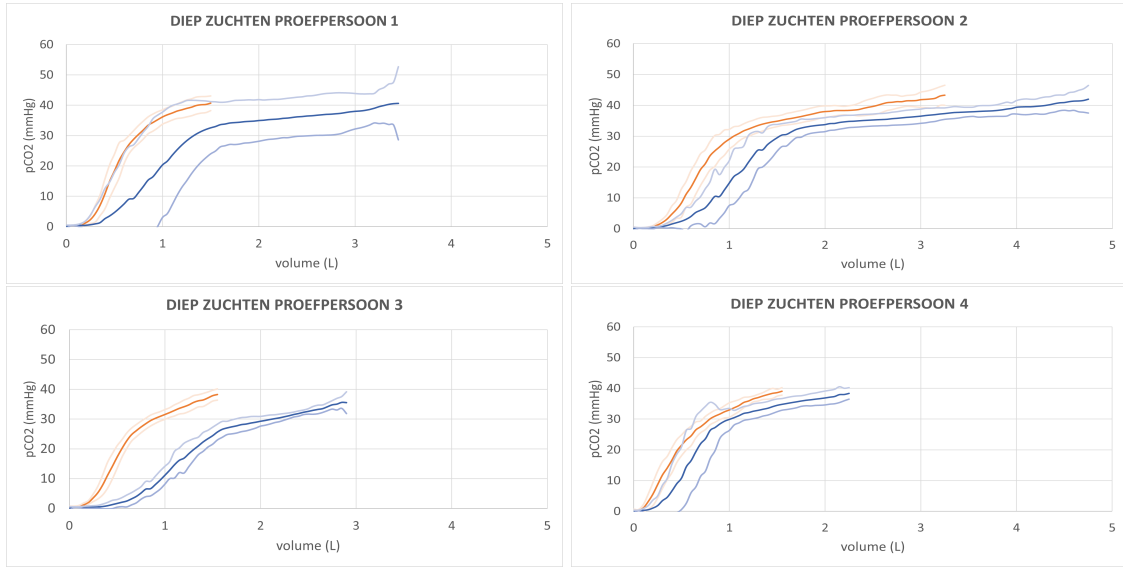
Parameter	Mediaan hyperventileren licht (IQR)		Mediaan normaal (IQR)		P-waarde (2-tailed)
Gecorrigeerde helling fase II	2.49	(2.09 - 2.89)	2.33	(1.60 - 3.06)	0.011
Gecorrigeerde helling fase III	1.08	(0.24 - 1.92)	0.41	(0.13 - 0.27)	< 0.001
Hoek fase II en III (°)	179	(177 - 181)	176	(172 - 180)	< 0.001
Gecorrigeerde $P_{et}CO_2$	0.75	(0.55 - 0.95)	1.02	(0.93 - 1.11)	< 0.001
Gecorrigeerde teugvolume	0.59	(0.48 - 0.70)	1.03	(0.51 - 1.55)	< 0.001
Gecorrigeerde $VCO_2$	0.02	(-20.91 - 20.95)	0.04	(-27.03 - 27.10)	< 0.001
Gecorrigeerde $V_{eq}CO_2$	1980	(1621 - 2339)	1180	(1023 - 1337)	< 0.001
$VE'/VCO_2'$	22.2	(-3.0 - 47.4)	17.4	(-5.4 - 40.2)	0.531
Gecorrigeerde $VT_{CO_2}$	0.32	(0.22 - 0.43)	0.97	(0.08 - 2.01)	< 0.001

TABEL 5: Mediaan van een lichte hyperventilatie van de ademhaling en de mediaan van een normale ademhaling voor de gemeten parameters. Helling fase II, helling fase III,  $P_{et}CO_2$ , teugvolume,  $VCO_2$  en  $VT_{CO_2}$  zijn geschaald. In de laatste kolom wordt de p-waarde gegeven voor het verschil van de gemeten parameter tussen licht hyperventileren tijdens inspanning en een normale inspanning. Tussen de haakjes wordt de *interquartile range* weergegeven van 25% - 75%.

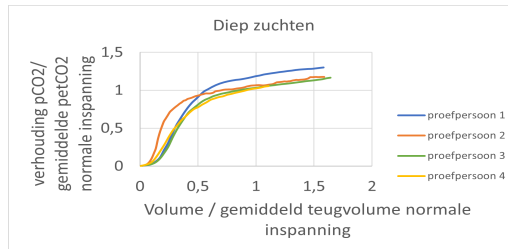
Parameter	Mediaan hyperventileren zwaar (IQR)		Mediaan normaal (IQR)		P-waarde (2-tailed)
Gecorrigeerde helling fase II	1.91	(1.52 - 2.30)	2.33	(1.60 - 3.06)	< 0.001
Gecorrigeerde helling fase III	2.14	(-1.62 - 5.90)	0.41	(0.13 - 0.27)	< 0.001
Hoek fase II en III (°)	180	(178 - 182)	176	(172 - 180)	< 0.001
Gecorrigeerde $P_{et}CO_2$	0.75	(0.58 - 0.92)	1.02	(0.93-1.11)	< 0.001
Gecorrigeerde teugvolume	0.58	(0.49 - 0.67 )	1.03	(0.51 - 1.55)	< 0.001
Gecorrigeerde $VCO_2$	0.01	(-13.21 - 13.25)	0.04	(-27.03 - 27.10)	< 0.001
$V_{eq}CO_2$	3380	(2599 - 4161)	1180	(1023 - 1337)	< 0.001
$VE'/VCO_2'$	21.9	(-10.9 - 54.7)	17.4	(-5.4 - 40.2)	0.629
Gecorrigeerde $VT_{CO_2}$	0.18	(0.13 - 0.24)	0.97	(0.08 - 2.01)	< 0.001

TABEL 6: Mediaan van zware hyperventilatie en de mediaan van een normale ademhaling voor de gemeten parameters. Helling fase II, helling fase III,  $P_{et}CO_2$ , teugvolume,  $VCO_2$  en  $VT_{CO_2}$  zijn geschaald. In de laatste kolom wordt de p-waarde gegeven voor het verschil van de gemeten parameter tussen zwaar hyperventileren tijdens inspanning en een normale inspanning. Tussen de haakjes wordt de *interquartile range* weergegeven van 25% - 75%.

## 5.7 Resultaten perdieliek diep zuchten



FIGUUR 17: Gestandaardiseerd volumetrisch capnogram per proefpersoon van periodiek diep zuchten in vergelijking met een ademhaling tijdens een normale inspanning. Hierbij is de mediaan van de normale inspanning per proefpersoon weergegeven in oranje en de mediaan van periodiek diep zuchten in blauw. De licht oranje lijnen en de licht blauwe lijnen geven de IQR weer. De gestandaardiseerde lijn is gemiddeld uit 10 geselecteerde ademhalingen per proefpersoon.



FIGUUR 18: Vergelijking van de mediaan van de volumecapnogrammen van periodiek diep zuchten tussen de verschillende proefpersonen, waarbij intragecorrigeerd is voor normale teugvolumes en uitgeademde CO<sub>2</sub> per proefpersoon. De gestandaardiseerde lijn is gemiddeld uit 10 geselecteerde ademhalingen per proefpersoon.

In figuur 17 is te zien dat de mediaan van het teugvolume bij proefpersoon 1 bij een normale ademhaling 1.5 L is ten opzichte van 3.4 L bij een ademhaling met periodieke diep zuchten. Voor proefpersoon 2 is dit respectievelijk 3.25 L tegenover 4.75 L. Bij proefpersoon 3 behoort bij een normale ademhaling een teugvolume van 1.55 L en bij een ademhaling met diepe zuchten hoort een teugvolume van 2.9 L. Ten slotte is het normale teugvolume 1.55 L en bij het diepe zuchten behoort een teugvolume van 2.25 L bij proefpersoon 4.

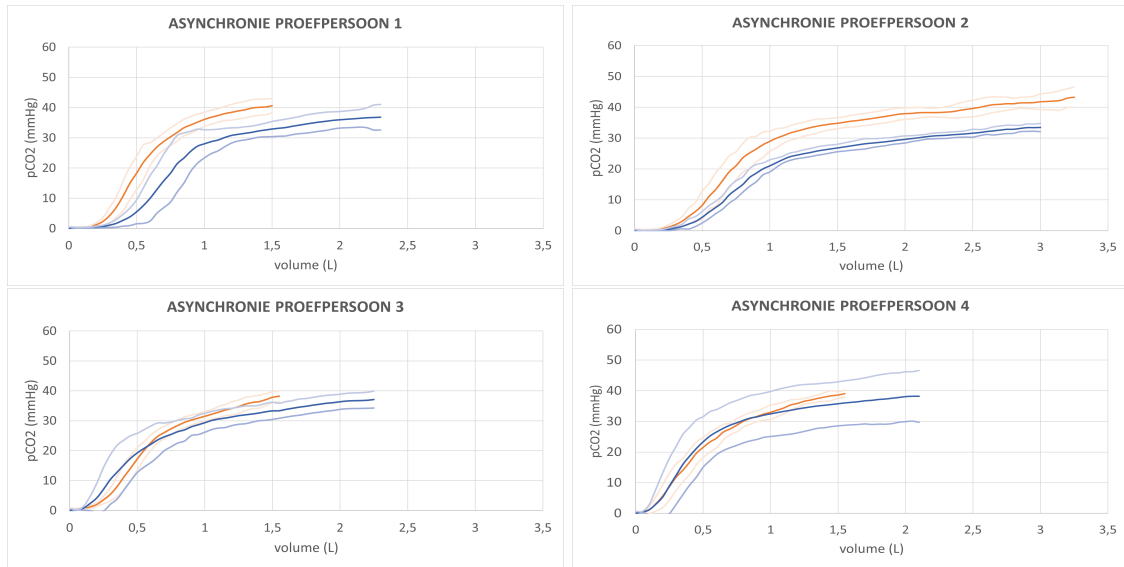
Verder is in figuur 18 te zien dat de ratio van de  $P_{et}CO_2$  van de ademhaling met periodiek diepe zuchten ten opzichte van de gemiddelde  $P_{et}CO_2$  tijdens een inspanningsmeting met normale ademhalingen bij alle proefpersonen boven de 1 eindigen.

Uit de Mann-Whitney U test van de simulaties van periodiek diep zuchten blijkt dat significante verschillen bestaan voor meerdere parameters ten opzichte van de ademhalingen tijdens een normale inspanning. Een uitgebreid overzicht van de statistische analyse is weergegeven in tabel 7. Volgens de statistische analyse heeft de ademprequentie een significant verschil ( $p = 0.018$ ), waarbij de mediaan van 39.0 ademhalingen per minuut naar 30.3 ademhalingen per minuut gaat. De helling van fase II is significant verschillend ( $p = 0.001$ ) en hiervan gaat de mediaan van 2.33 naar 1.80. De helling van fase III verandert van 0.410 naar 0.257 ( $p < 0.001$ ). De laatste parameter die significant verschilt is de  $VT_{CO_2}$ , deze is 0.965 naar 1.57 gegaan met  $p < 0.001$ . De hoek tussen fase II en III ( $p = 0.100$ ), de  $P_{et}CO_2$  ( $p = 0.181$ ), het teugvolume ( $p = 0.749$ ), de  $V_{CO_2}$  ( $p = 0.982$ ), de  $V_{eq}CO_2$  ( $p = 0.408$ ) en de  $VE'/V_{CO_2}'$  ( $p = 0.173$ ) daarentegen zijn niet significant verschillend.

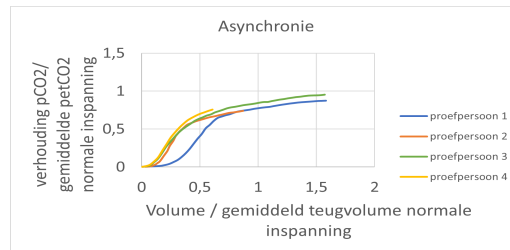
Parameter	Mediaan diep zuchten (IQR)		Mediaan normaal (IQR)		P-waarde (2-tailed)
Ademprequentie (/min)	30.3	(15.4 - 45.2)	39.0	(17.8 - 60.2)	0.018
Gecorrigeerde helling fase II	1.80	(0.85 - 2.75)	2.33	(1.60 - 3.06)	0.001
Gecorrigeerde helling fase III	0.26	(0.20 - 0.32)	0.41	(0.13 - 0.27)	< 0.001
Hoek fase II en III (°)	172	(166 - 178)	176	(172 - 180)	0.100
Gecorrigeerde $P_{et}CO_2$	1.03	(0.95 - 1.11)	1.02	(0.93 - 1.11)	0.181
Gecorrigeerd Teugvolume	1.10	(0.55 - 1.65)	1.03	(0.51 - 1.55)	0.749
Gecorrigeerde $V_{CO_2}$	0.04	(-31.04 - 31.12)	0.04	(-27.03 - 27.10)	0.982
Gecorrigeerde $V_{eq}CO_2$	1180	(901 - 1459)	1180	(1023 - 1337)	0.408
$VE'/V_{CO_2}'$	23.1	(-40.6 - 86.8)	17.4	(-5.4 - 40.2)	0.173
Gecorrigeerde $VT_{CO_2}$	1.57	(1.29 - 1.84)	0.97	(0.08 - 2.01)	< 0.001

TABEL 7: Mediaan van een ademhaling met diepe zuchten en de mediaan van een normale ademhaling voor de gemeten parameters. Helling fase II, helling fase III,  $P_{et}CO_2$ , teugvolume,  $V_{CO_2}$  en  $VT_{CO_2}$  zijn geschaald. In de laatste kolom wordt de p-waarde gegeven voor het verschil van de gemeten parameter tussen periodiek diep zuchten en een normale inspanning. Tussen de haakjes wordt de *interquartile range* weergegeven van 25% - 75%.

## 5.8 Resultaten thoraco-abdominale asynchronie



FIGUUR 19: Gestandaardiseerd volumetrisch capnogram per proefpersoon van thoraco-abdominale asynchronie in vergelijking met een ademhaling tijdens een normale inspanning. Hierbij is de mediaan van de normale inspanning per proefpersoon weergegeven in oranje en de mediaan van thoraco-abdominale asynchronie in blauw. De licht oranje lijnen en de licht blauwe lijnen geven de IQR weer. De gestandaardiseerde lijn is gemiddeld uit 20 geselecteerde ademhalingen per proefpersoon.



FIGUUR 20: Vergelijking van de mediaan van de volumetrische capnogrammen van thoraco-abdominale asynchronie tussen de verschillende proefpersonen, waarbij intragecorrigeerd is voor normale teugvolumes en uitgeademde  $\text{CO}_2$  per proefpersoon. De gestandaardiseerde lijn is gemiddeld uit 20 geselecteerde ademhalingen per proefpersoon.

In figuur 19 is te zien dat de mediaan van het teugvolume bij proefpersoon 1 bij een normale ademhaling 1.5 L is tijdens inspanning ten opzichte van 2.8 L bij een thoraco-abdominale asynchronie. Voor proefpersoon 2 is dit respectievelijk 3.25 L en 2.9 L. Bij proefpersoon 3 behoort bij een normale ademhaling een teugvolume van 1.55 L en bij een asynchronische ademhaling een teugvolume van 2.3 L. Ten slotte is bij proefpersoon 4 het normale teugvolume 1.55 L en het thoraco-abdominale asynchronische teugvolume 2.15 L.

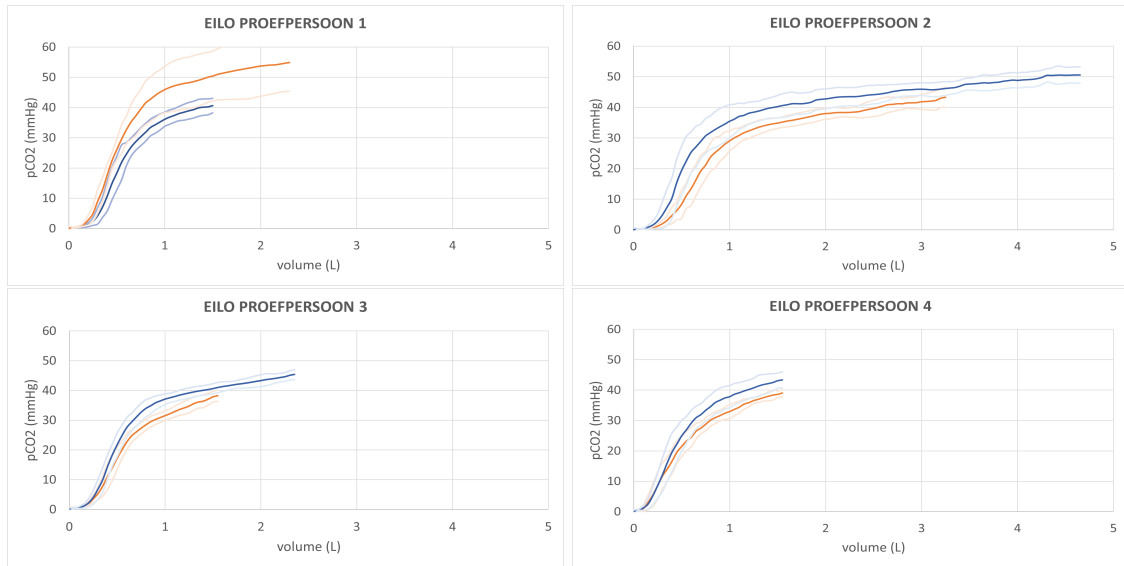
Verder is in figuur 20 te zien dat de ratio van de  $P_{et}CO_2$  van de asynchronische ademhaling ten opzichte van de gemiddelde  $P_{et}CO_2$  tijdens een inspanningsmeting met normale ademhalingen bij alle proefpersonen onder de 1 liggen.

Uit de Mann-Whitney U test van de simulaties van thoraco-abdominale asynchronische ademhalingen blijkt dat significante verschillen bestaan voor meerdere parameters ten opzichte van de ademhalingen tijdens een normale inspanning. Een uitgebreid overzicht van de statistische analyse is weergegeven in tabel 8. Volgens de statistische analyse heeft de ademfrequentie een significante verschil ( $p < 0.001$ ), waarbij de mediaan van 39.0 ademhalingen per minuut gaat naar 20.9 ademhalingen per minuut bij de asynchronie. De helling van fase III verandert van 0.410 naar 0.255 ( $p < 0.001$ ). Verder is ook de hoek tussen fase II en fase III significant verschillend van  $176^\circ$  naar  $172^\circ$  ( $p < 0.001$ ). De  $P_{et}CO_2$  is ook significant afwijkend en gaat van 1.02 naar 0.962 met een p-waarde van 0.015. Het teugvolume is significant verschillend bij de asynchronische ademhaling ten opzichte van de ademhaling tijdens een normale inspanning met een p-waarde van 0,005 en gaat van 1.03 naar 1.59. Daarnaast is ook de  $VCO_2$  significant verschillend. De mediaan gaat van 0.0381 naar 0.0318. De  $V_{eq}CO_2$  is significant veranderd van 1180 naar 1230 ( $p < 0.001$ ). De laatste parameter die significant verschilt is de  $VE'/VCO_2'$ , deze gaat van 17.4 bij normale ademhaling naar 25.1 met een significantie van 0.049. De helling van fase II ( $p = 0.678$ ) en de  $VT_{CO_2}$  ( $p = 0.097$ ) daarentegen zijn niet significant verschillend.

