

Eindverslag multidisciplinaire opdracht | Technische Geneeskunde

Elektromyografie als objectieve diagnostische tool voor disfunctioneel ademen bij kinderen

24 juni 2019

Groep 15

J.P.J. Bakker	s1450107
E.J. Hammink	s1801406
K. van der Tak	s1787349
H.J. Torenvlied	s1785915

Supervisors

dr. B.J. Thio
dr. ir. F.H.C. de Jongh
P.B. Keijzer, MSc
E.M. Biel, BSc



Medisch Spectrum Twente
een santeon ziekenhuis

**UNIVERSITY
OF TWENTE.**

**TECHMED
CENTRE**

Voorwoord

Voor u ligt het verslag ‘Elektromyografie als objectieve diagnostische tool voor disfunctioneel ademen bij kinderen’. Dit verslag is het eindresultaat van de multidisciplinaire opdracht ter afronding van de bachelor Technische Geneeskunde aan de Universiteit Twente. Gedurende tien weken hebben we ons intensief bezig gehouden met het verkrijgen, verwerken en analyseren van EMG-data om tot dit eindresultaat te komen. Er is onderzoek gedaan naar de toepasbaarheid van elektromyografie bij het objectief diagnosticeren van disfunctioneel ademen bij kinderen.

In dit voorwoord willen wij allereerst een aantal personen bedanken die hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit eindverslag.

Allereerst willen we dr. B.J. (Boony) Thio bedanken voor de medische begeleiding van ons MDO. Ondanks uw drukke agenda, heeft u toch tijd voor ons vrij kunnen maken om onze vragen te beantwoorden.

Ook willen we dr. ir. F.H.C. (Frans) de Jongh bedanken. Als technisch begeleider konden we bijna wekelijks bij u terecht voor een ochtend vol met tips, inhoudelijke discussies en constructieve feedback. Mede hierdoor konden wij een erg hoog werktempo aanhouden en hebben we onze ambitieuze doelstellingen van dit MDO kunnen behalen.

Verder willen wij P.B. (Pascal) Keijzer, MSc bedanken. Het was erg fijn om een Technisch Geneeskundige als begeleider te hebben die zelf midden in het onderzoek staat. Voor onder andere het gebruik van het protocol, MATLAB en inhoudelijke vragen konden we op elk moment van de dag bij jou terecht. Wij zijn heel dankbaar voor alle tijd en moeite die je hebt gedaan om ons te begeleiden. Daarnaast was de begeleiding bij de METC-aanvraag voor de metingen op de gezonde kinderen van groot belang. Zonder jouw oneindige inzet was dit nooit gelukt.

Onze tutor E. M. (Elin) Biel, BSc, waar we elke week uitgebreide evaluatie sessies mee hebben gehad, willen we ook graag bedanken. Jouw luisterend oor, mentale steun en goed gevoel voor humor leidde er toe dat de gesprekken een moment van reflectie en ontspanning waren.

Naast onze begeleiders, willen we ook alle specialisten bedanken, die tijd hebben vrijgemaakt om met ons te spreken. De longartsen M. Eijsvogel, M. Möllers, P. van der Valk, kinderarts M. Ottink en de kinderfysiotherapeuten A. Schoot, L. van der Giessen en C. Mesman-Ruigrok bedankt voor jullie tijd, interesse en hulp bij het vergaren van informatie over de klinische presentatie van disfunctioneel ademen.

Daarbij willen we in het bijzonder sportarts Jean Driessen bedanken voor de mogelijkheid om mee te kijken bij de inspanningstesten in het OCON. Daarnaast zijn we erg dankbaar dat *je* met ons de resultaten door wilde nemen, zodat we daar nog verdere klinische input over konden krijgen, ondanks dat *je* geen directe begeleider van onze opdracht was.

Tot slot willen we turnvereniging Hercules Hebe bedanken voor het openstellen van de gymzaal voor onze EMG-metingen. Daarnaast willen we ook de turnsters en hun ouders bedanken voor deelname aan ons onderzoek. Ook willen we het ECTM bedanken voor het beschikbaar stellen van de benodigde apparatuur.