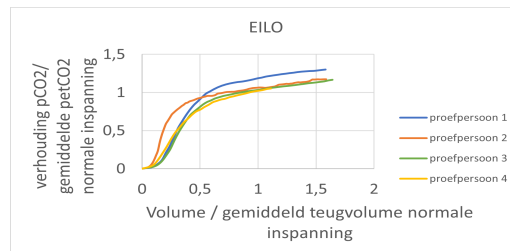
Parameter	Mediaan asynchronie (IQR)		Mediaan normaal (IQR)		P-waarde (2-tailed)
Ademfrequentie (/min)	20.9	(13.2 - 28.6)	39.0	(17.8 - 60.2)	< 0.001
Gecorrigeerde helling fase II	2.45	(1.62 - 3.28)	2.33	(1.60 - 3.06)	0.678
Gecorrigeerde helling fase III	0.26	(0.14 - 0.37)	0.41	(0.13 - 0.27)	< 0.001
Hoek fase II en III ( $^\circ$ )	172	(170 - 174)	176	(172 - 180)	< 0.001
Gecorrigeerde $P_{et}CO_2$	0.96	(0.82 - 1.10)	1.02	(0.93 - 1.11)	0.015
Gecorrigeerd teugvolume	1.59	(1.01 - 2.17)	1.03	(0.51 - 1.55)	0.005
Gecorrigeerde $VCO_2$	0.03	(-27.48 - 27.55)	0.04	(-27.03 - 27.10)	0.003
Gecorrigeerde $V_{eq}CO_2$	1230	(1032 - 1428)	1180	(1023 - 1337)	< 0.001
$VE'/VCO_2'$	25.1	(6.8 - 43.4)	17.4	(-5.4 - 40.2)	0.049
Gecorrigeerde $VT_{CO_2}$	1.24	(0.80 - 1.68)	0.97	(0.08 - 2.01)	0.097

TABEL 8: Tabel met gemiddelde waarden bij thoraco-abdominale asynchronie en de IQR hiervan. In de laatste kolom wordt de p-waarde gegeven voor het verschil van de gemeten parameter tussen een gesimuleerde asynchronische ademhaling tijdens inspanning en een normale inspanning. Tussen de haakjes wordt de *interquartile range* weergegeven van 25% - 75%.

## 5.9 Resultaten EILO



FIGUUR 21: Gestandaardiseerd volumetrisch capnogram per proefpersoon van EILO in vergelijking met een ademhaling tijdens een normale inspanning. Hierbij is de mediaan van de normale inspanning per proefpersoon weergegeven in oranje en de mediaan van de EILO simulatie in blauw. De licht oranje lijnen en de licht blauwe lijnen geven de IQR weer. De gestandaardiseerde lijn is gemiddeld uit 20 geselecteerde ademhalingen per proefpersoon.



FIGUUR 22: Vergelijking van de mediaan van de volumetrische capnogrammen van EILO simulatie tussen de verschillende proefpersonen, waarbij intragecorrigeerd is voor normale teugvolumes en uitgeademde CO<sub>2</sub> per proefpersoon. De gestandaardiseerde lijn is gemiddeld uit 20 geselecteerde ademhalingen per proefpersoon.

In figuur 21 is te zien dat de mediaan van het teugvolume bij proefpersoon 1 bij een normale ademhaling tijdens inspanning 1.5 L is ten opzichte van 2.3 L bij EILO. Voor proefpersoon 2 is dit respectievelijk 3.25 L tegenover 4.7 L. Bij proefpersoon 3 behoort bij een normale ademhaling een teugvolume van 1.55 L en bij een EILO ademhaling een teugvolume van 2.8 L. Ten slotte is het normale teugvolume 1.55 L en het EILO teugvolume 1.55 L bij proefpersoon 4.

Verder is in figuur 22 te zien dat de ratio van de  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  van de EILO ademhaling ten opzichte van de gemiddelde  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  tijdens een inspanningsmeting met normale ademhalingen bij alle proefpersonen boven de 1 eindigen.

Uit de Mann-Whitney U test van de simulaties van EILO blijkt dat significante verschillen bestaan voor meerdere parameters ten opzichte van de ademhalingen tijdens een normale inspanning. Een uitgebreid overzicht van de statistische analyse is weergegeven in tabel 9. Volgens de statistische analyse heeft de ademfrequentie een significant verschil ( $p < 0.001$ ), waarbij de mediaan van 39.0 ademhalingen per minuut gaat naar een mediaan 19.9 ademhalingen per minuut. De helling van fase II is significant verschillend met een significantie van 0,000 en gaat van 2.33 naar 3.26. De helling van fase III verandert van 0.410 naar 0.261 ( $p=0.003$ ). Verder is de hoek tussen fase II en fase III significant en gaat van  $176^\circ$  naar  $173^\circ$  ( $p < 0.001$ ). De  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  is significant verschillend en gaat van 1.02 naar 1.27 met een p-waarde van 0.019. Het teugvolume is significant toegenomen bij de EILO ten opzichte van de ademhaling tijdens een normale inspanning met een p-waarde van 0.019. Daarnaast is ook de  $V_{\text{eq}}\text{CO}_2$  verschillend. Deze is verandert van 1180 naar 824 ( $p < 0.001$ ). De laatste parameter die significant verschilt is de  $\text{VTCO}_2$ , deze gaat van 0.965 naar 1.96 met een significantie kleiner dan 0.001. De  $\text{VCO}_2$  ( $p = 0.120$ ) en de  $\text{VE}'/\text{VCO}_2'$  ( $p = 0.235$ ) daarentegen zijn niet significant verschillend.

Parameter	Mediaan EILO (IQR)		Mediaan normaal (IQR)		P-waarde (2-tailed)
Ademfrequentie (/min)	19.9	(8.2 - 31.6)	39.0	(17.8 - 60.2)	< 0.001
Gecorrigeerde helling fase II	3.26	(2.30 - 4.12)	2.33	(1.60 - 3.06)	< 0.001
Gecorrigeerde helling fase III	0.26	(0.17 - 0.35)	0.41	(0.13 - 0.27)	0.003
Hoek fase II en III ( $^\circ$ )	173	(169 - 177)	176	(172 - 180)	< 0.001
Gecorrigeerde $P_{\text{et}}\text{CO}_2$	1.27	(1.08 - 1.46)	1.02	(0.93 - 1.11)	< 0.001
Gecorrigeerd teugvolume	1.42	(0.86 - 1.98)	1.03	(0.51 - 1.55)	0.019
Gecorrigeerde $\text{VCO}_2$	0.04	(-26.3 - 26.42)	0.04	(-27.03 - 27.10)	0.120
Gecorrigeerde $V_{\text{eq}}\text{CO}_2$	824	(656 - 992)	1180	(1023 - 1337)	< 0.001
$\text{VE}'/\text{VCO}_2'$	14.7	(-5.2 - 34.6)	17.4	(-5.4 - 40.2)	0.235
Gecorrigeerde $\text{VTCO}_2$	1.96	(1.05 - 2.88)	0.97	(0.08 - 2.01)	< 0.001

TABEL 9: Mediaan van EILO en de mediaan van een normale ademhaling voor de gemeten en bepaalde parameters. Helling fase II, helling fase III,  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ , teugvolume,  $\text{VCO}_2$  en  $\text{VTCO}_2$  zijn geschaald. In de laatste kolom wordt de p-waarde gegeven voor het verschil van de gemeten parameter tussen EILO en een normale inspanning. Tussen de haakjes wordt de *interquartile range* weergegeven van 25% - 75%.

## 6 Discussie

### 6.1 Interpretatie resultaten

#### 6.1.1 Vergelijking rust en normale inspanning

Figuur 8 toont een tijds-capnogram van een normale inspanningsmeting. Hierin is over de tijd weinig verschil te zien tussen de verschillende ademhalingen. Hierom zijn de volumetrische capnogrammen gemiddeld over deze korte periode en in één figuur gezet. In figuur 9 is zichtbaar dat de dode ruimte toeneemt bij een ademhaling in inspanning. Een reden hiervoor kan zijn dat de rustademhaling een lagere frequentie had en langere tussenpozen waren tussen inspiratie en expiratie waardoor meer  $\text{CO}_2$  kon diffunderen richting hogere luchtwegen. In vergelijking met inspanning is in rust de helling van fase II steiler en het teugvolume kleiner. Ook is de  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  niet veel lager in rust dan bij inspanning. Daarnaast is te zien dat de oppervlakte onder de grafiek bij alle 4 de proefpersonen is toegenomen bij inspanning, wat erop duidt dat de  $V\text{T}\text{CO}_2$  toeneemt bij de inspanning.

Bovendien is te zien dat de grafieken van het begin van de inspanning en het eind van de inspanning redelijk over elkaar lopen. Desalniettemin zijn verschillen waarneembaar. Bij de vier proefpersonen is de helling van fase II steiler aan het begin van de inspanning. De helling van fase III lijkt daarentegen identiek aan het begin en eind van de inspanning. Het teugvolume neemt bij proefpersoon 1, 2 en 3 toe gedurende inspanning. Dit is echter niet het geval bij proefpersoon 4 en de toename bij proefpersoon 3 is zeer klein. De  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  is bij proefpersonen 1, 2 en 3 hoger aan het begin van de inspanning. Uit de literatuur blijkt dat de  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  toeneemt tijdens inspanning. Volgens Weatherald et al. neemt de  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  gedurende inspanning toe, omdat er een grotere fluctuatie van de alveolaire  $\text{CO}_2$ -druk ( $P_{\text{A}}\text{CO}_2$ ) in de alveoli optreedt ten gevolge van een toenemend teugvolume. Ook een verhoogde gemengde veneuze  $\text{CO}_2$ -druk ( $P_{\text{V}}\text{CO}_2$ ) richting de longen en een continu verlagend longvolume bij expiratie spelen een rol bij de stijging van de  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ . [58] Door Liu et al. wordt gesteld dat de  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  toeneemt gedurende inspanning, wegens een betere perfusie als gevolg van een toegenomen pulmonaire bloedflow en een toegenomen ventilatie. [59] Andere mogelijke verklaringen voor de onverwachte bevindingen kunnen zijn, dat het een momentopname is of dat toch het begin en het eind van de ademhaling significant verschillen. Doordat dus gedurende de inspanning mogelijk verschillen optreden maar dit niet voor iedereen constant is, is een mogelijkheid dat sprake is van intravariabiliteit tussen het begin en eind van de inspanning. Hierdoor is het van belang om ongeveer gelijktijdig in de inspanning de metingen bij elk individu te selecteren en hier consequent in te zijn. Zo is de intravariabiliteit minimaal.

In figuur 10 is de correctie van de resultaten te zien. Door de correctie zijn de grafieken met elkaar te vergelijken. Zo is in het linker assenstelsel de grafiek van proefpersoon 2 afwijkend, maar is deze na correctie vergelijkbaar met de andere grafieken. Hierdoor zijn de resultaten van de ziektebeelden van alle vier de personen met elkaar te vergelijken en kunnen hier conclusies uit worden getrokken.

#### 6.1.2 Thoracaal dominante ademhaling

In figuur 11 is te zien dat de hellingen van fase II en fase III van de volumetrische capnogrammen minimaal verschillen tussen de thoracaal dominante ademhaling en de normale inspanning. Bij proefpersoon 4 lijkt de helling van fase II groter te zijn bij een thoracaal



dominante ademhaling en de helling van fase III kleiner. Bij proefpersoon 1 gebeurt juist het tegenovergestelde. Hier lijkt de helling van fase II kleiner. Over het algemeen lijkt de hoek vrij constant te blijven. In vergelijking met de volumetrische capnogrammen valt op dat de gemiddelde helling van fase II niet significant afneemt bij de statistische analyse. Daarnaast lijkt deze in de grafieken niet consequent groter of kleiner lijkt te zijn tussen de verschillende proefpersonen. Dit komt overeen met het feit dat deze parameter in de statistische analyse geen significant verschil laat zien ( $p=0.983$ ). Voor de helling van fase III komen de resultaten tussen figuur 11 en tabel 3 wel overeen. De hoek tussen fase II en fase III laat hier een significante afname zien in tabel 3, wat in figuur 11 moeilijk waar te nemen is.

De teugvolumes laten kleine verschillen zien tussen de normale inspanningsmeting en de simulatie. Echter zijn deze verschillen niet consequent tussen de verschillende proefpersonen. Bij proefpersonen 2 en 4 is het teugvolume van de simulatie lager, terwijl deze bij proefpersonen 1 en 3 hoger is. Bij proefpersonen 1 en 3 komen de resultaten dus niet overeen met de verwachting dat het teugvolume verminderd zou zijn bij een thoracale ademhaling.[25] Een mogelijke verklaring voor het vergrote TV bij proefpersoon 1 zou kunnen zijn dat deze proefpersoon tijdens de inspiratie met opgetrokken schouders heeft gelopen om te compenseren voor het verlaagde TV die de band om het abdomen zou moeten veroorzaken. Hierdoor was een mogelijkheid voor deze proefpersoon om met meer volume te ademen en kon het teugvolume worden vergroot. Mogelijk heeft de band om het abdomen ook niet strak genoeg gezeten. Deze was echter niet strakker te spannen en de proefpersoon gaf aan het abdomen niet te kunnen gebruiken bij de ademhaling.

Ook bij proefpersoon 3 is geen afname in het teugvolume waarneembaar in vergelijking met een normale inspanningsmeting. Proefpersoon 3 is in het verleden gediagnosticeerd met DA, waarbij een hoog thoracale ademhaling was te zien. Ondanks de in het verleden verrichte ademhalingstrainingen met behulp van fysiotherapie, is het mogelijk dat tijdens inspanning een hoog thoracale ademhaling optreedt. Als tijdens de normale inspanning al deels hoog thoracaal is geademd, zou dat een verklaring kunnen geven voor het feit dat geen afname te zien is in het teugvolume bij de simulatie ten opzichte van de normale inspanning.

Wanneer wordt gekeken naar de resultaten van de  $P_{et}CO_2$  in figuur 11, dan ligt de mediaan van de simulaties van thoracaal dominant ademen bij alle proefpersonen op ongeveer hetzelfde niveau als de mediaan van de normale inspanning. Het verschilt per proefpersoon of de waarden erboven of eronder liggen. Dit komt overeen met de statistische analyse, waar deze parameter als niet significant verschillend wordt beschouwd ( $p=0.166$ ). Ook deze resultaten komen niet overeen met de verwachting dat de  $P_{et}CO_2$  afneemt bij een thoracaal dominante ademhaling.[60] Dat de waarde niet afneemt kan een gevolg zijn van het feit dat het teugvolume niet is afgenomen.

De  $VT_{CO_2}$  geeft bij proefpersoon 2 en 3 in figuur 11 een minimaal verschil. Bij proefpersoon 1 is een toename in de  $VT_{CO_2}$  te zien. Ook de resultaten van de  $VT_{CO_2}$  komen overeen tussen de figuren en de tabel. Bij beide is een toename te zien en volgens de statistische analyse is deze ook significant ( $p=0.008$ ). De  $V_{eq}CO_2$  neemt volgens tabel 3 juist af bij een thoracaal dominante ademhaling. De  $VE'/VCO'_2$  en de  $VCO_2$  daarentegen wijken niet significant af.

### 6.1.3 Abdominaal geforceerde ademhaling

In figuur 13 is te zien dat de helling van fase II bij proefpersonen 1,2 en 3 kleiner is als gevolg van de abdominale simulatie. Dit is ook zichtbaar bij proefpersoon 4. Hier valt deze echter nog net binnen de IQR. Een verklaring zou kunnen zijn dat bij een abdominaal geforceerde ademhaling continu sprake is van een groot expiratoir volume. Dit zorgt mogelijk voor het feit dat bij elke expiratie meer alveolaire lucht wordt uitgeademd. Omdat in de diepe alveolaire lucht meer  $\text{CO}_2$  aanwezig is, is hiervan een mogelijk gevolg dat de helling van fase II afneemt. Het afnemen van de helling van fase II wordt bevestigd door tabel 4. De helling van fase III blijft volgens figuur 13 bij proefpersonen 2 en 3 ongeveer gelijk, maar bij proefpersoon 1 en 4 wordt de helling kleiner. Deze resultaten spreken elkaar tegen, waardoor geen eenduidig resultaat kan worden gezien. De helling van fase III neemt ook volgens tabel 4 af. Een verklaring hiervoor is niet bekend.

Als gevolg van de kleinere helling van fase II en de kleinere helling van fase III wordt de hoek tussen fase II en fase III van het capnogram bij alle proefpersonen kleiner. Ook komen de resultaten van de hoek tussen fase II en fase III overeen. Het kleiner worden van de hoek lijkt in de statistische analyse wel minimaal, desalniettemin is deze wel significant. In figuur 13 is ook zichtbaar dat het volume van de dode ruimte toeneemt. Een mogelijkheid hiervoor kan zijn dat door het veranderen van de ademhaling en een minder goede ademhaling, de dode ruimte toeneemt zoals wordt gezegd door S. Intagliata et al.[61] De kans dat dit bij dit onderzoek optreedt is echter klein, omdat S. Intagliata et al. andere ziektebeelden behandelen.

De verwachting was dat de  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  hoger wordt bij een abdominaal geforceerde ademhaling, omdat men in deze simulatie door de buikspieren aan te spannen geforceerd uitademt en dus meer lucht uit de dieper gelegen alveoli wordt uitgeademd. In de dieper gelegen alveoli is de  $\text{PCO}_2$  hoger, waardoor een hogere  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  wordt verwacht. Dit blijkt echter niet uit de resultaten. Zowel uit figuur 13 als figuur 14 blijkt dat de  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  lager wordt tijdens de simulatie. Ook de statistische analyse laat een vermindering van de mediaan zien. De parameter wordt echter niet als significant beschouwd.

De  $\text{VTCO}_2$  lijkt toe te nemen in figuur 13 aangezien de oppervlaktes onder de abdominale gestandaardiseerde lijnen groter zijn dan onder de normale gestandaardiseerde lijnen. Contrair hieraan is bij proefpersoon 2 een kleiner oppervlak waarneembaar onder de grafiek van de gestandaardiseerde lijnen. Ook in de statistische analyse is deze toename van de  $\text{VTCO}_2$  te zien. Hoewel dit in overeenstemming is met de verwachtingen, is het tegengesteld aan het kleiner worden van de  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ . Een verklaring hiervoor zou de toename van het TV kunnen zijn. Bij proefpersoon 3 wordt het teugvolume van een abdominaal geforceerde ademhaling namelijk meer dan 1,5 keer zo groot. Ook in de statistische analyse is een significante vergroting van het teugvolume waarneembaar, ondanks de verstoring door 1 proefpersoon. Volgens Boulding et al. en Barker et al. zou het teugvolume echter af moeten nemen.[3, 25]

Net als bij een thoracaal dominante ademhaling verschillen de  $\text{VE}'/\text{VCO}_2'$ , de  $\text{VCO}_2$  en de  $\text{V}_{\text{eq}}\text{CO}_2$  volgens tabel 3 niet significant bij een abdominaal geforceerde ademhaling.

#### 6.1.4 Hyperventileren

In figuur 15 is te zien dat de helling van fase II afneemt wanneer de proefpersoon licht hyperventileert (60 ademhalingen per minuut) en dat de helling verder afneemt wanneer de proefpersoon zwaar hyperventileert (90 ademhalingen per minuut). Daarnaast is te zien dat tijdens hyperventileren fase III niet of nauwelijks wordt bereikt. Vooral bij zwaar hyperventileren is dit duidelijk te zien. Hierdoor is de helling van fase III en de hoek tussen fase II en fase III lastig te bepalen in het  $V_{cap}$ . Door hyperventilatie bereikt namelijk procentueel minder lucht per ademdeug de aveoli.[62] Zelfs wanneer een fase III is te identificeren, zal de helling hiervan vergelijkbaar zijn met de helling van fase II. Door de nauwelijks veranderende helling, zal een minimale hoek ontstaan.