Wij wensen u veel leesplezier toe,

Jim Bakker, Esmay Hammink, Kim van der Tak en Hille Torenvlied

Enschede, 24 juni 2019

Afkortingenlijst

AACE	Assessment of Asthma in Children using Electromyography
AD	Abdominale dominante ademhaling
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body Mass Index
BSF	Band Stop Filter
Ca²⁺	Calciumion
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DA	Disfunctioneel Ademen
dB	Decibel
$\Delta\overline{M}$	Verschil tussen medianen
ECG	Elektrocardiogram
ECT	Exercise Challenge Test
EILO	Excercise Induced Laryngeal Obstruction
EMG	Elektromyografie
EMGa	Gemiddeld EMG-signaal bepaald met de Root Mean Square
EMGg	Gated EMG-signaal
FEF	Forced Expiratory Flow
FEV₁	Forced Expiratory Volume in één seconde
FOT	Forced Oscillation Technique
FRC	Functional Residual Capacity
FVC	Forced Vital Capacity
H	Height
HR	Heart Rate / Hartfrequentie
HVS	Hyperventilatiesyndroom
Hz	Hertz
ICD	Implanteerbare Cardioverter Defibrillator
IQR	Interquartile range
kPa	Kilopascal
m.	Musculus
mm.	Musculi
METC	Medisch Ethische Toetsingscommissie
MIF	Maximal Inspiratory Flow
mmHg	Millimeter kwik
MST	Medisch Spectrum Twente
mV	Millivolt
μV	Microvolt
n.	Nervus
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NQ	Nijmegen Questionnaire
OCN	Orthopedisch Centrum Oost-Nederland
PaCO₂	Arteriële koolstofdioxidespanning
PaO₂	Arteriële zuurstofspanning
P_{ETCO₂}	End-tidal koolstofdioxidespanning
PDB	Pattern Disordered Breathing
PDZ	Periodiek diep zuchten
RMS	Root Mean Square
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Respiratory Rate / Ademfrequentie
SR	Sacroplasmatisch reticulum
T1, T5, T9, T10	Eerste, vijfde, negende en tiende thoracale wervel
TD	Thoracaal dominante ademhaling
Ton	Toniciteit
TV	Teugvolume
V_L	Functioneel longvolume
W	Width

Abstract

Aanleiding Elektromyografie blijkt het vermogen te hebben bij kinderen onderscheid te maken tussen de aandoening disfunctioneel ademen en astma. Dit blijkt uit onderzoek van Keijzer et al. Deze uitkomst maakt nieuwsgierig of elektromyografie ook een rol kan spelen bij het onderscheiden van een disfunctionele en functionele ademhaling bij kinderen.

Onderzoeksdoel Het doel van dit onderzoek is het achterhalen of disfunctioneel ademen bij kinderen objectief vastgesteld kan worden met behulp van transcutane elektromyografie door het vergelijken van de ademhalingspieraactiviteit van kinderen met disfunctioneel ademen met die van gezonde kinderen.

Achtergrond Disfunctioneel ademen is een koepelterm voor verschillende ademhalingsaandoeningen, waarbij de ademhaling niet functioneel is voor de lichamelijke behoefte. Dit leidt, voornamelijk bij inspanning, tot dyspneu. Momenteel bestaat er geen objectieve maat om disfunctioneel ademen te diagnosticeren en wordt het vastgesteld als bronchoconstrictie uitblijft bij een inspanningstest.

Methode Data van zes kinderen met disfunctioneel ademen is verkregen uit het onderzoek van Keijzer et al. Daarnaast hebben zes gezonde kinderen een inspanningstest uitgevoerd, waarbij spieractiviteit van de m. diaphragma, m. intercostalis, m. sternocleidomastoïdeus en m. trapezius werd gemeten met behulp van het EMG-Dipha®-systeem. Data werd verkregen van een meting in rust en op drie tijdstippen na inspanning (1, 3 en 6 minuten). De signalen zijn geanalyseerd met behulp van het AACE-script in MATLAB, waarmee de *Height*, *Width*, *Area Under the Curve* en *Toniciteit* van de data is bepaald. Vervolgens is met een Mann-Whitney U test gekeken naar de significant verschillende parameters tussen de onderzoeksgroepen.

Resultaten Kinderen met disfunctioneel ademen hebben in rust een significant verhoogde spieractiviteit van de m. diaphragma ($p = 0,01$) en de m. intercostalis ($p = 0,01$) ten opzichte van gezonde kinderen. Deze verschillen zijn één minuut na inspanning nog groter bij de m. diaphragma ($p < 0,01$). De *Width* en de *Toniciteit* van alle gemeten spiergroepen blijken niet bruikbaar te zijn voor de objectieve diagnostiek van disfunctioneel ademen. Daarnaast zijn de spiergroepen m. trapezius en m. sternocleidomastoïdeus niet geschikt, omdat de spieractiviteit van de onderzoeksgroepen sterke overeenkomsten vertoont.

Conclusie en aanbeveling De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat elektromyografie veelbelovend is als objectieve maat voor de diagnostiek van disfunctioneel ademen. Vervolgonderzoek dient te worden uitgevoerd op een grotere onderzoekspopulatie ($n \geq 42$), waardoor valide uitspraken gedaan kunnen worden over de parameters voor de diagnostiek van disfunctioneel ademen. Al met al biedt dit onderzoek toekomstperspectieven om disfunctioneel ademen niet alleen vast te stellen, maar ook aan te tonen.

Kernwoorden: Disfunctioneel ademen, Dyspneu, Elektromyografie, Diagnostiek, Kindergeneeskunde