Wanneer wordt gekeken naar de  $P_{et}CO_2$ , dan liggen deze waarden bij hyperventilatie lager dan bij een normale ademhaling. Dit bevestigt de verwachtingen.[63] In figuur 15 is dit verschil duidelijker te zien bij zwaar hyperventileren dan bij licht hyperventileren. Volgens tabel 5 en tabel 6 ligt de verhouding  $P_{et}CO_2$  rond de 0,75 bij licht en zwaar hyperventileren. Ook dit is te verklaren aan de hand van het eerder benoemde principe: elke ademdeug bestaat voor een groter deel uit lucht afkomstig uit de dode ruimte, waardoor minder  $CO_2$  in de uitgeademde lucht zit.

Bij hyperventileren neemt de oppervlakte onder de grafiek en dus ook de  $VT_{CO_2}$  sterk af. Ook dit effect, wordt het best in beeld gebracht bij zwaar hyperventileren. Dit is te zien bij alle proefpersonen, voor beide simulaties van hyperventileren. Naast de  $VT_{CO_2}$  nemen ook de teugvolumes bij hyperventileren sterk af. Opvallend is dat de teugvolumes tussen de verschillende simulaties van hyperventileren bij dezelfde proefpersoon niet veel van elkaar verschillen.

Wanneer de resultaten uit figuur 15 worden vergeleken met de resultaten uit tabel 5 en tabel 6, klopt het dat de helling van fase III toeneemt bij hyperventileren. De helling van fase III neemt toe, met een toename van de AF. Dit is ook terug te zien in de statistische analyse. De hoek tussen fase II en fase III is volgens tabel 5 en tabel 6 toegenomen. Deze is daarentegen in figuur 15 moeilijk te bepalen. De statistische analyse en de figuur laten beide zien dat de  $P_{et}CO_2$  afneemt. Dat de  $P_{et}CO_2$  meer afneemt volgens figuur 15 bij zwaar hyperventileren dan bij licht hyperventileren is niet te zien in de statistische analyse, maar wel in figuur 15. Ook laten ze beide zien dat het teugvolume afneemt. Barker et al. bevestigen deze afname in  $TV$ . [25] Als laatste neemt de  $VT_{CO_2}$  volgens de figuur en de tabellen ook af.

Bij hyperventileren neemt net als bij een abdominaal geforceerde ademhaling de parameter  $V_{CO_2}$  af, de  $Ve_{CO_2}$  neemt toe en blijkt de  $VE'/V_{CO_2}$  niet significant verschillend, zie tabel 5 en tabel 6.

#### 6.1.5 Periodiek diep zuchten

In figuur 17 is te zien dat de helling van fase II bij alle proefpersonen lager is dan bij een normale inspanning. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat door de diepe zuchten al meer  $CO_2$  is uitgeademd waardoor het concentratieverschil kleiner is. Dit veroorzaakt een daling in de  $P_{et}CO_2$ . Ook de helling van fase III is lager bij diep zuchten, maar dit is minder duidelijk waarneembaar. Als gevolg van een lagere helling in zowel fase II als fase III is een verandering in de hoek niet eenduidig. Bij proefpersoon 1 en 3 lijkt de hoek

groter, terwijl bij proefpersoon 2 en 4 de hoek kleiner lijkt.

Bij diep zuchten is geen verandering te zien in de  $P_{et}CO_2$  voor de simulatie ten opzichte van de normale ademhaling bij een proefpersoon. In figuur 18 komen de ratios echter wel boven de 1 uit. Dit zou betekenen dat bij diep zuchten een hogere  $P_{et}CO_2$  optreedt. Baldwin et al. spreken deze toename van de  $P_{et}CO_2$  echter tegen. Zij beschrijven een verlaagde  $P_{et}CO_2$  tijdens de zucht, met een tot de normaalwaarde stijgende  $P_{et}CO_2$  binnen vijf normale ademhalingen.[64] In de  $VTCO_2$  is bij alle proefpersonen een toename te zien. De teugvolumes worden volgens figuur 17 bij diep zuchten hoger dan bij een normale inspanningsmeting. Dit komt overeen met het onderzoek van Aljadeff et al. Volgens dit onderzoek neemt het teugvolume toe tijdens een zucht.[65] Ook Vidotto et al. en Boulding et al. beschrijven dat het teugvolume toe zou nemen.[3, 66] Deze toename van het teugvolume is ook te zien in figuur 18. Hier is te zien dat bij alle proefpersonen het teugvolume meer dan anderhalf keer zo groot worden. Dit spreekt tabel 7 tegen, deze tabel geeft een teugvolume die 1.10 keer is vergroot.

Wanneer de resultaten van tabel 7 worden vergeleken met de volumetrische capnogrammen is het opvallend dat de gemiddelde helling van fase II in de statistische analyse veel groter is ten opzichte van normaal, terwijl deze in figuur 17 bij alle proefpersonen afneemt. De afname in de helling van fase III komt wel overeen. Evenals dat geen duidelijk verschil is in de hoek tussen fase II en III, deze is in de statistische analyse namelijk niet significant ( $p=0.100$ ). Ook de resultaten van de  $P_{et}CO_2$  en de  $VTCO_2$  komen overeen. Wat betreft de  $P_{et}CO_2$  is een toename te zien in de mediaan, maar deze is niet significant ( $p = 0,181$ ). Deze onduidelijkheid bleek ook uit de volumetrische capnogrammen. Bij de  $VTCO_2$  is een significante toename te zien in de gemiddelde waarden, welke ook in de volumetrische capnogrammen van de verschillende proefpersonen naar voren komt. Een verklaring hiervoor zouden de groter teugvolumes kunnen zijn. Hierdoor kun je grotere volumes  $CO_2$  uitademen per ademhaling.

De mediaan van het teugvolume in tabel 7 is bij diep zuchten licht verhoogd ten opzichte van een normale ademhaling. Hoewel deze parameter niet significant verschillend is, spreken de resultaten van deze parameter elkaar tegen in de volumetrische capnogrammen en de statistische analyse. Een verklaring kan zijn dat in de analyse van de diepe zuchten, veel minder ademhalingen zijn meegenomen. Hierdoor zijn de resultaten minder snel significant verschillend. Een andere verklaring kan zijn dat niet alle ademhalingen diepe zuchten waren, aangezien ze met de hand zijn geselecteerd uit de metingen. Volgens tabel 7 zijn de  $VE'/VCO_2'$ ,  $V_{eq}CO_2$  en de  $VCO_2$  niet significant verschillend.

#### 6.1.6 Thoraco-abdominale asynchronie

In figuur 19 lijkt de helling van fase II bij proefpersonen 1, 2 en 3 minder steil te zijn. Hier heeft de lucht een lagere  $CO_2$ -concentratie dan bij een normale inspanning bij een vergelijkbaar uitgeademd volume. Dit is mogelijk te verklaren door de afname van het oppervlak van de borstwand tijdens inspanning bij thoraco-abdominale asynchronie.[67] Dit zorgt voor minder uitwisseling van  $CO_2$  in de longen.

Volgens Porras et al. is bij thoraco-abdominale asynchronie de buik al bezig zijn met de inademing, terwijl de borst nog bezig is met de uitademing. Hierdoor neemt het teugvolume af.[67] Dit wordt echter tegengesproken door het vergrote TV wat te zien is bij proefpersonen 1, 3 en 4. Dit laat namelijk zien dat wel sprake was van een volledige

uitademing. Daarbij is de ademfrequentie bij de simulatie van thoraco-abdominale asynchronie volgens tabel 8 met 18,1 ademhalingen per minuut afgenomen ten opzichte van de normaalmeting. Wanneer dit wordt vergeleken met het onderzoek van Santana et al. spreekt dit elkaar tegen. Santana et al. hebben gekeken naar het TV bij kinderen met fibrotische interstitiele long ziekten. Wanneer bij deze kinderen ook thoraco-abdominale asynchronie voorkwam, nam bij deze kinderen juist het TV af.[68]

De helling van fase III is bij proefpersonen 3 en 4 kleiner tijdens de simulatie in vergelijking met de normale inspanning. De veranderingen in helling zorgen ervoor dat de hoek tussen fase II en fase III groter wordt bij proefpersonen 1, 2 en 4.

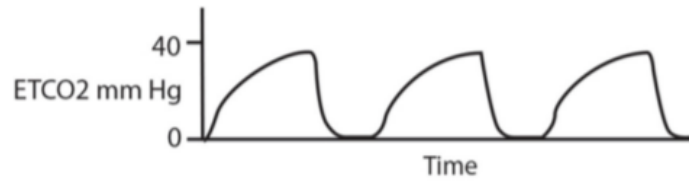
Wanneer wordt gekeken naar de  $P_{et}CO_2$ , liggen ook bij thoraco-abdominale asynchronie deze waarden binnen de IQR van de normale inspanningen en kunnen deze dus niet als afwijkend worden gezien. Met uitzondering van proefpersoon 2, hier ligt de  $P_{et}CO_2$  wel buiten de IQR. Deze bevindt zich onder de normale gestandaardiseerde lijn. Volgens de verwachtingen zou de  $P_{et}CO_2$  juist verhoogd moeten zijn bij thoraco-abdominale asynchronie.[69] Bij proefpersonen 1, 3 en 4 is de oppervlakte onder de grafiek en dus de  $VTCO_2$  groter voor een asynchronische ademhaling. Bij proefpersoon 2 lijkt dit niet het geval en is de oppervlakte onder de grafiek juist kleiner. Ook hier spreken de resultaten elkaar dus tegen.

Bij de vergelijking tussen figuur 19 en tabel 8 spreken de resultaten van de helling van fase II elkaar tegen. Uit de figuur lijkt de helling van fase II af te nemen, terwijl deze juist toeneemt volgens de tabel. De helling van fase III lijkt wel overeen tussen de figuur en de tabel, want deze neemt volgens figuur 19 af bij alle proefpersonen en neemt ook af in tabel 8. De hoek tussen fase II en III daarentegen is ook gelijk tussen de figuur en de tabel en neemt bij beide af. Volgens de figuur neemt de  $P_{et}CO_2$  niet veel af behalve bij proefpersoon 2. In tabel 8 is ook te zien dat de  $P_{et}CO_2$  afneemt. Verder neemt het teugvolume over het algemeen toe in de figuur behalve bij proefpersoon 2. Dit komt overeen met het teugvolume in 8. Ten slotte blijft de gemiddelde  $VTCO_2$  gelijk volgens de tabel, maar in figuur 20 lijkt de  $VTCO_2$  bij 3 van de proefpersonen toe te nemen en bij 1 proefpersoon af te nemen. In tabel 8 is te zien dat bij thoraco-abdominale asynchronie de  $VTCO_2$  niet significant verschillend is. De  $VE'/VCO_2'$  is alleen bij asynchronie significant verschillend en is hierbij toegenomen.

Volgens Kodali zou men een dipje in fase III verwachten bij thoraco-abdominale asynchronie, de zogenaamde *curare cleft*. [70] Tijdens de expiratie vindt dan een korte inspiratie plaatsvindt. Dit is namelijk wat gebeurt bij thoraco-abdominale asynchronie.[71] Dit is echter niet gezien bij de metingen van dit onderzoek.

### 6.1.7 EILO

In figuur 21 is te zien dat de helling van fase II bij proefpersonen 2,3 en 4 toeneemt. Hypothetisch gezien zou men een *shark fin* capnogram verwachten, zoals te zien in figuur 23.[70] Hierin zou de helling van fase II zodanig klein zijn, dat het lijkt alsof deze helling gelijk is aan de helling van fase III. Een verklaring hiervoor is dat bij EILO tijdens inspiratie minder lucht de longen bereikt door turbulentie en hierdoor minder diffusie kan plaatsvinden.[37, 72, 73]



FIGUUR 23: Voorbeeld van het verwachte *shark fin* capnogram bij EILO [74]

De helling van fase III neemt bij proefpersonen 2 en 3 af en blijft bij proefpersonen 1 en 4 ongeveer gelijk. Als gevolg hiervan wordt de hoek tussen fase II en III van het capnogram bij deze proefpersonen kleiner. Ook dit is contrair aan de verwachtingen. In het verwachte *shark-fin* capnogram zou juist de helling van fase III zodanig hoog zijn dat nauwelijks een hoek ontstaat tussen fase II en fase III. Hierdoor zou de verwachte hoek bij EILO groter zijn dan de hoek bij het normale capnogram.[70] Een verklaring voor de stijging van de helling van fase III zou kunnen zijn, dat door de turbulentie en de obstructie minder goed uitwisseling van  $\text{CO}_2$  kan plaatsvinden. Hierdoor wordt het verschil in  $\text{CO}_2$  concentratie tussen het bloed en de lucht in de longen groter.

Wanneer wordt gekeken naar de  $P_{\text{etCO}_2}$ , dan liggen de waarden van EILO boven de IQR van de normale inspanningen. Volgens de verwachting zou de  $P_{\text{etCO}_2}$  hoger liggen bij EILO dan bij een gezond persoon.[69] Op het oog is dit ook het geval en volgens de statistische analyse is deze parameter significant afwijkend. Dit is te verklaren door het feit dat bij een groter TV, de lucht dieper uit de longen komt en dus een hogere  $\text{CO}_2$ -concentratie bevat. Dit wordt bevestigd door het onderzoek van Walsted et al. die ook een toename van het teugvolume vinden bij EILO.[38]

Bij proefpersonen 2,3 en 4 is de  $\text{VTCO}_2$  groter bij de EILO simulatie dan bij de normale inspanning. Hoewel bij proefpersoon 4 dit verschil kleiner is dan bij de andere twee proefpersonen. Bij proefpersonen 2 en 3 worden de teugvolumes bij de EILO simulatie groter. Dit klopt volgens wat de proefpersonen hebben aangegeven na de meting, behalve bij proefpersoon 1. De proefpersonen verwachtten allemaal een groter TV, omdat zij tijdens de EILO meting een gevoel van zuurstoftekort ervaarden, waarna is begonnen met dieper ademen. Bij proefpersoon 4 is geen verschil te zien in het TV en bij proefpersoon 1 is deze zelfs verlaagd. Dit verschil kan zijn ontstaan doordat proefpersoon 1 en 4 door de simulatie toch minder binnenkregen dan ze vermoedden door de inspanning die het kostte om te ademen. Ook is te zien in tabel 9 dat de ademfrequentie met 19,1 ademhalingen per minuut is afgenomen. Dit is te wijten aan het feit dat de proefpersonen een groter TV hadden, maar een lagere flow. Hierdoor duurt een gemiddelde ademhaling langer.

Bij de vergelijking tussen figuur 21 en tabel 9 komen de resultaten overeen. Volgens zowel de capnogrammen als de statistische analyse wordt fase II groter, al is proefpersoon 1 hierin wel afwijkend. Ook wordt de hoek tussen fase II en fase III significant kleiner en komt overeen dat de  $P_{\text{etCO}_2}$  bij EILO toeneemt in vergelijking met een ademhaling tijdens een normale inspanning. De gemiddelde  $\text{VTCO}_2$  is iets verhoogd bij de statistische analyse. Dit verschil lijkt in figuur 21 groter te zijn, echter kan proefpersoon 1 hierin een rol spelen doordat het bij deze persoon is afgenomen. De verhoging wordt in de statistische analyse wel als een significant verschil gezien ( $p=0,000$ ).

De  $\text{VE}'/\text{VCO}_2'$  en de  $\text{VCO}_2$  zijn bij EILO niet significant verschillend. De  $\text{V}_{\text{eqCO}_2}$  is volgens tabel 9 wel significant afgenomen.

### 6.1.8 Vergelijking verschillende vormen DA

Naast dat bekeken kan worden in hoeverre de verschillende vormen van DA afwijken van een normale inspanning, is het ook relevant in hoeverre onderscheid kan worden gemaakt tussen de verschillende vormen van DA. Uit de volumetrische capnogrammen blijkt dat de vorm van het capnogram bij hyperventileren het meest afwijkt van de andere vormen van DA. Naast dat een goede simulatie met behulp van de metronoom kan bijdragen aan de grote verschillen, lijkt deze vorm van DA ook echt effect te hebben op de verandering in parameters zoals die in de resultaten zijn weergegeven. Verder is bij zowel diep zuchten als bij een abdominaal geforceerde ademhaling een groter teugvolume te zien. Hoewel de  $P_{et}CO_2$  bij een abdominaal geforceerde ademhaling lager is, lijken deze capnogrammen erg op elkaar. Dit is te verklaren door het feit dat bij diep zuchten de abdominale spieren ook extra worden gebruikt en lucht dieper uit de longen komt.

Parameter	Thoracaal	Abdominaal	Asynchronie	Hyper-ventileren	Zuchten	EILO
Ademfrequentie (/min)	↓	↓	↓	↑	↓	↓
Gecorrigeerde helling fase II	↓	↓	↑	↑	↓	↑
Gecorrigeerde helling fase III	↓	↓	↓	↑	↓	↓
Hoek fase II en III (Graden)	↓	↓	↓	↑	↓	↓
Gecorrigeerde $P_{et}CO_2$	↑	=	↓	↓	↑	↑
Gecorrigeerd teugvolume	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Gecorrigeerde $VCO_2$	=	↓	↓	↓	↓	↑
Gecorrigeerde $V_{eq}CO_2$	↓	=	↑	↑	=	↓
$VE'/VCO_2'$	↓	↑	↑	↑	↑	↓
Gecorrigeerde $VTCO_2$	↑	↑	↑	↓	↑	↑

TABEL 10: Overzicht verandering in parameters bij de verschillende vormen van disfunctioneel ademen. De pijl omhoog geeft een toename in de mediaan aan. Een pijl omlaag geeft een afname in mediaan aan. Het gelijkteken geeft aan dat deze waarde niet is veranderd ten opzichte van een normale inspanningsmeting. Een rode pijl geeft aan dat de mediaan is veranderd ten opzichte van normaal, maar dat dit verschil niet significant is. Een zwarte pijl geeft aan dat dit verschil wel significant is.

In bijlage C zijn veranderingen zichtbaar in de boxplots van de parameters bij de verschillende vormen van DA in vergelijking met de normaalmeting. Een samenvatting van

deze boxplots is weergegeven in tabel 10. Uit de tabel blijkt bij elke vormen van DA, de mediaan voor enkele parameters toe- of afneemt, met uitzondering van hyperventileren. Deze parameters zijn: de ademfrequentie, de helling van fase III, de hoek tussen fase II en III, teugvolume en  $VT_{CO_2}$ . Dit kan duiden op afhankelijkheid tussen de parameters. Hierdoor zouden deze parameters niet apart bekeken hoeven worden, maar zou één van de parameters of een combinatie van deze al voldoende zijn. Vanwege het feit dat bij alle vormen van DA meerdere parameters significant afwijken, zou onderscheid kunnen worden gemaakt tussen DA en een normale ademhaling. Het is voor deze paramters echter nog lastig om onderscheid te maken tussen de verschillende vormen van DA. Hiervoor zou met behulp van afkapwaardes verder gekeken moeten worden naar de mate van toe of afname. Hyperventileren is hierin een uitzondering, wat overeen komt met de vergelijking van de volumetrische capnogrammen. Deze wijkt op basis van deze parameters wel af van de andere vormen van disfunctioneel ademen.

In de significante toenames en afnames zijn verschillen te zien van de helling van fase II. Een abdominale ademhaling en diep zuchten laten hierbij een afname zien en hyperventileren en EILO laten een toename zien. De thoracale ademhaling laat een niet significante daling zien in de helling van fase II. Hoewel de thoracale en abdominale ademhaling in de overige parameters veel overeenkomsten laten zien, zou het verschil in deze parameter een aanleiding kunnen geven om deze twee vormen uit elkaar te halen.

Deze overeenkomsten die op dit moment worden waargenomen tussen de twee vormen van DA, ontstaan mogelijk doordat gecompenseerd is bij beide simulaties vanwege het feit dat de proefpersonen gezond zijn. Door afsluiting van delen van de ademhaling, hebben de proefpersonen mogelijk andere delen van de longen gebruikt bij een thoracaal dominante ademhaling waardoor de lucht alsnog dieper uit de longen komt en een vergelijkbaar effect ontstaat als bij abdominaal geforceerd.

Om een duidelijk verschil te behalen tussen een thorcaal dominante ademhaling en een abdominaal geforceerde ademhaling, zouden nieuwe parameters gecreëerd kunnen worden door paramters te kwadrateren. Hierdoor zou wel sprake kunnen zijn van een significant verschil. De  $V_{eq}CO_2$  is een andere mogelijkheid om een thoracaal dominante ademhaling te onderscheiden van een abdominaal geforceerde ademhaling. Deze daalt namelijk significant bij een thoracale ademhaling en blijft gelijk bij een abdominale ademhaling.

De  $P_{et}CO_2$  van de thoracaal dominante ademhaling, de abdominaal geforceerde ademhaling en het periodiek diep zuchten wijkt niet significant af van een normale meting. Derhalve is het onwaarschijnlijk dat deze parameter onderscheid kan maken tussen deze vormen van DA onderling en tussen deze vormen van DA en de normaalmeting. In de volumetrische capnogrammen lijkt diep zuchten echter wel een hogere  $P_{et}CO_2$  te geven. Met betrekking tot de  $P_{et}CO_2$ , neemt volgens tabel 10 de mediaan voor asynchronie en hyperventileren wel significant af en neemt de mediaan van EILO significant toe. Voor deze vormen van DA zou de  $P_{et}CO_2$  een geschikte parameter zijn.

Verder is opvallend dat  $VE'/VCO_2'$  erg variërend is voor verschillende ademhalingen binnen een ziektebeeld. Hierdoor heeft de  $VE'/VCO_2'$  een grote IQR. Verder is deze parameter niet significant verschillend, behalve voor thoraco-abdominale asynchronie. Dit duidt aan dat het geen betrouwbare parameter is om disfunctioneel ademen te diagnosticeren.



## 6.2 Populatiekarakteristieken

In de populatiekarakteristieken van tabel 2 is te zien dat zowel mannen als vrouwen hebben meegedaan aan het onderzoek. Verschillen tussen de ademhalingsstelsels van de geslachten hebben gevolgen voor de gasuitwisseling tijdens inspanning. Ook wanneer gecorrigeerd is voor lengte en leeftijd hebben vrouwen een kleiner longvolume, kleinere maximale flow bij expiratie en een verminderde diffusie als gevolg van een kleinere diameter van de luchtwegen en minder alveoli.[75] In een capnogram is dit zichtbaar in een kleiner teugvolume en een lagere  $P_{et}CO_2$ , wat overeenkomt met de resultaten uit figuur 9. Het teugvolume is bij de twee vrouwen in zowel rust als inspanning lager dan bij de mannen. Ook de  $P_{et}CO_2$  is bij de vrouwen lager, met de rustmeting van proefpersoon 2 als uitzondering. Proefpersoon 2 is een man, waarbij een  $P_{et}CO_2$  van rond de 35mmHg even hoog is als die van de vrouwen.

## 6.3 Limitaties

In deze sectie worden de limitaties toegelicht, die een invloed op de resultaten kunnen hebben gehad. Onderscheid wordt gemaakt tussen limitaties met betrekking tot de studieopzet, de data-analyse en de onderzoekspopulatie.

### 6.3.1 Studie-opzet

Het beoogde doel van dit onderzoek was de mogelijkheden tot het objectiveren van DA bij kinderen met inspanningsgebonden benauwdheidsklachten met behulp van capnografie te analyseren. De onderzoekspopulatie ( $n = 4$ ) van dit onderzoek, bestond uit 4 volwassenen. Deze kleine populatiegrootte kan ervoor zorgen dat de betrouwbaarheid van de resultaten in het geding komt. Bovendien vergroot deze kleine populatie de kans op statistisch toeval.

Daarbij is de mediaan van de leeftijd van de geteste proefpersonen 21.2 jaar. De doelgroep waar onderzoek naar wordt gedaan bestaat uit kinderen met een leeftijd van 8 tot en met 17 jaar. Ondanks dat een vergelijking is gemaakt tussen deze twee groepen, blijven dit speculaties. Aan de hand van de resultaten, kan niet met zekerheid worden gezegd of een daadwerkelijke vertaalslag kan worden gemaakt van volwassenen naar kinderen.

Aan de hand van het inspanningsprotocol zijn 8 metingen uitgevoerd per proefpersoon. In de realiteit zal geen probleem ontstaan wanneer een patiënt met een vermoeden van DA het protocol moet doorlopen. De patiënt zal slechts één keer de test moeten uitvoeren om de benodigde data te vergaren. De proefpersonen hebben echter 8 keer het protocol moeten doorlopen. Soms werden de metingen van dezelfde proefpersoon op verschillende dagen uitgevoerd en soms vonden de metingen plaats op dezelfde dag. Dit zou een effect kunnen hebben op de resultaten, vanwege de mogelijke verschillen in gemoedstoestand van de proefpersoon. Bij alle proefpersonen zijn in ieder geval meerdere metingen op één dag uitgevoerd. Ook dit zou de resultaten kunnen beïnvloeden. De proefpersoon moeten namelijk per meting 6 minuten hardlopen, waardoor de vermoeidheid van de vorige meting kan resulteren in een afwijkende volgende meting.

Wat betreft de uitgevoerde simulaties valt te bediscussiëren of de juiste aanpak is gebruikt. De aanpak is besproken met fysiotherapeuten (D. Schoorlemmer en A. Schoot; Medisch Spectrum Twente), die gespecialiseerd zijn in het behandelen van DA bij kinderen. Zij beweerden dat een disfunctioneel ademhalingspatroon als thoraco-abdominale asynchronie (bijna) niet te simuleren is. Een techniek waarbij de buik en borst tegengesteld werken

in de ademhaling, is nauwelijks aan te leren. Ook hyperventilatie bleek moeilijker na te bootsen dan vooraf gedacht. Hoewel een hoge AF (90 ademhalingen per seconde) is bereikt tijdens de simulaties, is naar alle waarschijnlijkheid geen echte hyperventilatie bereikt. De proefpersonen beschreven de hyperventilatie simulatie als een snelle ademhaling die hen nog gemakkelijk af ging. Ook gaven zij aan geen benauwdheid of duizeligheid te ervaren, wat men we zou verwachten bij hyperventilatie.[76] De fysiotherapeuten verklaarden de afwezigheid van de klachten, door een aangeboren compensatiemechanisme. Het lichaam van de (gezonde) proefpersonen zal er, indien sprake is van een disfunctionele ademhaling, alles aan doen om dit te compenseren. Dit zou ook het geval kunnen zijn voor de andere simulaties. De proefpersonen waarmee is getest, blijven gezonde personen.

Bovendien is het de vraag of de simulatie van EILO toereikend is. Bij EILO is namelijk sprake van een ademhaling waarbij de stembanden tijdens inademing voor een vernauwing zorgen waardoor stridor ontstaat. Tijdens de simulatie is gebruikt gemaakt van een rietje, om deze vernauwing na te bootsen. Tijdens expiratie blijven klachten vaak afwezig bij EILO en lijkt de ademhaling normaal.[77] Gedurende de metingen is ook door een rietje uitgeademd, wat afwijkingen kan veroorzaken in de metingen. Bovendien is capnografie een techniek die zich focust op het in beeld brengen van de expiraties. Derhalve zullen de inspiratoire afwijkingen, die typerend zijn bij EILO, niet in een capnogram te zien zijn.

Idealiter zou het gevolgde protocol aangepast worden naar het bronchoconstrictie protocol. Hierin wordt de hartslag van de proefpersoon naar 80-90% gebracht van de maximale hartslag. De maximale snelheid van de gebruikte loopband is 10 km/h, wat in enkele gevallen niet toereikend was voor de beoogde 80-90% van de maximale hartslag. Bij geen van de proefpersonen is de hartslag onder de 70% van de maximale hartslag gekomen tijdens de metingen.

### 6.3.2 Data-analyse

De data is verwerkt in Matlab, voor het script zie bijlage B. In dit programma zijn handmatig de ademhalingen geselecteerd, die geen meetfouten leken te bevatten. Hierdoor is de manier van dataverwerking nog niet helemaal objectief. Hierdoor kan inter- en intraobservervariabiliteit ontstaan. Ook verandert de ademhaling gedurende inspanning, die voor variaties in de resultaten kan zorgen. Daarnaast zijn de parameters en de volumeapnogrammen in dit onderzoek gecorrigeerd met de gemiddelde waarden van de  $P_{et}CO_2$  en het teugvolume tijdens een normale inspanning. Deze normale metingen kunnen natuurlijk niet gedaan worden bij kinderen met DA, maar hier zouden rustwaarden voor gebruikt kunnen worden of algemene normaalwaarden. Daarnaast zijn waarden die uit Matlab kwamen die sterk afweken niet meegenomen in het berekenen van de mediaan en het berekenen van de significantie, om zo voor meetfouten en menselijke fouten te corrigeren. Hierbij zijn de metingen waarbij de ademfrequentie groter was dan 150, de gecorrigeerde helling fase II groter dan 2000 of de gecorrigeerde helling fase III groter dan 20. Ook is bij hyperventilatie de helling van fase III verwijderd, omdat deze te weinig verschilde van de helling van fase II.

### 6.3.3 Toepassing op kinderen

Dit onderzoek houdt zich bezig met disfunctioneel ademen bij kinderen. De onderzoekspopulatie valt echter niet onder deze categorie. De mediaan van de leeftijd van de proefpersonen is 21.2 jaar. Het verschil in leeftijd en daarmee ook het verschil in lengte en

gewicht van de doelpopulatie ten opzichte van de onderzoekspopulatie, brengt verschillende discussiepunten met zich mee.

Zo is de ademfrequentie bij kinderen vanaf acht jaar vergelijkbaar met de ademfrequentie van volwassenen. Gedurende rust is bij een achtjarige de meidaan van de AF gelijk aan twintig, wat daald tot 15 bij een 18 jarige.[56] Dit is vergelijkbaar met de normale AF van volwassenen in rust. Hierdoor wordt geen significant afwijkend capnogram verwacht ten opzichte van volwassenen gerelateerd aan de ademfrequentie. Bij inspanning zal de ademfrequentie, zoals ook is aangetoond met dit onderzoek, stijgen voor adolescenten. Dit zorgt wel voor een vervorming van het capnogram, echter zullen de afwijkingen meetbaar zijn en is dit geen probleem als de metingen maar in vergelijkbare omstandigheden plaatsvinden.[78]

De longblaasjes nemen bij kinderen toe tot een leeftijd van ongeveer acht jaar. Ook loopt de postnatale alveolaire ontwikkeling tot deze leeftijd.[18] Hoewel dit onderzoek zich voornamelijk bezig houdt met DA bij kinderen vanaf acht jaar, kan het zijn dat de alveoli nog niet volledig zijn ontwikkeld en het totale alveolaire oppervlak nog niet maximaal is. Dit oppervlak heeft invloed op de helling van fase III in het volumetrisch capnogram. Naarmate de leeftijd, de lengte en het gewicht toenamen zal de helling kleiner worden. Bij een leeftijd vanaf 14 jaar komt de helling redelijk overeen met de helling in volwassenen.[79] Bij het gebruik van capnografie zal dus rekening gehouden moeten worden met een steilere helling van fase III in het volumetrisch capnogram. Hierdoor wordt ook de hoek tussen fase II en fase III groter.

Naast dat de longblaasjes mogelijk nog niet volledig volgroeit zijn bij kinderen, zijn in vergelijking met volwassenen afwijkingen in de spieren waarneembaar. Zo verschilt de anatomie, morfologie en contractiele eigenschappen van de spieren. Dit kan ervoor zorgen dat sneller vermoeidheid van de spieren optreedt bij kinderen, wat een vervorming van het capnogram tot gevolg heeft. In vergelijking met de onderzoekspopulatie van dit onderzoek kan inspanning bij kinderen dus een groter effect hebben op de variabiliteit in het capnogram over de tijd dan dat nu blijkt in figuur 9.[18]

Als laatste is het teugvolume van kinderen kleiner dan bij volwassenen. Een onderzoek met 40 kinderen tussen de 6 en 15 jaar laat een mediaan in het teugvolume zien van 0.413 L.[80] Dit is inderdaad minder dan de mediaan van 0,788 L in het teugvolume van de onderzoekspopulatie, waardoor de  $V_{cap}$  korter zal zijn.

Wat erg interessant is aan een volumetrisch capnogram van een kind, is de kleine uitschieter die bij de  $P_{et}CO_2$  ontstaat. Wanneer de flow lager wordt richting het einde van de expiratie, stijgt de  $CO_2$ -concentratie aanzienlijk. Hierdoor is een tijdelijke stijging te zien. De continue  $CO_2$ -toevoer naar de alveoli zorgt voor een hoge  $CO_2$ -concentratie in de alveoli. Bij een groot teugvolume en een lage ademfrequentie kan dit alveolaire volume de sensor bereiken.[70] Deze piekjes zijn tevens terug te zien in de capnogrammen van alle proefpersonen. Dit zou mogelijk kunnen betekenen dat de capnogrammen van de proefpersonen redelijk overeen komen met die van kinderen.

#### 6.4 Relevantie van het onderzoek

De relevantie van dit onderzoek wordt teruggevonden in het feit dat op dit moment nog geen objectieve diagnose is voor DA. Zoals hierboven vermeld zijn met dit onderzoek wel significante parameters gevonden die DA objectief zouden kunnen diagnosticeren met

behulp van capnografie. Daarnaast is deze manier van diagnostiek goed samen te gebruiken met de diagnostiek van astma, aangezien hetzelfde protocol wordt gebruikt. Dit maakt de bij dit experiment gebruikte methode uiterst geschikt voor een onderzoek waarbij naar beide aandoeningen gelijktijdig wordt gekeken. Door het tegelijk met astma te diagnosticeren en het überhaupt objectief te diagnosticeren, worden patiënten minder geconfronteerd met medicatie die onnodig blijkt te zijn en verloopt het behandlingsproces voorspoediger.[2]

Doordat dit onderzoek in vivo getest is, is ook duidelijk geworden wat de verschillen zijn bij verschillende ademhalingen door een zelfde persoon. Hierdoor zijn variabelen die verschillen tussen personen constant gebleven en is er ten opzichte van de normale inspanning minder variabiliteit dan wanneer hier verschillende proefpersonen voor onderzocht worden. Door de exacte verandering te schalen naar een verandering in factor ten opzichte van het normaal, waren de capnogrammen uiteindelijk met elkaar te vergelijken tussen verschillende proefpersonen. Hierdoor was ook goed zichtbaar waar de verschillen zaten.

Uiteindelijk gaat dit onderzoek om dysfunctioneel ademen bij kinderen. Doordat ook in de literatuur terug is gevonden dat de longen vanaf 8 jaar niet meer toenemen qua longblaasjes maar alleen qua oppervlak en ze hierdoor sterk op longen van volwassenen lijken, is dit onderzoek toe te passen bij kinderen vanaf 8 jaar en is het relevant om verder te onderzoeken waar mogelijkheden zitten.[16] Het heeft dus de weg gebaand voor verder onderzoek en mogelijkheden blootgelegd.

## 6.5 Aanbevelingen

Uit de resultaten zijn parameters gekomen die in de diagnostiek voor DA gebruikt kunnen worden. Om een beter beeld te krijgen of de parameters van dit onderzoek in de praktijk gebruikt kunnen worden, worden vervolg onderzoeken aanbevolen. De volgende stap bestaat uit een onderzoek naar capnografie met juiste simulaties bij een grotere populatie waarbij het bronchoconstrictieprotocol juist wordt doorlopen. Hierdoor kan de hartslag naar 80-90% van de maximale hartslag gaan. Het advies is om bij dit onderzoek naar alle parameters te kijken exclusief de  $VE'/VCO_2'$ . Deze parameter is zeer willekeurig geweest en is in de meeste gevallen niet significant verschillend en komt tevens niet overeen met de verwachting uit de literatuur (zoals weergegeven in tabel 1).

Ook is het belangrijk te onderzoeken of capnografie onderscheid kan maken, wanneer verschillende vormen van DA naast elkaar voorkomen, of wanneer DA voorkomt in combinatie met andere longziekten. Daarnaast zou gedurende dit onderzoek gekeken kunnen worden of met behulp van kunstmatige intelligentie data analyse plaats kan vinden en meetfouten kunnen worden ontdekt. Zo kunnen goede ademhalingen beter worden geselecteerd en uitschieters objectief uit de data worden verwijderd. Dit zal deze manier van diagnostiek verder objectiveren. Verder zou het bij dit vervolgonderzoek ook goed zijn om te onderzoeken of de IQR, die nu bij diep zuchten vrij groot is, verkleind kan worden of hier een oorzaak voor te vinden is door bijvoorbeeld een grotere onderzoekspopulatie of meer ademhalingen te verwerken. Ook zou een onderzoek opgezet kunnen worden waar wordt gekeken naar een parameter die de variatie tussen de ademhalingen representeert. Wanneer een grote variabiliteit is tussen de ademhalingen zou dit een indicatie kunnen zijn voor DA.[66]

Daarna zou een onderzoek opgezet kunnen worden waarbij de onderzoekspopulatie bestaat uit kinderen met DA en gezonde kinderen die op de juiste manier het bronchoconstrictieprotocol doorlopen. Ook zou bij deze kinderen naar de ademhaling geluisterd kunnen worden, aangezien bij DA ook afwijkende geluiden in de ademhaling te horen zijn.[81] Door een onderzoek met een populatie met kinderen met DA en gezonde kinderen, kunnen ook juiste afkapwaarden bepaald worden voor de parameters bij kinderen. Daarnaast zou eventueel bij een vervolgonderzoek gekeken kunnen worden naar het ontwikkelen van nieuwe parameters om DA te diagnosticeren, zoals TV/(hoek tussen fase II en fase III). Door de ontwikkeling van nieuwe parameters kan de mogelijkheid ontstaan om verschillende vormen individueel te diagnosticeren.

Daarnaast wordt een parallel onderzoek voorgesteld waarbij ook voor astma afkapwaarden en normaalwaarden van de parameters worden bepaald. Zodra de juiste afkapwaarden zijn bepaald voor DA en astma, wordt er een onderzoek aanbevolen waarin wordt onderzocht of de parameters met de bijbehorende afkapwaarden kunnen worden ingezet bij het diagnosticeren van DA en of er onderscheid gemaakt kan worden met astma. Hiervoor is in dit geval een dubbelblind onderzoek nodig waarin geprobeerd wordt, met behulp van capnografie en het bronchoconstrictieprotocol, kinderen juist te diagnosticeren. Capnografie en de huidige gouden standaard voor de diagnostiek worden naast elkaar gelegd en vergeleken.