Inhoudsopgave

Pagina

1	Introductie	1
2	Achtergrond	2
2.1	De gezonde ademhaling	2
2.2	Disfunctioneel ademen	3
2.2.1	Fysiologie	3
2.2.2	Symptomen	4
2.2.3	Oorzaken	4
2.2.4	Soorten disfunctioneel ademen	4
2.2.5	Huidige diagnostiek	4
2.2.5.1	Nijmegen Questionnaire	5
2.2.5.2	Hyperventilatie-provocatietest	5
2.2.5.3	Exercise Challenge Test	6
2.2.6	Behandeling	6
2.3	Techniek	7
2.3.1	Elektromyografie	7
2.3.2	Signaalverwerking	7
2.3.3	Filters	9
2.3.3.1	Butterworth filter	9
2.3.3.2	Band Stop Filter	10
3	Rationale	11
4	Methode	12
4.1	Metingen	12
4.1.1	Dataset A: Kinderen met disfunctioneel ademen	12
4.1.2	Dataset B: Kinderen zonder disfunctioneel ademen	12
4.2	Data-analyse	13
4.2.1	Parameters en uitkomstmaten	14
4.2.2	Dataverwerking	14
4.3	Statistische analyse	14
4.4	Interviews met specialisten: Opvattingen over disfunctioneel ademen	15
4.5	Substudies	15
5	Resultaten	16
5.1	Populatie karakteristieken	16
5.2	Uitkomsten m. diaphragma	16
5.3	Uitkomsten m. intercostalis	18
5.4	Uitkomsten m. sternocleidomastoïdeus	19
5.5	Uitkomsten m. trapezius	20
5.6	Overige parameters	20
5.6.1	Difference	20
5.6.2	Percentage	20
5.6.3	Standaardisatie	21
5.7	Interviews met specialisten: Opvattingen over disfunctioneel ademen	21
5.7.1	Definitie	21
5.7.2	Oorzaken	21
5.7.3	Categorieën	21
5.7.4	Symptomen	21
5.7.5	Diagnostiek	22
6	Discussie	23
6.1	Interpretatie van resultaten	23
6.1.1	Bevindingen	23
6.1.2	Validiteit van de parameters	23
6.1.3	Populatie karakteristieken	23
6.1.4	m. diaphragma	24
6.1.5	m. intercostalis	25

6.1.6	m. sternocleidomastoïdeus	25
6.1.7	m. trapezius	26
6.1.8	Overige parameters	26
6.1.9	Interviews met specialisten: Opvattingen over disfunctioneel ademen	26
6.2	Relevantie van het onderzoek	26
6.3	Limitaties	27
6.3.1	Studie opzet	27
6.3.2	Data-analyse	27
6.3.3	Interviews met specialisten: Opvattingen over disfunctioneel ademen	27
6.4	Aanbevelingen	28
7	Conclusie	30
	Referenties	31
A	Nijmegen Questionnaire	34
B	Patiëntbrieven	35
B.1	Informatiebrief voor de ouders/verzorgers	35
B.2	Informatiebrief voor de kinderen	42
C	Doorloop van het AACE-script	44
D	Vragenlijst voor specialisten	48
E	Substudies	49
E.1	Methode substudies	49
E.1.1	Inspanning van gezonde volwassen proefpersonen	49
E.1.2	Provocatie-metingen	49
E.1.3	Accessoire ademhalingsspieren	50
E.2	Resultaten substudies	50
E.2.1	Inspanning van gezonde volwassen proefpersonen	50
E.2.2	Provocatie-metingen	51
E.2.3	Accessoire ademhalingsspieren	51
E.3	Discussie substudies	53
E.3.1	Inspanning volwassen proefpersonen	53
E.3.2	Provocatie-metingen	53
E.3.3	Accessoire ademhalingsspieren	53
E.3.4	Limitaties substudies	53
E.4	Conclusie en aanbevelingen substudies	54
F	Overzicht resultaten	55
F.1	m. diaphragma	55
F.2	m. intercostalis	56
F.3	m. sternocleidomastoïdeus	57
F.4	m. trapezius	58

1 Introductie

Elektromyografie (EMG) blijkt het vermogen te hebben bij kinderen onderscheid te maken tussen de aandoening disfunctioneel ademen en astma. Dit blijkt uit onderzoek van Keijzer et al.[1] uit december 2018. Dit maakt nieuwsgierig of EMG ook een rol kan spelen bij het onderscheiden van een disfunctionele en functionele ademhaling bij kinderen.

Benauwdheid tijdens inspanning bij kinderen heeft vele mogelijke oorzaken, waaronder astma[2]. Maar bij sommigen van deze kinderen toont de longfunctie test geen afwijkingen. De klachten waarmee de kinderen in het ziekenhuis komen, duiden daarentegen wel op een ademhalingsaandoening.[1] De kans is dan aanzienlijk dat het kind leidt aan DA[3]. Maar liefst 9% van de bevolking heeft opzichzelfstaande, primair DA[4]. Dit percentage loopt bij secundair DA op tot 30%[5]. Bij secundair DA is de aandoening het gevolg van een andere somatische aandoening, waaronder verscheidene respiratoire ziekten. De prevalentie van primair DA bij kinderen is niet bekend. Daarentegen is bij kinderen de prevalentie van secundair DA als comorbiditeit van astma wel bekend, namelijk 5%. Daarbij ligt de prevalentie bij meisjes significant hoger dan bij jongens, respectievelijk 13% en 2%.[6]

DA is een verzamelnaam voor verschillende ademhalingsaandoeningen, waarbij een verandering in het ademhalingspatroon leidt tot klachten zoals dyspneu, voornamelijk bij inspanning[7]. Het afwijkende ademhalingsgedrag presenteert zich klinisch met verscheidene symptomen, maar kan ook onopgemerkt aanwezig zijn[8]. De klachten leiden er vaak toe dat kinderen niet mee kunnen komen met hun leeftijdsgenoten. Zo kan de aandoening een groot effect hebben op de kwaliteit van leven van deze kinderen.[1]

Momenteel bestaat er geen objectieve maat om DA te diagnosticeren, waardoor deze aandoening nog moeilijk te onderscheiden is van andere ademhalingsaandoeningen. Dit leidt soms tot foutieve diagnosticering met overbodig medicatiegebruik tot gevolg. Een negatieve uitkomst van de longfunctietest kan in combinatie met klachten aanleiding geven tot de diagnose DA. Echter, de clinici kunnen DA nog niet objectief aantonen.