## 7 Conclusie

Het doel van dit onderzoek was het achterhalen of DA objectief kan worden gediagnosticeerd bij kinderen met inspanningsgebonden benauwdheidsklachten. Hiertoe zijn de verschillende vormen van DA gesimuleerd en zijn deze simulaties vergeleken met normale inspanningsmetingen. De ademfrequentie, de helling van fase II, de helling van fase III, de hoek tussen fase II en III, de  $P_{et}CO_2$ , het teugvolume, de  $VCO_2$ , de  $V_{eq}CO_2$  en de  $VT_{CO_2}$  laten verschillen zien tussen DA en een normale ademhaling bij adolescenten. De verschillende vormen van DA zijn echter nog moeilijk van elkaar te onderscheiden. Mogelijk biedt het creëren van nieuwe parameters uit de bestaande parameters hiervoor een oplossing. De meerwaarde van het maken van onderscheid tussen de verschillende vormen van DA dient echter nog te worden bewezen. Ook is vervolgonderzoek essentieel voor het terugschalen van de resultaten naar kinderen. Een kind is namelijk geen kleine volwassene. Daarnaast zal uit dit vervolgonderzoek moeten blijken wat geschikte afkapwaarden zijn om capnografie als een objectief diagnosticum in te zetten in de kliniek. Al met al biedt dit onderzoek toekomstperspectieven om DA objectief te diagnosticeren.

## Referenties

- [1] J. Burman, V. Elenius, H. Lukkarinen, M. Kuusela, T. and Mäkelä, O. Kesti, and et al., “Cut-off values to evaluate exercise-induced asthma in eucapnic voluntary hyperventilation test for children,” *Clinical Physiology and Functional Imaging*, vol. 40, pp. 343–350, september 2020, doi =10.1111/cpf.12647.
- [2] T. Newson and A. Elias, “Breathing pattern disorders (dysfunctional breathing) characteristics and outcomes of children and young people attending a secondary care respiratory clinic,” *Pediatric Pulmonology*, vol. 55, pp. 1736–1744, maart 2020, doi=10.1002/ppul.24791.
- [3] R. Boulding, R. Stacey, R. Niven, and S. Fowler, “Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification,” *European Respiratory Review*, vol. 25, pp. 287–294,, september 2016, doi=10.1183/16000617.0088-2015.
- [4] d. E. Groot, “Breathing abnormalities in children with breathlessness,” *Paediatric Respiratory Reviews*, vol. 12, pp. 83–87, maart 2011, doi=10.1016/j.prrv.2010.09.003.
- [5] F. Suarez-Sipmann, S. Bohm, and G. Tusman, “Volumetric capnography: the time has come,” *Curent opinion in critical care*, vol. 20, pp. 333–339, juni 2014, doi=10.1097/MCC.0000000000000095.
- [6] M. Watson, M. Ionescu, K. Sylvester, and J. Fuld, “Minute ventilation/carbon dioxide production in patients with dysfunctional breathing,” *European respiratory review*, vol. 30, no. 200182, pp. 1–11, 2021, doi=10.1183/16000617.0182-2020.
- [7] *Capnography Reference Handbook*. Respironics, Respironics, 2004.
- [8] G. Tusman, E. Gogniat, S. Bohm, and et al, “Reference values for volumetric capnography-derived non-invasive parameters in healthy individuals.,” *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 27, pp. 281–288,, februari 2013, doi=10.1007/s10877-013-9433-x.
- [9] J. Davies, M. Senussi, and E. Mireles-Cabodevila, “Should a tidal volume of 6 ml/kg be used in all patients?,” *Respiratory Care*, vol. 61, pp. 774–790, juni 2016, doi=10.4187/respcare.04651.
- [10] T. Flenady, T. Dwyer, and J. Applegarth, “Accurate respiratory rates count: So should you!,” *Australasian Emergency Nursing Journal*, vol. 20, pp. 45–47, februari 2017, doi=10.1016/j.aenj.2016.12.003.
- [11] W. Boron and E. Boulpaep, *Medical Physiology*. Saunders, Elsevier, 3 ed., 2016.
- [12] R. Effros, “Anatomy, development, and physiology of the lungs,” *Goyal Shaker GI Motility online*, mei 2006, doi=10.1038/gimo73.
- [13] C. Russian, “The muscles you never think about – until they stop working, geraadpleegd op <https://www.elsevier.com/connect/the-muscles-you-never-think-about-until-they-stop-working>, 20 juni 2021.”
- [14] S. McGee, *Evidence-Based Physical Diagnosis*. Elsevier, 4 ed., 2018.
- [15] A. Aliverti, “The respiratory muscles during exercise,” *Breathe (Sheffield, England)*, vol. 12, pp. 165–168, juni 2016, doi=10.1183/20734735.008116.

- [16] S. Rehman and D. Bacha, “Embryology, pulmonary, geraadpleegd op <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk544372/>, 30 april 2021.”
- [17] H. Jeffries and L. Martin, *Respiratory Physiology. The Respiratory Tract in Pediatric Critical Illness and Injury*, Springer, London, 2009.
- [18] L. Taussing and L. Landau, *Pediatric Respiratory Medicine*. Mosby Elsevier, 1 ed., 2008.
- [19] A. Ratnovsky and P. Halpern, “Mechanics of respiratory muscles,” *Respiratory Physiology Neurobiology*, vol. 163, pp. 82–89, november 2008, doi=10.1016/j.resp.2008.04.019.
- [20] J. Groenink, *Pathofysiologie: Een inleiding tot de interne geneeskunde*. Bohn Stafleu van Loghum, 2007.
- [21] K. Moore, A. Dalley, and M. Agur, *Clinically Oriented Anatomy*. Williams Wilkins, 7 ed., 2014.
- [22] N. Barker and M. Everard, “Getting to grips with ‘dysfunctional breathing’,” *Elsevier*, vol. 16, pp. 53–61, januari 2015, doi=10.1016/j.prrv.2014.10.001.
- [23] I. D’Alba, I. Carloni, A. Ferrante, R. Gesuita, M. Palazzi, and F. de Benedictis, “Hyperventilation syndrome in adolescents with and without asthma,” *Pediatric Pulmonology*, vol. 50, pp. 1184–1190, december 2014, doi=10.1002/ppul.23145.
- [24] A. Trompenaars, A. van Roest, and A. Vaessen-Verberne, “Dysfunctional breathing in children,” *Journal of pulmonology and respiratory research*, vol. 4, pp. 1–5, mei 2020, doi=10.29328/journal.jpr.1001013.
- [25] N. Barker, R. Thevasagayam, K. Ugonna, and J. Kirkby, “Pediatric dysfunctional breathing: Proposed components, mechanisms, diagnosis, and management,” *frontiers in Pediatrics*, vol. 8, pp. 1–10, juli 2020, doi=10.3389/fped.2020.00379.
- [26] N. Barker, H. Elphick, and M. Evarard, “The impact of a dedicated physiotherapist clinic for children with dysfunctional breathing,” *European Respiratory Society*, vol. 2, pp. 1–5, december 2015, doi=10.1183/23120541.00103-2015.
- [27] J. Ok and Y. Park, “Disruption of pathological patterns in a young population with dysfunctional breathing,” *Hindawi*, vol. 2020, pp. 1–6, September 2020, doi=10.1155/2020/9614574.
- [28] T. CliftonSmith and J. Rowley, “Breathing pattern disorders and physiotherapy: inspiration for our profession,” *Physical Therapy Reviews*, vol. 16, no. 1, pp. 75–86, 2011, doi=10.1179/1743288X10Y.0000000025.
- [29] M. Szulczewski, “An anti-hyperventilation instruction decreases the drop in end-tidal co 2 and symptoms of hyperventilation during breathing at 0.1 hz,” *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, vol. 44, p. 247–256, september 2019, doi=10.1007/s10484-019-09438-y.
- [30] A. Tiotiu, L. Loan, M. Poussel, C. Schweitzer, and S. Kafi, “Comparative analysis between available challenge tests in the hyperventilation syndrome,” *Respir Med.*, vol. 179, pp. 1–8],, februari 2021, doi=10.1016/j.rmed.2021.106329.



- [31] M. Hurvitz and M. Weinberger, “Functional respiratory disorders in children,” *Pediatric Clinics of North America*, vol. 68, pp. 223–237, februari 2021, doi=10.1016/j.pcl.2020.09.013.
- [32] D. Good, “An investigation of test-retest reliability, internal consistency, construct validity, and floor and ceiling effects for the rowley self-efficacy breathing scale (robe), geraadpleegd op [https://unitec.researchbank.ac.nz/bitstream/handle/10652/4980/most\\_%282020%29\\_david%20good%20%2b.pdf?sequence=1&isallowed=y](https://unitec.researchbank.ac.nz/bitstream/handle/10652/4980/most_%282020%29_david%20good%20%2b.pdf?sequence=1&isallowed=y), 30 april 2020.”
- [33] Lumen, “The process of breathing | anatomy and physiology, geraadpleegd op <https://courses.lumenlearning.com/nemcc-ap/chapter/the-process-of-breathing/>, 30 april 2021.”
- [34] J. Hammer and C. Newth, “Assessment of thoraco-abdominal asynchrony,” *Pediatric Respiratory Reviews*, vol. 10, pp. 75–80, juni 2009, doi=10.1016/j.prrv.2009.02.004.
- [35] M. Pereira, D. Porras, A. Lunardi, C. da Silva, R. Barbosa, L. Cardenas, and et al., “Thoracoabdominal asynchrony: Two methods in healthy, copd, and interstitial lung disease patients,” *PLoS ONE*, vol. 12, augustus 2017, doi=10.1371/journal.pone.0182417.
- [36] E. Fan and J. T. Olin, “Exercise-induced laryngeal obstruction,” *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 199, no. 12, pp. P23–P24, 2019.
- [37] T. Halvorson, E. Walsted, C. Bucca, A. Busch, G. Cantarella, G. Friedrich, F. Herth, and et al., “Inducible laryngeal obstruction: an official joint european respiratory society and european laryngological society statement,” *European Respiratory Journal*, vol. 50, pp. 1–15, september 2017, doi=10.1183/13993003.02221-2016.
- [38] E. Walsted, A. Faisil, C. Jolley, L. Swanton, M. Pavitt, Y. Luo, L. Backer, V. an Michael, and J. Hull, “Increased respiratory neural drive and work of breathing in exercise-induced laryngeal obstruction,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 124, pp. 356–363, februari 2018, doi=10.1152/jappphysiol.00691.2017.
- [39] J. v. Dixhoorn and H. Folgering, “The nijmegen questionnaire and dysfunctional breathing,” *European Research Journal*, vol. 1, pp. 1–4, maart 2015, doi=10.1183/23120541.00001-2015.
- [40] V. Ogilvie and P. Kersten, “A critical review of the psychometric properties of the nijmegen questionnaire for hyperventilation syndrome,” *New Zealand Journal of Physiotherapy*, 2015, doi=10.15619/NZJP/43.1.01.,.
- [41] D. Viložni, F. Hakim, A. Adler, G. Livnat, E. Bar-Yishay, and L. Bentur, “Reduced vital capacity after methacholine challenge in early childhood e is it due to trapped air or loss of motivation,” *Respiratory medicine*, vol. 103, pp. 109–116, 2009, doi=10.1016/j.rmed.2008.07.027.
- [42] C. Randolph, “Diagnostic exercise challenge testing,” *Pediatric Allergy and Immunology*, vol. 11, pp. 482–490, september 2011, doi=10.1007/s11882-011-0225-4.
- [43] N. Dunn, R. Katial, and F. Hoyte, “Vocal cord dysfunction: a review,” *Asthma Research and Practice*, vol. 1, september 2015, doi=10.1186/s40733-015-0009-z.

- [44] R. Pierce, “Spirometry: an essential clinical measurement,” *Australian Family Physician*, vol. 34, pp. 535–9, juli 2005, doi=367914685297314.
- [45] H. Hornsveld, B. Garssen, M. Dop, and P. Van Spiegel, “Symptom reporting during voluntary hyperventilation and mental load: Implications for diagnosing hyperventilation syndrome,” *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 34, no. 6, pp. 687–697, 1990, doi=10.1016/0022-3999(90)90113-I.
- [46] Medisch Spectrum Twente, “Hyperventilatie provocatietest, geraadpleegd op <https://www.mst.nl/dbs/folder/dfe9ddb-c5b9-4793-9faf-609317a5f2bc>, 30 april 2021.”
- [47] J. Nagler and B. Krauss, “Capnography: a valuable tool for airway management,” *Emergency Medicine Clinics of North America*, vol. 26, pp. 881–897, november 2008, doi=10.1016/j.emc.2008.08.005.
- [48] PDCAPNOGRAPHY, “Capno 101: How does capnography work?, geraadpleegd op <https://www.capnoacademy.com/2018/10/03/capno-101-how-does-capnography-work/#:~:text=e%20essential%20mechanism%20of%20capnography,gas%20sample%20on%20a%20sensor.text=inspiration%2c%20therefore%2c%20is%20shown%20on,the%20co2%20levels%20to%20zero>, 30 april 2021.”
- [49] B. Kodali, “Physiology of capnography, geraadpleegd op <https://www.capnography.com/volume-vs-time-capnogram>, 30 april 2021.”
- [50] S. Verscheure, P. Massion, F. Verschuren, P. Damas, and S. Magder, “Volumetric capnography: lessons from the past and current clinical applications,” *Critical care*, vol. 20, pp. 1–9, juni 2016, doi=10.1186/s13054-016-1377-3.
- [51] G. Tusman, M. Areta, C. Climente, and R. Plitt, “Effect of pulmonary perfusion on the slopes of single-breath test of co<sub>2</sub>,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 99, pp. 650–655, augustus 2005, doi=10.1152/jappphysiol.01115.2004.
- [52] R. Fletcher, B. Jonson, G. Cumming, and J. Brew, “The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide,” *British journal of anaesthesia*, vol. 53, pp. 77–88, januari 1981, doi=10.1093/bja/53.1.77.
- [53] M. Jaffe, “Mainstream or sidestream capnography, id =20393800,” *Respironics*, pp. 1–14, 2002.
- [54] M. Nagoshi, J. Morzov, R. and Hotz, P. Belson, M. Mater, P. Ross, and R. Wetzel, “Mainstream capnography system for nonintubated children in the postanesthesia care unit: Performance with changing flow rates, and a comparison to sidestream capnography,” *Paediatric Anaesthesia*, vol. 26, pp. 1179–1187, december 2016, doi=0.1111/pan.13003.
- [55] A. Balogh, F. Petak, G. Fodor, J. Tolnai, Z. Csorba, and B. Babik, “Capnogram slope and ventilation dead space parameters: comparison of mainstream and sidestream techniques,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 117, pp. 109–117, maart 2016, doi=10.1093/bja/aew127.
- [56] S. Fleming, M. Thompson, R. Stevens, C. Heneghan, A. Plüddemann, I. Maconochie, L. Tarassenko, and D. Mant, “Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies,” *Lancet*, vol. 19, pp. 1011–1018, maart 2011, doi=10.1016/S0140-6736(10)62226-X.

- [57] J. SimpsonMD and W. Fitch, *Motor automatisms of respiration and feeding*. Elsevier, 1 ed., 1988.
- [58] J. Weatherald, C. Sattler, G. Garcia, and P. Laveneziana, “Ventilatory response to exercise in cardiopulmonary disease: the role of chemosensitivity and dead space,” *European Respiratory Journal*, vol. 51, februari 2018, doi=10.1183/13993003.00860-2017.
- [59] Z. Liu, F. Vargas, D. Stansbury, S. Sasse, and R. Light, “Comparison of the end-tidal arterial pco2 gradient during exercise in normal subjects and in patients with severe copd,” *Chest*, vol. 107, pp. 1218–1224, mei 1995, doi=10.1378/chest.107.5.1218.
- [60] H. Bradley and J. Esformes, “Breathing pattern disorders and functional movement,” *International Journal of Sports Physical Therapy*, vol. 9, pp. 28–39, februari 2014.
- [61] S. Intagliata, A. Rizzo, and W. Gossman, “Physiology, lung dead space,” *StatPearls*, September 2020.
- [62] T. Robertson, “Dead space: the physiology of wasted ventilation,” *European respiratory journal*, vol. 45, pp. 1704–1716, oktober 2015, doi=10.1183/09031936.00137614.
- [63] R. Gamuri, I. Ayoub, J. Radhakrishnan, J. Motl, and M. Upadhyaya, “Clinically plausible hyperventilation does not exert adverse hemodynamic effects during cpr but markedly reduces end-tidal pco2,” *Resuscitation*, vol. 83, pp. 259–264, februari 2012, doi=10.1016/j.resuscitation.2011.07.034.
- [64] D. Baldwin, B. Suki, J. pillow, H. Roiha, S. Minocchieri, and U. Frey, “Effect of sighs on breathing memory and dynamics in healthy infants,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 97, pp. 1830–1839, juni 2004, doi=10.1152/jappphysiol.00298.2004.
- [65] G. Aljadeff, M. Molho, I. Katz, S. Benzaray, Z. Yemini, and R. Shiner, “Pattern of lung volumes in patients with sighing breathing,” *Thorax*, vol. 48, pp. 809–811, augustus 1993, doi=10.1136/thx.48.8.809.
- [66] L. Vidotto, C. de Carvalho, A. Havey, and M. Jones, “Dysfunctional breathing: what do we know?,” *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, vol. 45, januari 2019, doi=10.1590/1806-3713/e20170347.
- [67] D. Porras, C. Marques da Silva, A. Lunardi, D. Paisani, R. Stelmach, A. Cukier, H. Moriya, and C. Carvalho, “Thoracoabdominal asynchrony decreases chest wall volume and affects respiratory kinematics in copd,” *European Respiratory Journal*, vol. 46, 2015, doi=10.1183/13993003.congress-2015.PA2253.
- [68] P. Santana, L. Cardenas, J. Ferreira, C. de Carvalho, A. de Albuquerque, and P. Caruso, “Thoracoabdominal asynchrony associates with exercise intolerance in fibrotic interstitial lung diseases,” *Respirology*, pp. 1–10, April 2021, doi=10.1111/resp.14064.
- [69] B. Smalthout, *A Quick Guide to Capnography*. Philips, 2004.
- [70] B. Kodali, “Capnography outside the operating rooms,” *Anesthesiology*, vol. 118, pp. 192–201, january 2013, doi=10.1097/ALN.0b013e318278c8b6.
- [71] J. Upton, D. Brodie, D. Beales, J. Richardson, S. Jack, C. Warburton, M. Thomas, and A. Kendrick, “Correlation between perceived asthma control and thoracoabdominal asynchrony in primary care patients diagnosed with asthma,” *Journal of Asthma*, vol. 49, pp. 822–829, september 2012, doi=10.3109/02770903.2012.717658.

- [72] E. Shay, S. E., and M. C.F., “Exercise-induced laryngeal obstruction (eilo) in children and young adults: From referral to diagnosis,” *The laryngoscope*, no. 6, pp. E400–E406, 2019, doi=10.1002/lary.28276.
- [73] J. Wilson, S. Theis, and E. Wilson, “Evaluation and management of vocal cord dysfunction in the athlete,” *Current Sports Medicine Reports*, vol. 8, pp. 65–70, maart 2009, doi=10.1249/JSR.0b013e31819def3d.
- [74] A. Surrey, A. Lambert, and D. Evans, “End tidal capnography in the emergency department,” *Emergency Medicine*, vol. 50, pp. 1–9, november 2018, doi=10.12788/emed.2018.0111.
- [75] I. Olfert, J. Balouch, A. Kleinasser, H. Wagner, P. Wagner, and S. Hopkins, “Does gender affect human pulmonary gas exchange during exercise?,” *The Physiological Society*, vol. 557, no. 2, pp. 529–541, 2004, doi=10.1113/jphysiol.2003.056887.
- [76] C. De Ruiter, B. Garssen, H. Rijken, and F. Kraaimaat, “The role of hyperventilation in panic disorder: a response to ley (1991),” *Behaviour Research and Therapy*, vol. 30, no. 6, pp. 643–646, 1992, doi=10.1016/0005-7967(92)90010-E.
- [77] E. Sayad and S. Das, “Exercise induced laryngeal obstruction, geraadplaagd op <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk556148/>, 15 juni 2021.”
- [78] L. Loan, B. Demoulin, C. Duvivier, A. Leblanc, C. Bonabel, F. Marchal, C. Schweitzer, and S. Verachova, “Frequency dependence of capnography in anesthetized rabbits,” *Respiratory Physiology Neurobiology*, vol. 190, pp. 14–19, januari 2014, doi=10.1016/j.resp.2013.09.002.
- [79] R. Ream, M. Schreiner, J. Neff, K. McRae, A. Jawad, P. Scherer, and G. Neufeld, “Volumetric capnography in children : Influence of growth on the alveolar plateau slope,” *Anesthesiology*, vol. 82, pp. 64–73, januari 1995, doi=10.1097/00000542-199501000-00010.
- [80] C. Almeida, A. Almeida-Júnior, M. Ribeiro, M. Nolasco-Silva, and J. Ribeiro, “Volumetric capnography to detect ventilation inhomogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma,” *Jornal de Pediatria*, vol. 87, pp. 163–8, april 2001, doi=10.2223/JPED.2077.
- [81] J. Depiazzi and M. Everard, “Dysfunctional breathing and reaching one’s physiological limit as causes of exercise-induced dyspnoea,” *European respiratory society*, vol. 12, pp. 120–129, juni 2016, doi=10.1183/20734735.007216.
- [82] L. Blanch, U. Lucangelo, J. Lopez-Aguilar, R. Fernandez, and P. Romero, “Volumetric capnography in patients with acute lung injury: effects of positive end-expiratory pressure,” *European respiratory journal*, vol. 13, pp. 1048–1054, maart 1999, doi=10.1034/j.1399-3003.1999.13e19.x.
- [83] B. Kraus, A. Deykin, A. Lam, J. Ryoo, D. Hampton, P. Schmitt, and J. Falk, “Capnogram shape in obstructive lung disease,” *Anesthesia and analgesia*, vol. 100, pp. 884–888, maart 2005, doi=10.1213/01.ANE.0000146520.90393.91.
- [84] B. Babik, Z. Csorba, D. Czövek, P. Mayr, G. Bogáts, and F. Peták, “Effects of respiratory mechanics on the capnogram phases: importance of dynamic compliance of the respiratory system,” *Critical care*, vol. 16, pp. 1–10, oktober 2012, doi=10.1186/cc11659.

## A Nijmegen Questionnaire

Een score van 23/64 suggereert een de aanwezigheid van het hyperventilatiesyndroom

	never (0)	Rarely (1)	Sometimes (2)	Often (3)	Very often (4)
Chest pain					
Feeling tense					
Blurred vision					
Dizzy spells					
Feeling confused					
Faster or deeper breathing					
Short of breath					
Tight feelings in chest					
Bloated feeling in stomach					
Tingling fingers					
Unable to breathe deeply					
Stiff fingers or arms					
Tight feelings round mouth					
Cold hands or feet					
Palpitations					
Feeling of anxiety					

## B Matlab

### B.1 Script

```
1 %% Data inladen
2 clear all
3 close all
4 clc
5 D = readtable('1_normaal_corr.dat'); %invullen
6 samplefrequentie = 100; %invullen
7 t_stap= 1./samplefrequentie; %later nodig,d maar zo aan het
   begin al je frequentie bepalen die je overal kan gebruiken.
8 selectieademhaling=[15:26] ;%vanaf het einde geteld welke
   ademhaling je wilt bekijken.
9 afkapwaarde_asynchronie=0.4; %in kommagetal welk percentage
   ademhalingen asynchroon moet zijn
10 afkapwaarde_hyperventileren=50; %aantal ademhalingen per minuut
11 %fCO2 is de fraction CO2 in %
12 %volume is in l/min
13
14 %% tijdcapnogram
15 D=D(2:end,1:2);% alleen fco2 en volume overhouden, eerste 15
   seconde niet geplot
16
17 fCO2=D(100:end,2);% verschoven zodat de grafieken kloppen
18 t = [(1:size(fCO2))./samplefrequentie]; %tijd
19 fCO2_vector=table2array(fCO2); % omzetten naar vector
20 pCO2_vector1= fCO2_vector.*713./10000; % omzetten van % fCO2
   naar pCO2 (mmHg) want ook fCO2 moet nog gedeeld door 100
21 fpass= 1;
22 pCO2_vector=lowpass(pCO2_vector1, fpass,100); %lowband filter
23
24 figure(1)
25 plot(t,pCO2_vector); title ("Tijdsapnogram"); xlabel ("Tijd (s)
   "); ylabel ("pCO2 (mmHg)")
26
27 %% flow
28 flow=D(1:end-99,1); %flow uit D halen
29 flow_vector1=table2array(flow); % omzetten naar vector
30 fpass= 1;
31 flow_vector=lowpass(flow_vector1, fpass,100); %lowband filter
32 a= length(flow_vector); %lengte van flowvector bepalen
33
34 figure(2)
35 plot(t,flow_vector); title ("Flow"); xlabel ("tijd"); ylabel ("
   L/min")%figuurlijk weergeven van flow gedurende meting
36
37 figure(3)
```

```

38 hold on
39 plot (t,flow_vector);
40 plot(t,pCO2_vector);
41 hold off
42 %% volume
43 l=length(flow_vector);
44 for n=1:l; % positieve waarden eruit filteren zodat alleen
    expiratie overblijft voor volume
45     if flow_vector(n)<0;
46         flow_vector_corr(n)=0;
47     else flow_vector_corr(n)=flow_vector(n);% expiratie waarden
        zijn negatief maar je wilt een positief volume natuurlijk
48     end
49 end
50 % bij volgende testmeting nog even testen of de flow ook echt
    negatief is bij expiratie
51
52 volume_tussenstap = flow_vector_corr./60.*0.01.*60./10.5245; %
    flow van L/min omzetten naar L/seconde en dan integreren over
    de tijdsstapjes (100Hz)
53 % *60/10.5425 volgens ijkmeting f60
54
55 som=0;
56 volume=[];
57 a=length (volume_tussenstap);
58 for n=1:a; % volume bij elkaar optellen zodat het steeds oploopt
59     som = som + volume_tussenstap(n);
60     volume= [volume som];
61 end
62
63 figure (4)
64 plot(t,volume); title('volume');xlabel ("Tijd(t)"); ylabel ("
    Volume(L) ")
65 figure(5)
66 plot (volume,pCO2_vector); title ("Volumetrisch capnogram");
    xlabel ("Volume(L)"); ylabel ("pCO2 (mmHg) ")
67
68 %% begin ademhaling vinden
69 for n=1:(length(pCO2_vector)); %alle waarden kleiner dan 3-->0
    maken zodat het begin geselecteerd kan worden
70     if pCO2_vector(n)<2.5;
71         aangepast(n)=0;
72     else aangepast(n)= pCO2_vector(n);
73     end
74 end
75
76 loc_begin=[];% locaties vinden van de laatste waarde 0, dit is
    het begin van de ademhaling
77 P=find(aangepast~=0);

```

```

78 for n= 1:(length(P)-1);
79     if (P(n+1)-P(n))==1;
80         loc_begin=[loc_begin];
81     else loc_begin =[loc_begin P(n)];
82     end
83 end
84
85 %% teugvolume
86 teugvolume=[];
87 for n=1:(length(loc_begin)-1); % teugvolume bepalen door de
88     afstand tussen het begin van de verschillende ademhalingen
89     teugvolume_klad=volume(loc_begin(n+1))-volume(loc_begin(n));
90     teugvolume=[teugvolume teugvolume_klad];
91 end
92 %% ademfrequentie bepalen
93 t_begin=t(loc_begin); %tijdstip van het begin van de ademhaling
94
95 ademduur=[];% duur van 1 ademhaling berekenen
96 for n=1:(length(t_begin)-1);
97     ademduur= [ademduur (t_begin(n+1)-t_begin(n))];
98 end
99
100 figure(6)
101 hold on
102 plot(t_begin,pCO2_vector(loc_begin),'*')
103 plot(t,pCO2_vector)
104 title("controle begin ademhaling"); xlabel("Tijd(s)"); ylabel
105     ("pCO2 (mmHg)")
106 hold off
107
108 ademfrequentie=60./ademduur;% ademduur omzetten naar
109     ademfrequentie, zodat je het beloop van de ademfrequentie
110     over de tijd kunt bekijken
111
112 ademfrequentie_corr=[];
113 for n=1:length(ademfrequentie);
114     if ademfrequentie(n)> 200;
115         ademfrequentie_corr=[ademfrequentie_corr];
116     else
117         ademfrequentie_corr=[ademfrequentie_corr ademfrequentie(
118             n)];
119     end
120 end
121 gem_ademfrequentie=mean(ademfrequentie_corr);
122
123 %% petCO2
124 if mean(ademfrequentie_corr)>=afkapwaarde_hyperventileren;
125     MINW=10;

```



```

122 else
123     MINW=50;
124 end
125 [petCO2_klad, locatie]=findpeaks(pCO2_vector, 'MinPeakWidth',MINW)
    ; % maxima vinden met een bepaalde piekbreedte zodat kleine
    piekjes eruit worden gefilterd
126
127 petCO2=[];
128 locatie_gecorrigeerd=[];
129 for n=1:length(petCO2_klad);
130     if petCO2_klad(n)< 20;
131         petCO2= [petCO2];
132         locatie_gecorrigeerd =[locatie_gecorrigeerd];
133     else petCO2= [petCO2 petCO2_klad(n)];
134         locatie_gecorrigeerd =[locatie_gecorrigeerd locatie(n)];
135     end
136 end
137
138 gem_petco2= mean(petCO2);
139 gem_teugvolume= mean(teugvolume);
140
141 figure(7)
142 hold on
143 plot(t, pCO2_vector)
144 plot(t(locatie_gecorrigeerd), petCO2, '*')
145 title("controle petCO2"); xlabel("Tijd(s)"); ylabel("pCO2 (
    mmHg)")
146 hold off
147 %% Grote vector opdelen in vector per ademhaling en berekenen
    verschillende parameters
148 VTCO2br=[]; %lege matrixes om later te vullen
149 VCO2=[];
150 VeqCO2=[];
151 VE_matrix=[];
152 hellingfase2=[];
153 hellingfase3=[];
154 lengtefase3_heel=[];
155 hoek_matrix=[];
156 matrix_asynchronie=[];
157
158 for n=selectieademhaling;
159     dV=[];
160     dpCO2=[];
161     helling=[];
162     w=n;
163
164     ademhaling_pCO2 = [pCO2_vector(loc_begin(n):(loc_begin(n+1)-1)
        )]; %de pCO2 selecteren van 1 ademhaling

```

```

165     ademhaling_volume= [ volume(loc_begin(n):(loc_begin(n+1)-1)) ];
        %het volume selecteren van 1 ademhaling
166
167     % VTCO2 berekenen
168     VTCO2br_ademhaling= trapz(volume(loc_begin(n):(loc_begin(n+1)
        )) ,fCO2_vector(loc_begin(n):(loc_begin(n+1))))
        .*1000./10000; % percentage *volume en *1000 van L naar mL
        en gedeelt door 100*100=10000 want voor percentage en fCO2
        moet ook nog gedeelt door 100
169     VTCO2br= [VTCO2br VTCO2br_ademhaling]; %de berekende waarde
        voor verschillende ademhalingen in 1 vector zetten
170
171     % VCO2 berekenen
172     VCO2_minuut= VTCO2br_ademhaling*ademfrequentie(n); % VCO2=
        VTCO2br*BF
173     VCO2 = [VCO2 VCO2_minuut]; %de berekende waarde voor
        verschillende ademhalingen in 1 vector zetten
174
175     % VeqCO2 berekenen
176     if VCO2_minuut==0 %zorgen dat er geen NaN meer ontstaat, dus
        als de waarde 0, is benadering geven.
177         VCO2_klad1=0.00001;
178     else VCO2_klad1= VCO2_minuut;
179     end
180     teugvol=teugvolume(n);
181     VE = teugvol.* ademfrequentie(n);
182     VE_matrix= [VE_matrix VE];
183     VeqCO2_klad=VE./(VCO2_klad1./1000); %if loop NaN
184     VeqCO2=[VeqCO2 VeqCO2_klad];
185
186     %VE'/VCO2'
187     vevco2_af= diff(VE_matrix)./diff(VCO2./1000); %dit is de
        formule voor deze waarde ingevuld.
188
189     %helling berekenen
190     helling= gradient(ademhaling_pCO2)./gradient(ademhaling_volume
        ');
191
192     % helling corrigeren voor inf en NaN
193     helling_corr=[];
194     for n=1:length(helling);
195         if helling(n)==inf
196             helling_corr=[helling_corr];
197         elseif helling(n)==-inf;
198             helling_corr=[helling_corr];
199         elseif isnan(helling(n));
200             helling_corr=[helling_corr];
201         else helling_corr=[helling_corr helling(n)];
202     end

```

```

203 end
204
205 if mean(ademfrequentie_corr)>=afkapwaarde_hyperventileren;
206     helling_corr2=helling_corr(3:(end-10));
207 else
208     helling_corr2=helling_corr(10:(end-20));
209 end
210 maxhelling = max(helling_corr2);
211 maxloc= find (helling == maxhelling);
212 hellingfase2=[hellingfase2 maxhelling]; % waarde van je
      maxhelling vinden in je niet gecorrigeerde helling zodat je
      de plek weet
213
214 % helling fase 3
215 maxpCO2 = max(ademhaling_pCO2);
216 maxlocatie= find (ademhaling_pCO2 == maxpCO2,1, 'first');
217 verschil= (teugvol-0.800).*0.6;
218 sterretje2=ademhaling_volume(maxlocatie)-verschil;
219 dist = abs(ademhaling_volume - sterretje2);
220 [min_dist, sterretjelocatie] = min(dist(:));
221 hellingfase3_klad=(ademhaling_pCO2(maxlocatie)-ademhaling_pCO2
      (sterretjelocatie))./(ademhaling_volume(maxlocatie)-
      ademhaling_volume(sterretjelocatie));
222 hellingfase3=[hellingfase3 hellingfase3_klad];
223
224 % lengte fase 3
225 b_lijnhelling2=ademhaling_pCO2(maxloc)-maxhelling.*
      ademhaling_volume(maxloc);%y=ax+b
226 lijnhelling2=@(x) (maxhelling.*x)+b_lijnhelling2;
227 b_lijnhelling3=ademhaling_pCO2(maxlocatie)-hellingfase3_klad.*
      ademhaling_volume(maxlocatie);%y=ax+b
228 lijnhelling3=@(x) (hellingfase3_klad.*x)+b_lijnhelling3;
229
230 %kruispunt
231 kruispunt_klad=@(x) ((maxhelling.*x)+b_lijnhelling2)-((
      hellingfase3_klad.*x)+b_lijnhelling3); %bij kruispunt, van
      elkaar afhaken is 0. hier van elkaar afhaken
232 aftrekken = [];
233 for n= 1:(length(ademhaling_volume)) %in je formule kan maar 1
      waarde per keer worden ingevuld, dus moet het 1 voor 1
      laten invullen
234     x=ademhaling_volume(n);
235     waarde_kruispunt_klad= kruispunt_klad(x); %waardes
      invullen van je ademhaling
236     aftrekken=[aftrekken waarde_kruispunt_klad]; %matrix
      cre eren over hele ademhaling met als je lijnen van
      elkaar afhaalt.
237 end
238 aftrekken_klad = [];

```

```

239 for n=1:length(aftrekken);
240     if aftrekken(n)<0 %zorgen dat alle negatieve waarden
        positief worden, want dan kan je de minimale waarde
        gaan vinden. op minimale waarde, dichtst bij 0 dus daar
        snijden ze elkaar dan.
241     p=aftrekken(n)*-1;
242     aftrekken_klad=[aftrekken_klad p];
243     else
244         aftrekken_klad=[aftrekken_klad aftrekken(n)]; %
            aftrekken klad nu alleen maar positieve waardes,
            dus opzoek naar een minimum (dat is dan dichtst bij
            kruispunt)
245     end
246 end
247 vinden_minwaarde=find(aftrekken_klad==(min(aftrekken_klad)));
        %dit in regel eronder zetten gaat niet goed
248 volume_kruispunt= ademhaling_volume(vinden_minwaarde); %volume
        punt vinden waar ze elkaar snijden
249 lengtefase3_klad2=(ademhaling_volume(maxlocatie)-
        volume_kruispunt); %
250 lengtefase3_heel =[lengtefase3_heel lengtefase3_klad2];
251
252
253 % hoek berekenen
254 y1= atan(maxhelling); %helling fase 2
255 y2= atan(hellingfase3_klad); %helling fase 3
256 hoek=y1-y2; %berkenen hoekenverschil
257 hoek_graden = 180- ((180/pi) *hoek); %moet overstaande hoek
        van het verschil hebben.
258 if hoek_graden==[];
259     hoekgradenklad=1;
260 else
261     hoekgradenklad=hoek_graden;
262 end
263 hoek_matrix =[hoek_matrix hoekgradenklad];
264
265 %dipje
266 hellingfase3_vector = [];
267 for n= maxloc:1:maxlocatie;;
268     hellingfase3_vector= [hellingfase3_vector helling(n)];
269 end
270
271 if min(hellingfase3_vector)<-3;
272     matrix_asynchronie=[matrix_asynchronie 1] ;
273 else matrix_asynchronie = [matrix_asynchronie 0];
274 end
275 end
276
277 figure(8)

```

```

278 hold on
279 plot(ademhaling_volume,ademhaling_pCO2)
280 axis([ademhaling_volume(1) ademhaling_volume(end) 0 65])
281 plot(ademhaling_volume(maxlocatie),ademhaling_pCO2(maxlocatie),
      'c*')
282 plot(ademhaling_volume(sterretjelocatie),ademhaling_pCO2(
      sterretjelocatie),'c*')
283 plot(ademhaling_volume(maxloc),ademhaling_pCO2(maxloc),'m*')
284 fplot(lijnhelling2,[ademhaling_volume(1) ademhaling_volume(end)
      ],'m')
285 fplot(lijnhelling3,[ademhaling_volume(1) ademhaling_volume(end)
      ],'c')
286 plot(volume_kruispunt,ademhaling_pCO2(vinden_minwaarde),'b*')
287 hold off
288
289 gem_VCO2=median(VCO2./1000);
290 gem_VTCO2br=median(VTCO2br);
291 gem_VeqCO2=median(VeqCO2);
292 gem_vevco2_af=median(vevco2_af);
293 gem_hellingfase2= median(hellingfase2);
294 gem_hellingfase3= median(hellingfase3);
295 gem_lengtefase3= median(lengtefase3_heel);
296 gem_hoekfase2_3= median(hoek_matrix);
297 gem_teugvolume= median(teugvolume);
298 gem_petco2= median(petCO2);
299
300 %% gestandaardiseerde lijn
301 selectie_pCO2 = [];
302 selectie_volume = [];
303 maxvolume = [];
304
305 for n=selectieademhaling
306     ademhaling_pCO2 = [pCO2_vector(loc_begin(n):(loc_begin(n+1)
307         -1))]; %de pCO2 selecteren van 1 ademhaling
308     ademhaling_volume= [volume(loc_begin(n):(loc_begin(n+1)-1))
309         ]; %het volume selecteren van 1 ademhaling
310     ademhaling_volume(find(ademhaling_volume==0)) = NaN;
311     maxvolume=[maxvolume ademhaling_volume(end)-
312         ademhaling_volume(1)];
313     selectie_pCO2=[selectie_pCO2 ademhaling_pCO2'];
314     selectie_volume=[selectie_volume ademhaling_volume-
315         ademhaling_volume(1)];
316
317 end
318
319 standaardpCO2 = [];
320 standaardvolume = [];
321 kwadrant = [];
322 gemmaxvolume=mean(maxvolume);
323 for p= 0:0.05:gemmaxvolume;