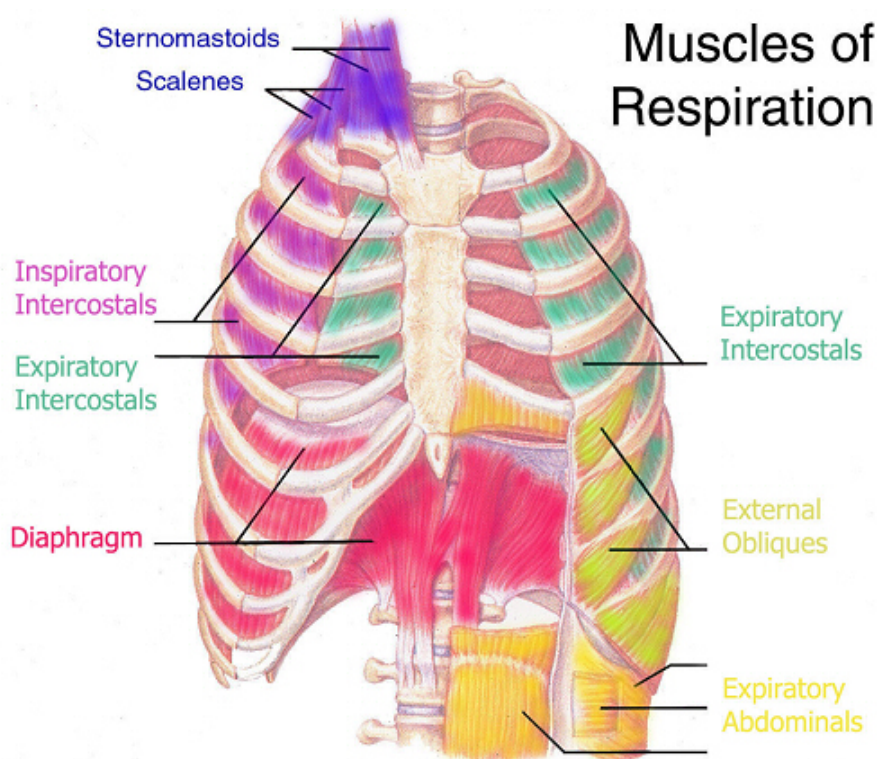
Vidotto et al.[4] beschrijven DA als een ademhalingspatroon waarbij de diafragmatische ademhaling wordt overgenomen door de accessoire ademhalingsspieren. Uit onderzoek van Keijzer et al.[1] is gebleken dat het meten van de activiteit van de ademhalingsspieren met transcutane EMG een veelbelovende techniek is voor de diagnostiek van astma. EMG is een non-invasieve meetmethode en is daardoor niet belastend voor de patiënten. Hierdoor biedt het een uitkomst voor (jonge) kinderen die nog geen spirometrie kunnen blazen[7]. Het meten van de spieractiviteit van de ademhalingsspieren met EMG kan wellicht onderscheid maken tussen een gezonde en disfunctionele ademhaling, aangezien DA wordt gekenmerkt door een afwijkend ademhalingspatroon. Het doel van dit onderzoek is dan ook om te achterhalen of EMG bruikbaar is voor het objectief diagnosticeren van disfunctioneel ademen.

2 Achtergrond

Om een goed beeld te krijgen van de aandoening DA, is het van belang om de relevante anatomie, fysiologie, pathologie, symptomen, diagnostiek, behandeling en techniek in beschouwing te nemen.

2.1 De gezonde ademhaling

Een normale inademing wordt uitgevoerd door de primaire ademhalingspijnen: de musculus (m.) diaphragma en de muscoli (mm.) intercostalis externi, zie figuur 1. De m. diaphragma is een koepelvormige spiergroep die de thoraxholte van de abdominale holte scheidt. Bij contractie van deze spiergroep vindt afplatting plaats, waardoor de m. diaphragma in caudale richting verplaatst.[9] De mm. intercostalis externi lopen tussen de ribben schuin naar beneden richting de ventrale zijde. Tijdens contractie worden de ribben opgetild en lateraal bewogen. Bij een geforceerde inademing wordt gebruik gemaakt van de accessoire inademingsspijnen. Twee belangrijke accessoire inademingsspijnen zijn de m. sternocleidomastoïdeus en de m. scalenus. Deze twee spiergroepen zorgen ervoor dat bij contractie de bovenste twee ribben het sternum naar voren brengen, zodat het volume van de thorax verder wordt vergroot.[10] Naast bovengenoemde spieren spelen ook verschillende nek- en rugspieren een rol bij geforceerde inademing, bijvoorbeeld de m. erector spinae, die bij contractie de rug strekt.[9]