```

```

319     pCO2waarden = [];
320     for n=selectieademhaling;
321         ademhaling_pCO2 = [pCO2_vector(loc_begin(n)+1:(loc_begin
322             (n+1)-1))]; %de pCO2 selecteren van 1 ademhaling
323         ademhaling_volume= [volume(loc_begin(n)+1:(loc_begin(n
324             +1)-1))-volume(loc_begin(n))]; %het volume selecteren
325             van 1 ademhaling
326
327         tussenstap_loc=abs(ademhaling_volume-p);
328         [onzin, loc]=min(tussenstap_loc);
329         pCO2waarden= [pCO2waarden ademhaling_pCO2(loc)];
330     end
331     med_pCO2=median(pCO2waarden);
332     kwadrant=[kwadrant iqr(pCO2waarden)];
333     standaardvolume=[standaardvolume p];
334     standaardpCO2=[standaardpCO2 med_pCO2];
335     standaardpCO2min= standaardpCO2-kwadrant;
336     standaardpCO2plus= standaardpCO2+kwadrant;
337
338     % kijken naar volume waarden en dan de dichtstbijzijnde waarde
339     vinden
340
341     figure(9)
342     hold on
343     plot(selectie_volume,selectie_pCO2)
344     plot(standaardvolume,standaardpCO2)
345     plot(standaardvolume,standaardpCO2min)
346     plot(standaardvolume,standaardpCO2plus)
347     hold off
348
349     %% in excel schrijven
350     VCO2=VCO2./1000;
351
352     waarde=20;
353     totalematrix=[ademfrequentie(end-waarde:end)' hellingfase2(end-
354         waarde:end)' hellingfase3(end-waarde:end)' hoek_matrix(end-
355         waarde:end)' lengtefase3_heel(end-waarde:end)' petCO2(end-
356         waarde:end)' teugvolume(end-waarde:end)' VCO2(end-waarde:end)
357         ' VeqCO2(end-waarde:end)' vevco2_af(end-waarde:end)' VTCO2br(
358         end-waarde:end)' matrix_asynchronie(end-waarde:end)'];
359     writematrix(totalematrix,'4asynchronie.xlsx')
360
361     %
362     grafiekje=[standaardvolume' standaardpCO2' standaardpCO2min'
363         standaardpCO2plus'];
364     writematrix(grafiekje,'4normaalbegin.xlsx')

```

## B.2 Uitleg script

Middels Matlab worden de uitgevoerde metingen ingeladen. De Oxycon Pro hanteert een samplefrequentie van 100 metingen per seconde. De eerste stap is het maken van een tijdscapnogram.

Voor het tijdscapnogram en voor de flow-plot is een low pass filter toegepast. De kantelfrequentie is gezet op een waarde van 1Hz. Hierdoor wordt eventuele ruis uit het signaal gefilterd. Bovendien zit een kleine vertraging tussen het tijdstip van de gemeten waarden en de aangegeven tijdstippen in de data. Een correctie is toegepast om deze twee tijdstippen nagenoeg exact te laten corresponderen. De CO<sub>2</sub>-output van de Oxycon Pro wordt gegeven als fCO<sub>2</sub>. Dit is het percentage CO<sub>2</sub> in de uitgeademde lucht. In een capnogram staat normaliter de PCO<sub>2</sub> op de y-as. Om dit te realiseren is de fCO<sub>2</sub>-output omgerekend in een PCO<sub>2</sub>. Om het tijdscapnogram te creëren, wordt de PCO<sub>2</sub> geplotted tegen de tijd.

Een tweede stap die wordt doorlopen is het maken van een flow-plot, waarin de flow wordt uitgezet tegen de tijd. Hiertoe worden de flowdata uit de output van de Oxycon pro gedestilleerd en wordt de lengte van de flowvector bepaald.

Het volumetrisch capnogram in beeld brengen is een essentiële stap voor het objectiveren van DA. Hiertoe filteren wij voor de gehele lengte van de flowvector de positieve waarden eruit. Zo blijft alleen de expiratie over, die op de x-as van het volumetrisch capnogram komt te staan. Deze uitgeademde flow, waarvan de eenheid L/min is, wordt getransformeerd naar L/sec. De flow in L/sec integreren we vervolgens om het uitgeademde volume te krijgen. Het uitgeademde volume van elke ademhaling tellen we bij elkaar op, zodat de som van het uitgeademde volume op de x-as komt te staan. Dit plotten we tegen de PCO<sub>2</sub>.

Hier beginnen we met het definiëren van de parameters. Voor de meeste parameters, is het selecteren van één enkele ademhaling essentieel. Hiervoor stellen wij elke waarde van de PCO<sub>2</sub>-vector die lager is dan 2,5mmHg, gelijk aan 0. Met behulp van de find-functie bepalen wij de locaties van de eerste 0-waarde na de P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub>. Dit is namelijk het begin van de volgende ademhaling.

Middels de bepaalde beginlocaties kunnen wij het TV berekenen. Deze waarde krijg je wanneer je de x-waarden van de beginlocaties van twee opeenvolgende ademhalingshalingen van elkaar aftrekt.

Om hyperventilatie te objectiveren, is een weergave van de AF essentieel. Hiertoe bepalen we het tijdstip van het begin van elke ademhaling. De duur van een ademhaling berekenen door de tijdstippen van twee opeenvolgende ademhalingshalingen van elkaar af te halen. Vervolgens berekenen wij met behulp van de duur van de ademhalingshalingen de ademfrequentie, zodat het beloop van de ademfrequentie over de tijd gemonitord kan worden. Ook berekenen wij de gemiddelde ademfrequentie.

Een belangrijk kenmerk van het capnogram is de maximale CO<sub>2</sub>-druk die bereikt wordt gedurende de ademhaling. Om dit te bepalen, zijn wij opzoek gegaan naar de maximale waarde van de CO<sub>2</sub>-druk per ademhaling. Afhankelijk van de ademfrequentie is het script aangepast zodat niet teveel CO<sub>2</sub> waardes meegenomen werden en niet meerdere maxima werden meegenomen bij een niet egale ademhaling. Ter controle wordt de P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub> aangegeven in een plot in de grafiek van de ademhaling.

Om elke ademhaling individueel te kunnen analyseren, moet de gehele meting opgesplitst worden in losse ademhalingen. Hiervoor moesten eerst een aantal lege matrices gedefinieerd worden, zodat de waardes na elke analyse van elke ademhaling hierin gezet konden worden. Daarna zijn een aantal metingen van één ademhaling los gepakt en zijn vervolgens deze los geanalyseerd.

Voor elk van de geselecteerde ademhalingen is vervolgens berekend:  $VT_{CO_2}$ ,  $V_{CO_2}$ ,  $VE$ , teugvolume, ademfrequentie  $V_{eq}CO_2 VE'/V_{CO_2}'$ , helling fase II, helling fase III, Lengte fase III en de hoek tussen fase II en III.

De  $VT_{CO_2}$  is de oppervlakte onder de grafiek van één ademhaling. Door dit te vermenigvuldigen met de ademfrequentie van desbetreffende ademhaling, wordt de  $V_{CO_2}$  verkregen. Door het teugvolume van een ademhaling te vermenigvuldigen met bijbehorende ademfrequentie, wordt de  $VE$  verkregen. De  $V_{eq}CO_2$  is bepaald door de  $VE$  te delen door de  $V_{CO_2}$ . Vervolgens is ook nog de  $VE'/V_{CO_2}'$  bepaald door de afgeleide van de  $VE$  over meerdere ademhalingen te delen door de afgeleide van de  $V_{CO_2}$  per ademhaling. [6]

De helling van fase II is per ademhaling berekend door de gradiënt te nemen van de  $PCO_2$ . De waardes die niet mogelijk zouden zijn, zijn gefilterd en toen is voor de helling van fase II de maximale helling genomen. De helling van fase III is bepaald door een lijn te trekken door de  $P_{et}CO_2$  een tweede punt. Dit tweede punt is bepaald door 800 ml van het totaal volume af te trekken en dan van het overgebleven volume 60% van te nemen en dit volume weer opnieuw van het gehele volume af te trekken ( $teugvolume - ((teugvolume - 0.800) * 0.6)$ ). De helling van deze lijn door de twee punten is aangenomen als de helling van fase III.

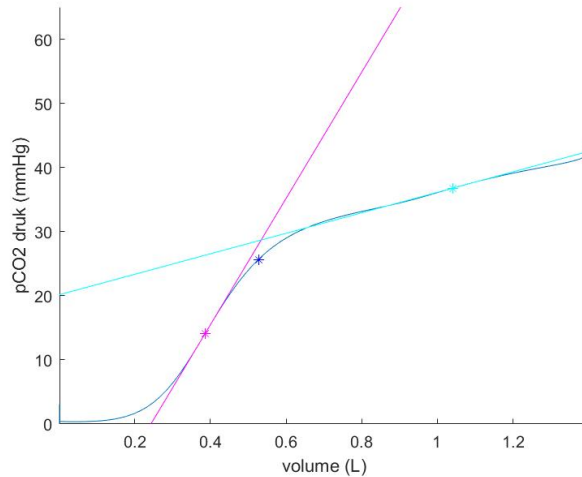
Voor de lengte van fase III zijn twee lijnen getrokken. De eerste lijn is getrokken door het punt waar de helling van fase II is bepaald en heeft ook de helling van fase II. De andere lijn is de lijn die getrokken is door beide punten voor de helling van fase III. De plek waar deze lijnen kruisen is de plek waar fase III start. De lengte van fase III is vervolgens bepaald door het volume waar fase III start van de ademhaling van de maximale  $P_{et}CO_2$  waarde (einde fase III) af te halen.[82, 55, 83, 84]

De hoek in de grafiek tussen fase II en fase III hebben wij bepaald met behulp van de lijnen die zijn opgesteld voor het kruispunt. De  $arctan$  is van beide hellingshoeken genomen en zo is de hoek tussen beide lijnen verkregen. Deze is omgerekend naar graden om het makkelijker te kunnen visualiseren.

Daarnaast is nog gekeken of een daling zichtbaar was in fase III, aangezien dit volgens de literatuur zou duiden op een asynchronie.[69] We hebben hiervoor gekeken of een plek in de fase III bestaat waar de helling kleiner is dan -3. In dat geval loopt de grafiek dus realtief steil naar beneden, waardoor een deuk in de grafiek kan ontstaan. We hebben gekeken of dit bij de meeste ademhalingen in een reeks voorkomt om te bepalen of asynchronie aanwezig is, door een 1 en 0 matrix te maken waarbij 1 een ademhaling met een helling kleiner dan -3 in fase drie is en een 0 heeft dat niet. Vervolgens kan je de gemiddelde waarde bepalen van deze matrix en dit vergelijken met bij hoeveel ademhalingen aynchronie moet zijn om ook deze diagnose te krijgen.



Vervolgens wordt de ademhaling geplott, waarin de getekende punten worden weergegeven, lijnen worden neergezet en de locatie van de hoek wordt verticaal omlaag geprojecteerd op de  $\text{PCO}_2$  grafiek (zie figuur 24).



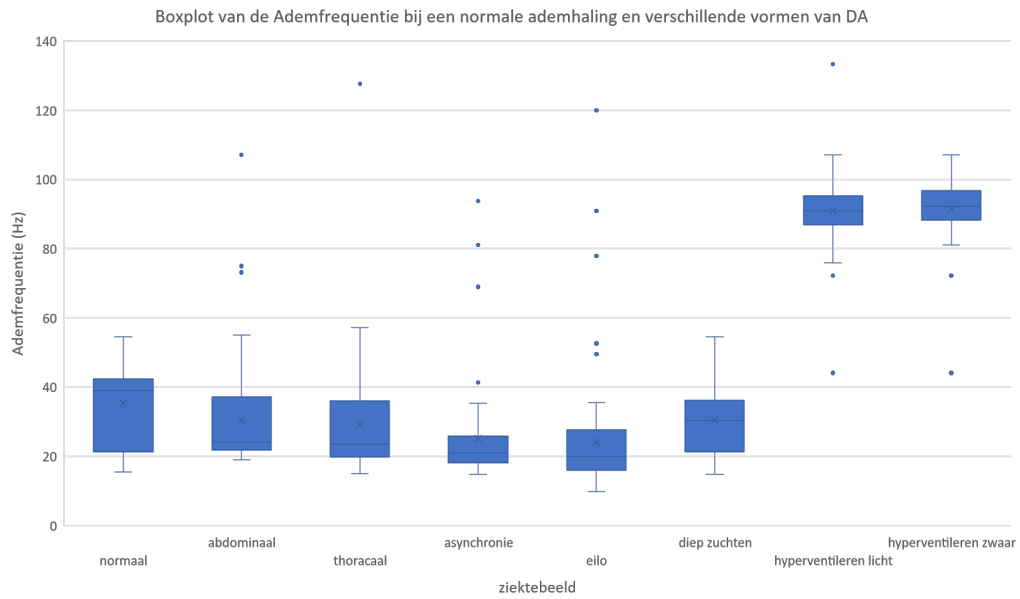
FIGUUR 24: Volumecapnogram van een normale ademhaling met hierin de helling van fase II (paarse punt en lijn), helling van fase III (lichtblauw) en het snijpunt van de lijnen geprojecteerd op de grafiek (donker blauw).

Aan het begin van deze stap, zijn eerst de gemiddelde waarden van de variabelen van alle ademhalingen bepaald.

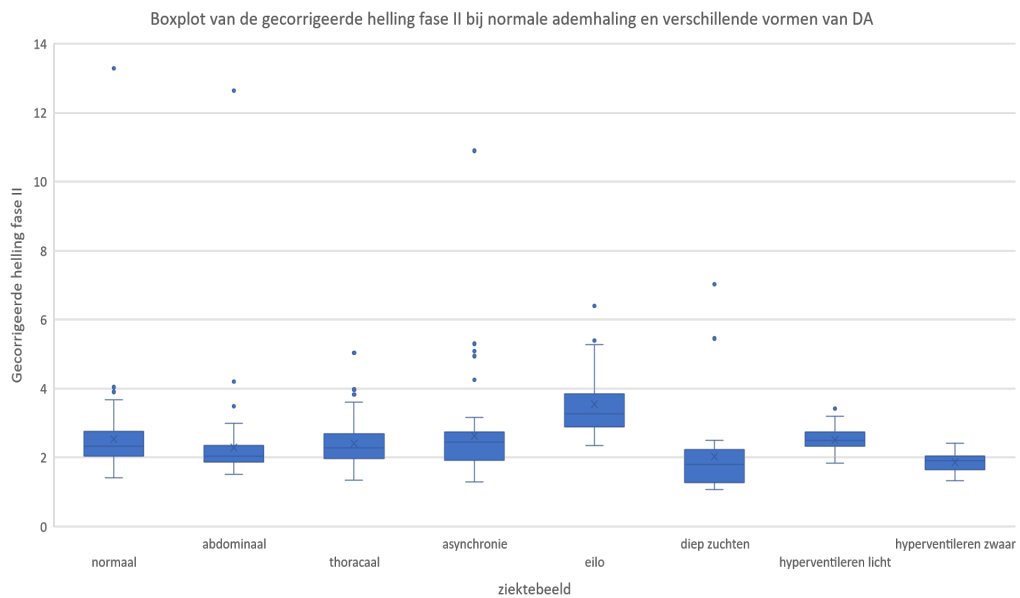
Eerst zijn er in deze stap weer matrices gevuld met de waarden van de goede ademhalingen. Deze zijn vervolgens genormaliseerd zodat het volume van elke ademhaling op 0 begint. Daarna is gekeken naar de gemiddelde  $\text{PCO}_2$  waarde bij een bepaald volume/fase in de ademhaling. Hiertoe is het constant goed volume gezocht en vervolgens is er in de matrices gezocht welke volume waarden het dichtst bij dit volume lagen en is daar de gemiddelde  $\text{PCO}_2$ -waarde van genomen. Vervolgens wordt de mediaan en IQR van de  $\text{PCO}_2$  waarden bepaald en bij de mediaan in de figuur weergegeven.

Voor een verdere analyse in Microsoft Excel (Microsoft Office 365) van de data, zijn van de laatste 20 ademhalingen (of minder als dit maar maximaal mogelijk was) de data ook geëxporteerd naar een excel bestand.

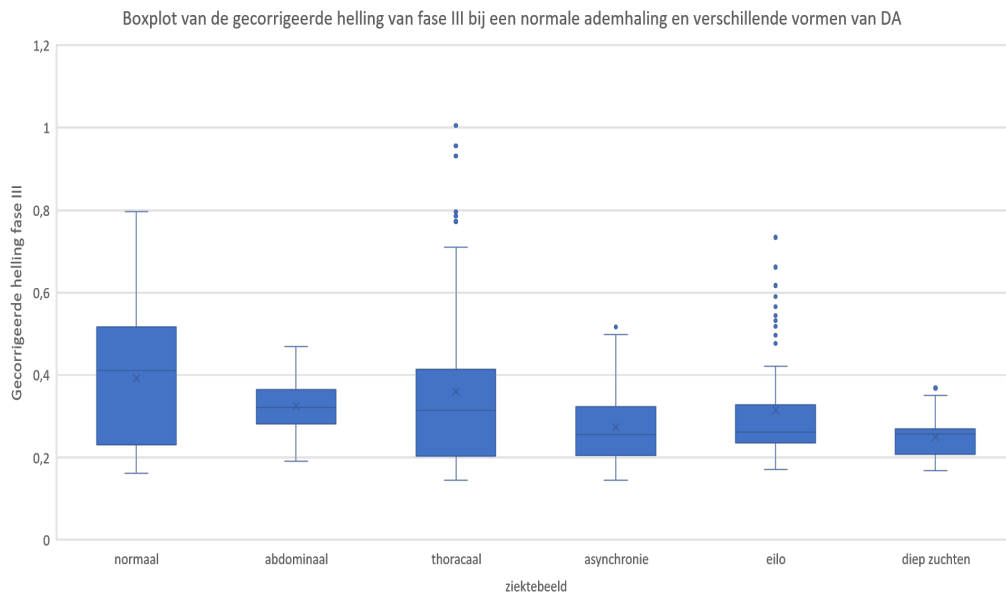
## C Boxplot per parameter voor alle ziektebeelden



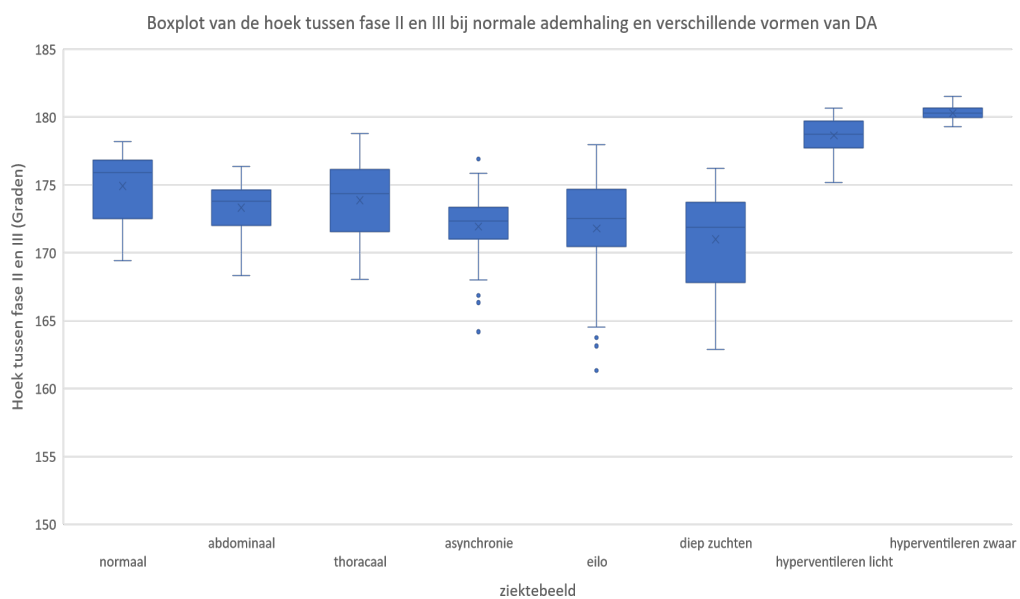
FIGUUR 25: Boxplot van de ademfrequentie per ziektebeeld.



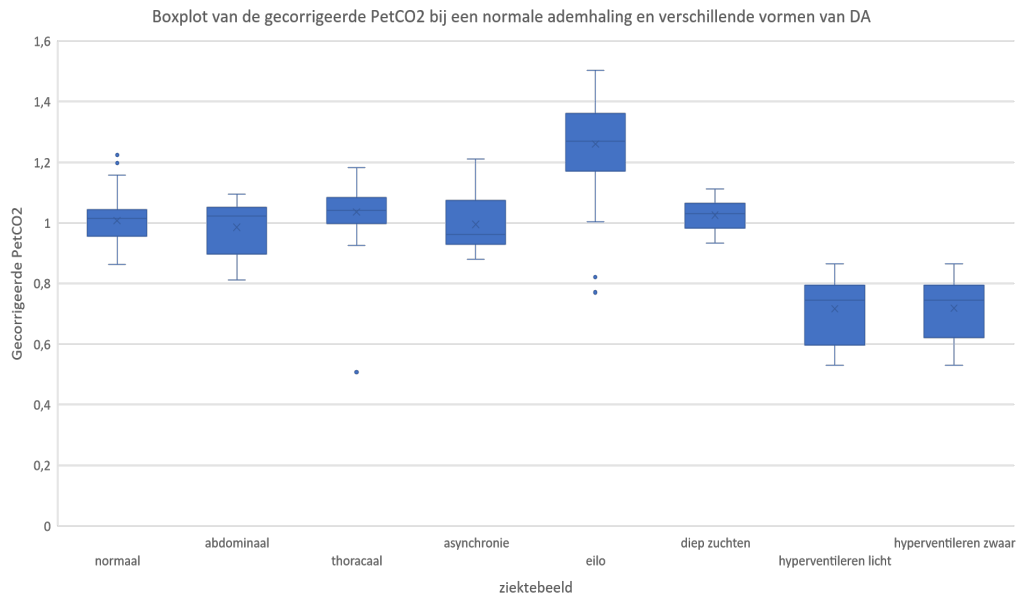
FIGUUR 26: Boxplot van de gecorrigeerde helling van fase II per ziektebeeld.



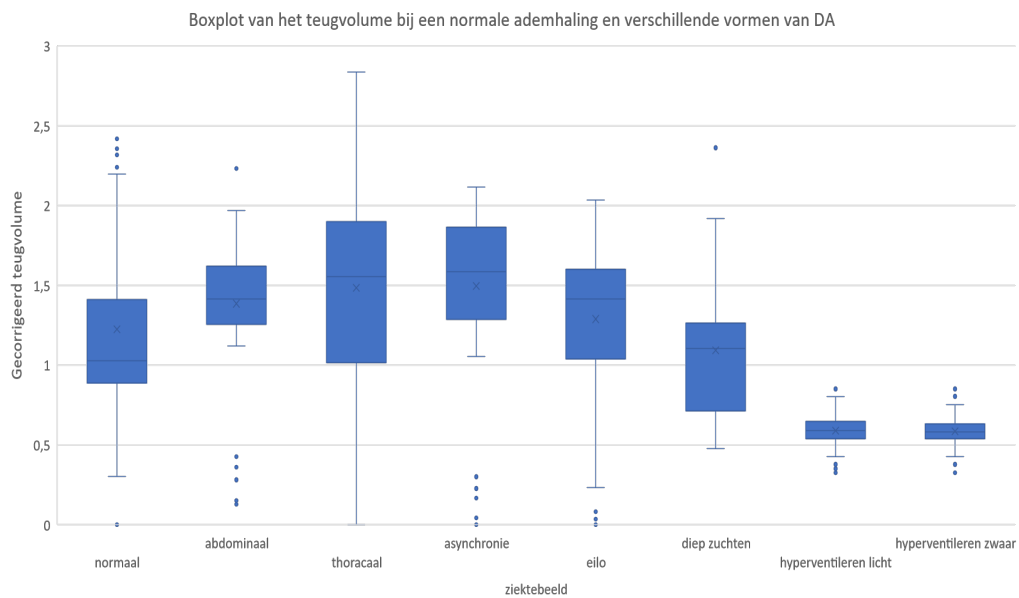
FIGUUR 27: Boxplot van de gecorrigeerde helling van fase II per ziektebeeld.



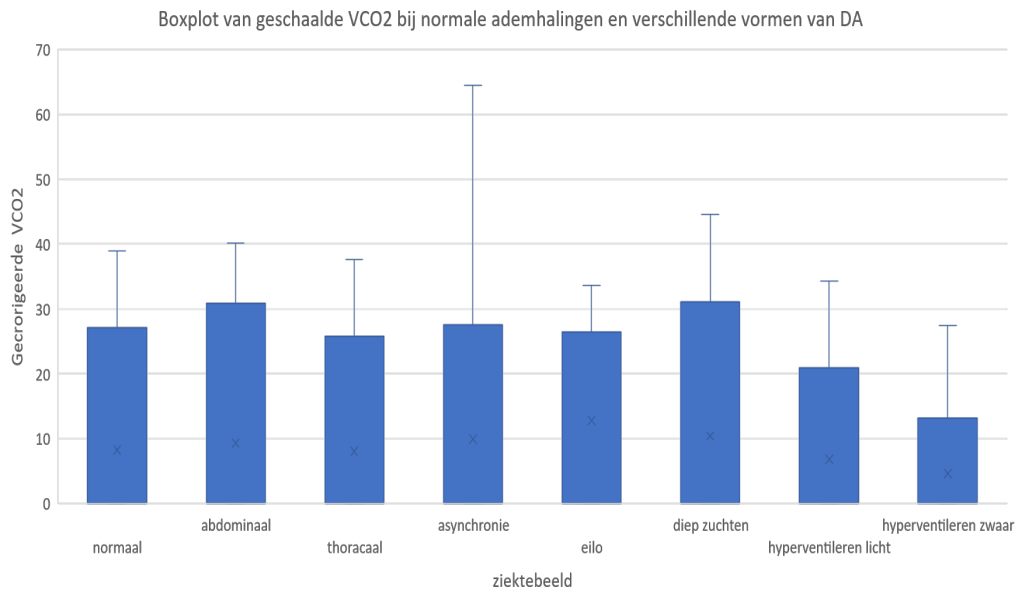
FIGUUR 28: Boxplot van de hoek tussen fase II en fase III per ziektebeeld.



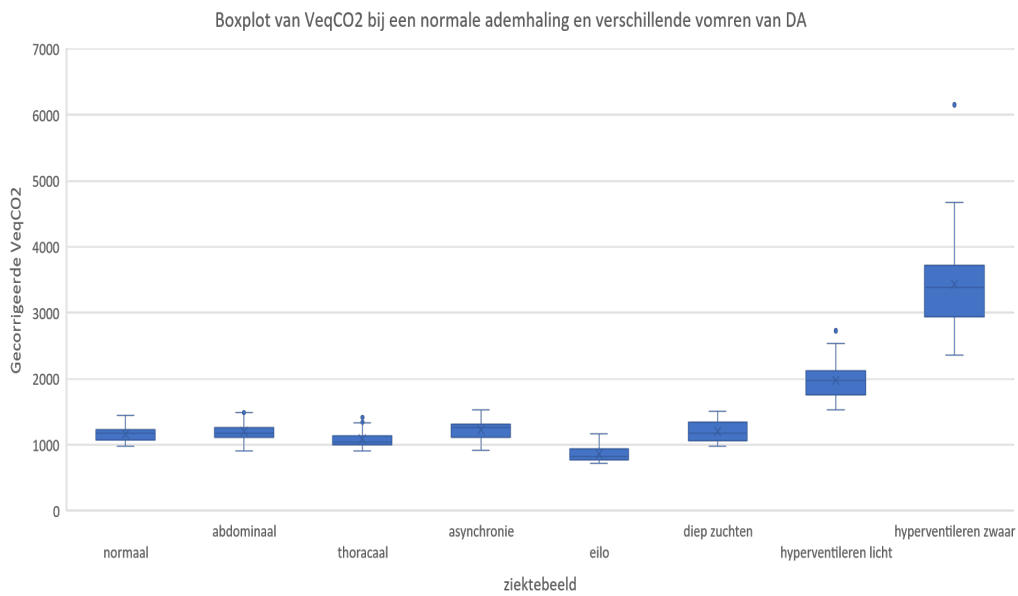
FIGUUR 29: Boxplot van de gecorrigeerde  $P_{et}CO_2$  per ziektebeeld.



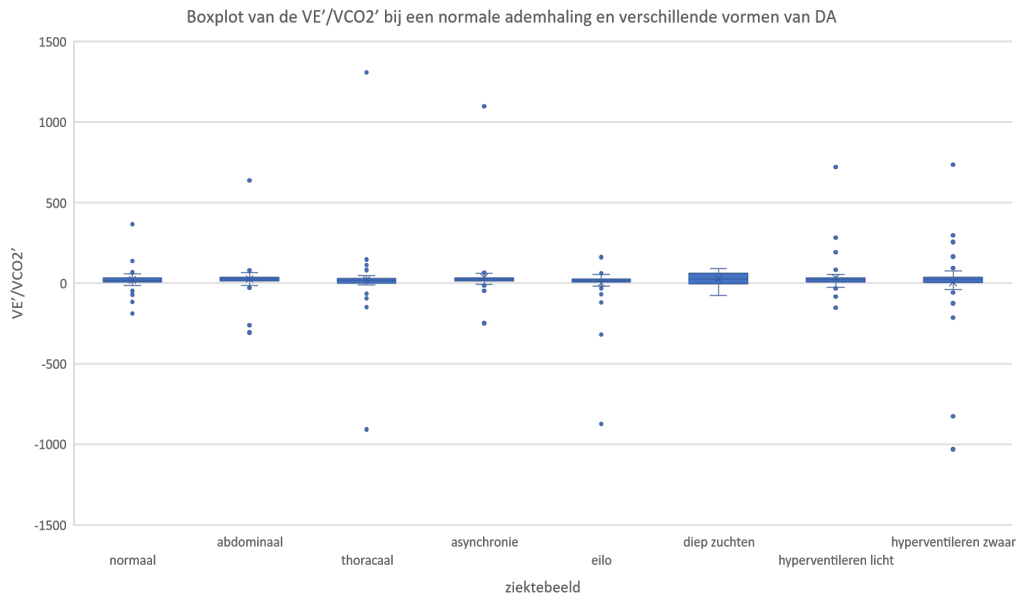
FIGUUR 30: Boxplot van het gecorrigeerd teugvolume per ziektebeeld.



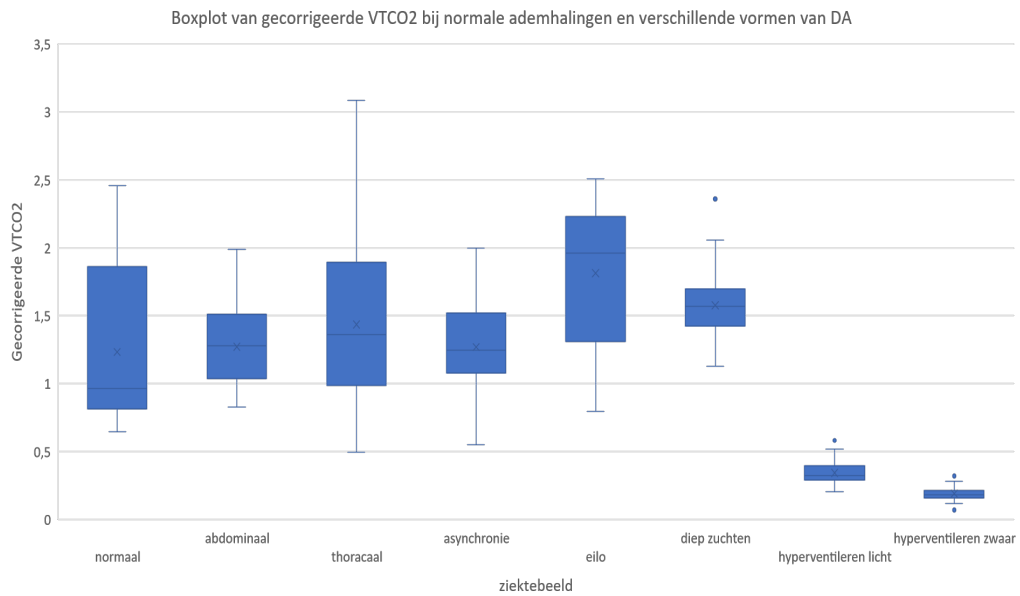
FIGUUR 31: Boxplot van de gecorrigeerde  $VCO_2$  per ziektebeeld.



FIGUUR 32: Boxplot van de gecorrigeerde  $V_{eq}CO_2$  per ziektebeeld.



FIGUUR 33: Boxplot van de  $VE'/VCO_2'$  per ziektebeeld.



FIGUUR 34: Boxplot van de gecorrigeerde  $VT_{CO_2}$  per ziektebeeld.

## D Informed consent

Hierbij verklaar ik dat ik geïnformeerd ben op een duidelijke manier over de aard en methode van het onderzoek als beschreven in de informatiebrochure ‘Capnografie als diagnosticum voor disfunctioneel ademen bij kinderen met inspanningsgebonden benauwdheidsklachten’. Mijn vragen zijn naar mijn tevredenheid beantwoord. Ik stem uit vrije wil in met deelname aan dit onderzoek. Ik heb het recht om op elk gewenst moment en zonder reden mijn deelname aan dit onderzoek te stoppen. Indien mijn onderzoeksresultaten worden gebruikt in wetenschappelijke publicaties of op elke andere manier worden gepubliceerd, worden deze volledig geanonimiseerd. Mijn persoonlijke data zal niet worden vrijgegeven aan derden zonder mijn expliciete toestemming. Indien ik meer informatie verzoek te ontvangen, nu of in de toekomst, kan ik contact opnemen met TGO groep 18 (Chiem de Jong; c.l.dejong@student.utwente.nl; +31657943577).

Indien u klachten heeft over dit onderzoek, richt deze dan alstublieft aan het secretariaat van de "Natural Sciences and Engineering Sciences Ethics Committee" van de Universiteit Twente. P.O. Box 217, 7500 AE Enschede (NL), telefoon: +31(0)534892547; email: m.c.kamp@utwente.nl).

..... Handtekening  
Naam deelnemer

Ik heb voldoende toelichting gegeven met betrekking tot het onderzoek. Hierbij verklaar ik dat ik alle vragen met betrekking tot het onderzoek naar mijn beste vermogen zal beantwoorden.

..... Handtekening  
Naam Onderzoeker

## E Informatiebrochure

In deze brief willen wij u informeren over het onderzoek waaraan u heeft aangegeven deel te willen nemen. Het experiment zal plaatsvinden in mei 2021, in kamer TL1148 van de Technohal op de Universiteit Twente.

In het voorgestelde onderzoek, genaamd "Capnografie als diagnosticum voor disfunctioneel ademen bij kinderen met inspanningsgebonden benauwdheidsklachten", worden de partiële CO<sub>2</sub>-druk, de flow en de hartslag gemeten gedurende een simulatie van Disfunctioneel Ademen (DA) op de loopband. Het doel van dit onderzoek is om te bepalen of capnografie een mogelijk objectief diagnosticum is voor DA door te kijken of het verloop van de CO<sub>2</sub>-druk afwijkend is bij kinderen met DA. Daarbij, is het mogelijk om vast te stellen welke vorm van DA een kind heeft? Er zijn een aantal belangrijke aspecten van het onderzoek waarvan het belangrijk is dat u op de hoogte bent.

Ten eerste kunnen abnormaliteiten aan uw hart of longen ontdekt worden, omdat fysiologische metingen worden uitgevoerd die informatie kunnen geven over de functionaliteit van uw hart en longen, (dit is erg zeldzaam). In deze gevallen, wordt u hierover geïnformeerd door de onderzoeker. Realiseert u zich dat de verkregen data niet wordt beoordeeld vanuit een medisch perspectief. Derhalve kan deelname aan het onderzoek niet worden gezien als een medische test.

Ten tweede zal u zeven submaximale inspanningstesten uitvoeren in verschillende omstandigheden, om te bepalen of met behulp van capnografie verschillende vormen van DA kan worden onderscheiden. Één normale submaximale inspanningstest zal worden uitgevoerd, de andere inspanningstesten zullen elk één vorm van disfunctioneel ademen simuleren. De eerste simulatie betreft hyperventileren, waarbij u gevraagd wordt om met een toenemende ademfrequentie te ademen. De tweede simulatie betreft periodiek diep zuchten, waarbij u wordt gevraagd normaal te ademen en elke 30 seconden één keer te zuchten. De derde simulatie betreft een thoracaal dominante ademhaling, dit betekent dat u een band om uw middel draagt waardoor de abdominale ademhaling wordt geminimaliseerd en de thorax hoofdzakelijk verantwoordelijk is voor de ademhaling. De vierde simulatie betreft abdominaal geforceerde ademhaling, waarbij u gevraagd wordt gedurende de expiratie uw buikspieren aan te spannen. De vijfde simulatie betreft thoraco-abdominale asynchronie, dit betekent dat u wordt gevraagd om halverwege de ademhaling van een borst- naar buikademhaling over te gaan. De laatste simulatie betreft "Exercise Induced Laryngeal Obstruction", waarbij u door een rietje zult ademen. Elke submaximale inspanningstest zal worden gestaakt wanneer u een duizelig of ander ondragelijk gevoel ervaart. Als laatste, als deelnemer aan dit onderzoek, zult u zeven verschillende submaximale inspanningstesten van zes minuten uitvoeren. De submaximale inspanningstesten zullen allemaal worden verricht op dezelfde dag met pauzes tussen de metingen, zodat u de mogelijkheid heeft om te herstellen. Het experiment duurt in totaliteit maximaal vier uur.

Met vriendelijke groet,

Afdeling Technische Geneeskunde, Technohal, Faculteit TNW, Universiteit Twente

Onderzoekers	Tefeloon	E-mail
A.J. Bosboom	06-20155159	a.j.bosboom@student.utwente.nl
F.R. Greebe	06-49693278	f.r.greebe@student.utwente.nl
P.A. van den Heuvel	06-19927080	p.a.vandenheuvel@student.utwente.nl
C.L. de Jong	06-57943577	c.l.dejong@student.utwente.nl