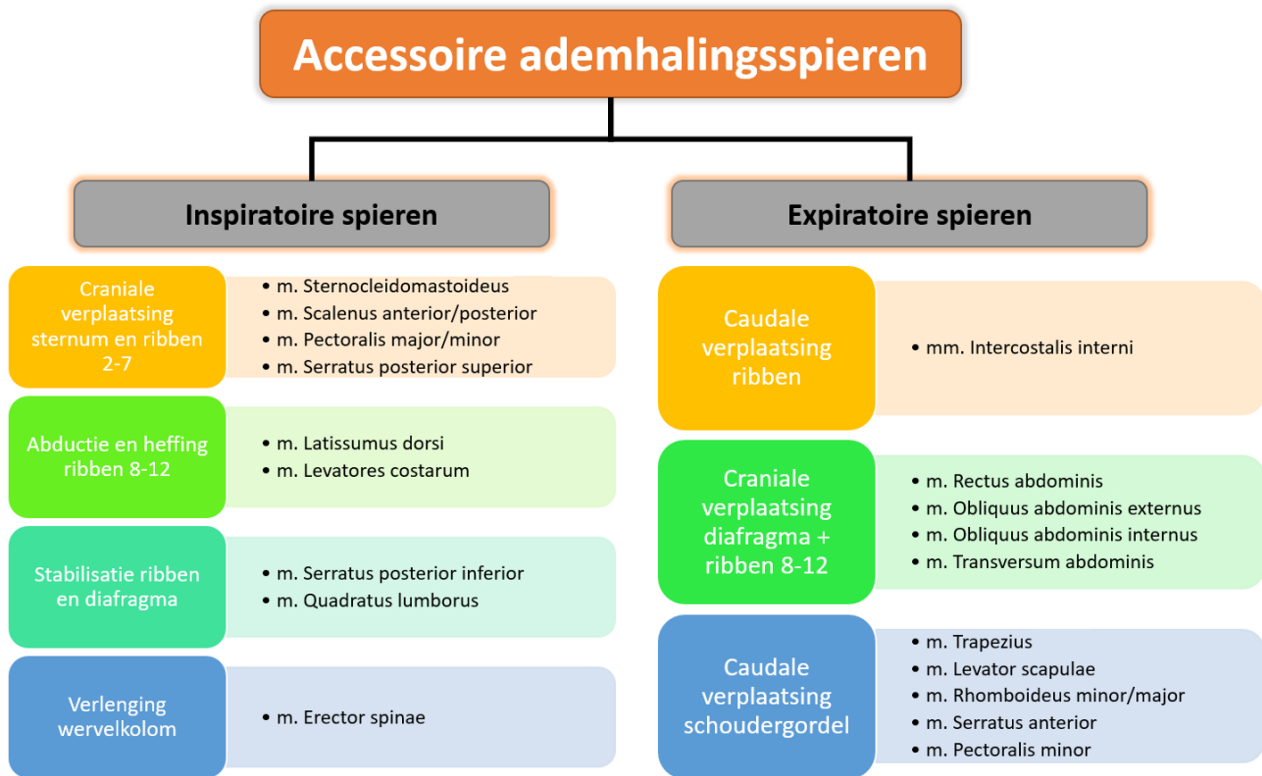


Figuur 1: Anatomie van de (accessoire) ademhalingspijnen.[10]

Bij de ademhaling is er sprake van constante verandering van het functionele longvolume (V_L), wat gereguleerd wordt door de interactie tussen de longen en de thorax. De longen ondervinden continu een elastische retractivekracht naar binnen. Ze worden door de intrapleurale ruimte tussen het viscerale en pariëtale blad verbonden met de borstkas. Het samenspel van de longen en de intrapleurale ruimte resulteert in een meer negatieve druk in de thorax. Tijdens de inademing leidt contractie van de m. diaphragma tot vergroting van de inhoud van de thorax dat resulteert in een meer negatieve intrapleurale druk. Deze afname zorgt voor een lagere alveolaire druk, waardoor er een onderdruk ontstaat ten opzichte van de atmosferische druk. Dit leidt tot een flow van lucht de longen in.[11]

Na de inademing is de door de drukverschillen opgebouwde rek zo groot dat uitademing passief kan plaatsvinden. Hierbij treedt relaxatie op van de ademhalingspijnen die betrokken zijn bij de inademing. De thoraxinhoud verkleint, waarbij lucht de longen en luchtwegen uitstroomt.[11]

Bij een geforceerde uitademing spelen ook de accessoire ademhalingspijnen een belangrijke rol. De verschillende accessoire ademhalingspijnen met bijbehorende functies zijn uitgewerkt in figuur 2. De accessoire ademhalingspijnen kunnen in categorieën opgedeeld worden: de binnenste tussenrijspijnen (mm. intercostalis interni), de abdominale pijnen en de nek- en rugpijnen. De mm. intercostalis interni lopen schuin achter de borstkas in dorsale richting en zorgen bij contractie voor het caudaal bewegen van de borstkas.[10] Bij aanspanning van de abdominale pijnen, zoals de m. rectus abdominis, beweegt de buikwand dorsaal waarbij de m. diaphragma zich in craniale richting verplaatst. Ook bewegen de onderste ribben caudaal.[9] Verder resulteert contractie van de nek- en rugpijnen, zoals de m. trapezius, in het naar caudaal verplaatsen van de schoudergordel waardoor het thoracale volume verkleint.[10]



Figuur 2: Overzicht van de inspiratoire en expiratoire accessoire ademhalingspijnen.[9][10]

De neurale aansturing van de ademhalingspijnen is afhankelijk van de zuurstofverzadiging van het bloed. Een toename in de ventilatie leidt tot een verhoging van de arteriële zuurstofspanning (Pa_{O_2}) en een verlaging van de arteriële koolstofdioxidespanning (Pa_{CO_2})[11]. Chemoreceptoren, gelokaliseerd in de aorta en halsslagaders, meten deze concentraties en geven signalen door aan het ademhalingscentrum. Het ademhalingscentrum bestaat uit de medulla oblongata en de pons, die de ademhalingspijnen aansturen.[9] De dorsale groep van de medulla oblongata regelt de inspiratie en is het belangrijkste onderdeel van de innervatie. Deze groep krijgt sensorische input vanuit de nervus (n.) glossopharyngeus en de n. vagus. De ventrale groep van de medulla oblongata is inactief bij normale ademhaling en reguleert de geforceerde uit- en inademing.[12]

2.2 Disfunctioneel ademen

In de literatuur bestaat geen universele definitie van DA, waardoor de aandoening slecht gekarakteriseerd blijft[3]. Vidotto et al.[4] beschrijven DA als een ademhalingsstoornis, die wordt gekenmerkt door een idiopathisch en inefficiënt ademhalingspatroon. Echter, volgens Rowley et al.[13] is DA een ongepaste ademhaling die persistent genoeg is om symptomen te veroorzaken, zonder een duidelijk aanwezige organische oorzaak.

2.2.1 Fysiologie

Een centraal component van DA is 'pattern disordered breathing' (PDB). De normale diafragmatische ademhaling wordt hierbij vervangen door een situatie waarin de ademhaling voornamelijk, mogelijk als respons op stress, aangestuurd wordt door de accessoire ademhalingspijnen en het bovenste deel van de thorax. Emotionele stress verhoogt de musculaire tonus dat resulteert in een verkorting en verstijving van de ademhalingspijnen.[14] Dit kan mogelijk resulteren in immobiliteit van de m. diaphragma, waardoor de

accessoire ademhalingsspieren actiever zijn dan normaal. Verder wordt DA over het algemeen geassocieerd met milde hyperinflatie en daarmee een verhoogde Functional Residual Capacity (FRC), een onregelmatig teugvolume, frequent zuchten en een verhoogde ademhalingsfrequentie. In sommige patiënten neemt het minuutvolume dusdanig toe dat er hyperventilatie en daarmee hypocapnie ontstaat.[4]

2.2.2 Symptomen

Bij DA is de ademhaling niet functioneel voor het constant houden van de Pa_{CO_2} van de patiënt. Hierdoor raakt het zuur-base evenwicht in het bloed uit balans. Dit kan tot een scala van klachten leiden. Deze klachten variëren van borstkas gerelateerde klachten, waaronder kortademigheid, een benauwd gevoel en pijn op de borst, tot algemenere klachten zoals hoofdpijn, duizeligheid, tintelingen, krampen, buikpijn, angst en chronische vermoeidheid[15]. De symptomen verschillen per patiënt en verhouden zich niet consistent met het type of ernst van de aandoening. De symptomen kunnen zowel in rust, tijdens en na inspanning optreden.

2.2.3 Oorzaken

Er is geen duidelijke oorzaak aan te wijzen voor DA. De aandoening kan primair bestaan, waarbij geen achterliggende oorzaak geïdentificeerd kan worden. Secundair DA wordt daarentegen veroorzaakt door een onderliggende somatische aandoening. Ook over deze indeling en de mogelijke achterliggende oorzaken verschillen de meningen in de literatuur.[13][16] Volgens Boulding et al.[7] valt (emotionele) stress niet onder secundair, maar onder primair DA. Secundair DA bij kinderen kan onder andere veroorzaakt worden door astma, pneumonie, longembolie of een trauma[15]. De oorzaak van DA kan ook extra-thoracaal zijn, zoals bij Exercise Induced Laryngeal Obstruction (EILO). EILO ontstaat door een obstructie of constrictie van de larynx of pharynx dat vaak tot uiting komt door een abnormale paradoxale beweging van de stembanden, dat leidt tot de aanwezigheid van een stridor bij inspanning. Het is van groot belang om bij patiënten aan te tonen of juist uit te sluiten dat DA het gevolg is van een onderliggende aandoening, zodat er een specifiek behandelplan opgesteld kan worden[3].

2.2.4 Soorten disfunctioneel ademen

In de literatuur bestaat nog geen consensus over de verschillende vormen van DA[3], waardoor verscheidene onderverdelingen gehanteerd worden. De indeling die in de literatuur het vaakst genoemd wordt is een onderverdeling van DA in een aantal categorieën.[8] In tabel 1 worden de verschillende categorieën van DA beschreven met de betrokken ademhalingsspieren. Het is niet bekend of deze categorieën in de kliniek toegepast worden.

2.2.5 Huidige diagnostiek

Er bestaat geen gouden standaard voor de diagnostiek van DA. Patiënten komen bij de eerste hulp met klachten van benauwdheid bij rust of inspanning, die duiden op astma. Klachten van DA worden vaak niet herkend en patiënten komen van de eerste hulp terecht op afdelingen zoals cardiologie, neurologie en longgeneeskunde.[15] De huidige diagnostiek is erop gericht om eventuele andere ademhalingsaandoeningen, waaronder astma of andere somatische oorzaken, uit te sluiten om uiteindelijk DA vast te stellen. Naast de soms al direct zichtbare disfunctionele ademhaling, zijn er drie belangrijke diagnostische middelen in de diagnostiek van DA. De Nijmegen Questionnaire (NQ) en de hyperventilatie provocatietest worden gebruikt om de categorie HVS aan te tonen en een Exercise Challenge Test (ECT) wordt uitgevoerd om astma uit te sluiten.

Categorie	Fysiologie	Betrokken spieren
Hyperventilatie-syndroom (HVS)	Tekenen van hypocapnie en respiratoire alkalose tijdens hyperventilatie. De ademhaling gaat tijdens hyperventilatie gepaard met een hoogfrequente ademhaling en een groot teugvolume (TV).	• Primaire ademhalingsspieren m. diaphragma • Accessoire inspiratoire ademhalingsspieren m. sternocleidomastoideus mm. intercostalis externi m. erector spinae • Accessoire expiratoire ademhalingsspieren mm. intercostalis interni m. trapezius m. rectus abdominis
Periodiek diep zuchten (PDZ)	Gekarakteriseerd door frequent zuchten (tot wel 15 keer in 15 minuten) en onregelmatige adempatronen, soms overlappend met HVS. Zuchten wordt hierbij gedefinieerd als het uitademen van een drie keer zo groot TV als normaal.	• Primaire ademhalingsspieren m. diaphragma • Accessoire inspiratoire ademhalingsspieren m. sternocleidomastoideus mm. intercostalis externi m. erector spinae
Thoracale dominante ademhaling (TD)	Primair gebruik van bovenste deel thorax zonder laterale rib expansie. Hypertoniciteit van de accessoire ademhalingsspieren, waardoor de m. diaphragma niet terugkeert naar een optimale rustpositie. Vaak is er sprake van hyperinflatie.	• Primaire ademhalingsspieren m. diaphragma • Accessoire inspiratoire ademhalingsspieren m. sternocleidomastoideus mm. intercostalis externi m. erector spinae
Abdominale dominante ademhaling (AD)	Wordt gekenmerkt door overmatige samentrekking van buikspieren in de expiratiefase. Kan ook worden gezien bij patiënten met COPD of morbide obesitas.	• Accessoire expiratoire ademhalingsspieren m. rectus abdominis
Thoraco-abdominale asynchronie	Het gevolg van een vertraging van de borstkas en abdominale contractie. Ook wel gezien in patiënten met een upper airway obstruction en neuromusculaire aandoeningen, maar komt ook idiopathisch voor. De extreme variant wordt ook wel paradoxaal ademen genoemd.	• Primaire ademhalingsspieren m. diaphragma
Extra-thoracale oorzaak	De oorzaak van DA bevindt zich in de bovenste luchtwegen. Bijv. EILO.	Bijv. Stembanden
Overige	Overige oorzaken waarvan bekend is dat het tot DA kan leiden. Bijv. immobiliteit ter hoogte van de cervicothoracale overgang.	• Primaire ademhalingsspieren • Accessoire expiratoire ademhalingsspieren • Overige

Tabel 1: De zeven categorieën van DA met de bijbehorende fysiologische verschijnselen en de betrokken spieren, gebaseerd op reviews uit de literatuur.[3][7][17][18]

2.2.5.1 Nijmegen Questionnaire

De NQ is in 1985 ontwikkeld door de artsen van Dixhoorn en Duivenvoorde[19] en is gericht op het diagnosticeren van het HVS[4]. De NQ bestaat uit een vragenlijst van zestien vragen, waarbij de patiënt aangeeft de klachten nooit (0 punten) tot zeer vaak (4 punten) te ervaren. In bijlage A is de vragenlijst weergegeven. Bij een score > 23 punten wordt aangenomen dat er sprake is van het HVS.[20] Uit onderzoek is gebleken dat de NQ onvoldoende criteria geeft voor de diagnostiek van DA, omdat het vooral op het HVS is afgestemd. Daarnaast is de vragenlijst nooit gevalideerd voor kinderen.[21]

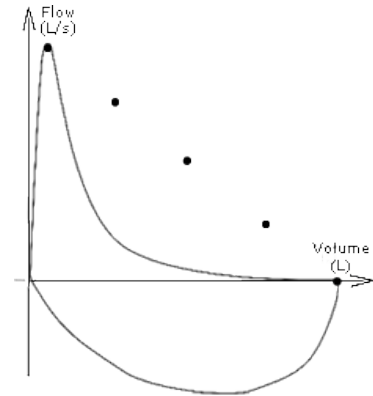
2.2.5.2 Hyperventilatie-provocatietest

Een veelvoorkomend ademhalingspatroon bij DA is hyperventilatie. Er is sprake van hyperventilatie als de end-tidal koolstofdioxidespanning (P_{ETCO_2}) onder de 35 mmHg (4,7 kPa) komt (normaalwaarde: 35-45 mmHg (4.7-6.0 kPa)). Hyperventilatie kan een somatische of psychogene oorzaak hebben, waarbij het somatische type onder secundair DA valt.[22] Bij een hyperventilatie-provocatietest moet de patiënt minstens

drie minuten maximaal in- en uitademen.[20] De patiënt wordt na de optimale provocatie ($P_{ETCO_2} < 2$ kPa of 50% van baseline waarde) gevraagd om de normale ademhaling te hervatten. Er is sprake van het HVS als drie minuten na de hyperventilatie de P_{ETCO_2} onder 66% van de uitgangswaarde zit. Ook wordt hyperventilatie aangetoond als de ademfrequentie verhoogd blijft na de start van de normale ademhaling. Deze twee gevolgen van de provocatie, ook wel het vliegwielfenomeen genoemd, duiden erop dat het lichaam niet in staat is snel het oorspronkelijke evenwicht van de $PaCO_2$ te herstellen. Naast dit fenomeen is ook het ontstaan van herkenbare klachten tijdens de provocatie een indicatie voor de diagnose HVS.[20] Hyperventilatie-provocatietesten worden veelvuldig uitgevoerd bij volwassenen. De Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) raadt daarentegen toepassing van deze test bij kinderen ten zeerste af.[23]

2.2.5.3 Exercise Challenge Test

Met een ECT kan aangetoond worden of er sprake is van inspanningsafhankelijke bronchoconstrictie[25]. In een kamer met koude, droge lucht kan de bronchoconstrictie uitgelokt worden tijdens zes minuten inspanning, leidend tot een minimale hartslag van: $0.8 \times (220 - \text{Leeftijd})$. Na de inspanning worden op verschillende momenten (één, drie, vijf en zeven minuten) spirometrieën uitgevoerd, die vergeleken worden met de baseline meting.[26] Bij gezonde personen zal de Forced Expiratory Volume in één seconde (FEV_1) na inspanning stijgen. Men neemt aan dat er sprake is van bronchoconstrictie als er een daling van de FEV_1 na inspanning wordt waargenomen van meer dan 10%.[27] Bij kinderen is dit bij een minimale daling van 13%[26][28]. In figuur 3 is een flow-volume curve weergegeven dat kenmerkend is voor obstructief longlijden, waaronder inspanningsafhankelijke bronchoconstrictie. Bij patiënten met DA worden er normaliter geen duidelijke veranderingen in de FEV_1 na inspanning waargenomen. Bij deze patiënten kan men dus met een ECT astma uitsluiten, maar DA niet aantonen.[1][27]



Figuur 3: Flow-volume curve bij obstructief longlijden zoals astma.[24]

Een ECT kan ook gebruikt worden om EILO aan te tonen. EILO wordt volgens de gouden standaard gediagnosticeerd met laryngoscopie dat eventueel tijdens of vlak na de ECT uitgevoerd kan worden[29]. Bovendien helpen Forced Vital Capacity (FVC) manoeuvres tijdens de ECT ook bij de diagnostiek van EILO, omdat er sprake kan zijn van een verlaagde Maximal Inspiratory Flow (MIF)[25]. Tenslotte resulteert EILO bij een ECT in de meeste gevallen tot een kenmerkend geluid (stridor) bij de ademhaling[29].

2.2.6 Behandeling

De behandeling van DA hangt af van de oorzaak. Er is geen consensus over de beste behandeling van DA en er bestaat ook geen gouden standaard.[30] Als er sprake is van secundair DA moet in eerste instantie de onderliggende oorzaak aangepakt worden.[7] Bij primair DA blijkt uit onderzoek van Norbert et al.[31] dat uitleg over het onschuldige karakter van de aandoening al een groot deel van de klachten wegneemt. Als symptomen blijven bestaan, kan DA behandeld worden met verschillende vormen van fysiotherapie.[32] Vaak wordt DA ook geassocieerd met angststoornissen, waar behandeling door een psycholoog of psychiater een bijdrage aan kan leveren[31].

Bij ademhalingstraining wordt met een gespecialiseerde fysiotherapeut gewerkt om het adempatroon van de patiënt te veranderen. Het doel hierbij is om het diafragmatisch adempatroon, de ademfrequentie en houding van de patiënt te optimaliseren.[33] Daarnaast hebben Barker et al.[3] aangetoond dat ademhalingstraining ook een eventuele angststoornis kan verminderen en de kwaliteit van leven bevordert. Er zijn twee belangrijke ademhalingstechnieken[7]:

1. De Papworth-methode legt de focus op het toepassen van een langzame en gecontroleerde neusademhaling, waardoor een diafragmatische ademhaling tot stand komt.
2. De Buteyko-techniek richt zich eveneens op de neusademhaling, maar daarnaast ook op de pauzes tussen de ademhaling. Het wordt gebruikt bij patiënten met een dominante borstademhaling en kan daarnaast hyperventilatie reduceren.

DA kan ook een stress-gerelateerde component bevatten. Relaxatietherapie vermindert potentieel het stressniveau en de symptomen door gebruik van de Jacobson-methode[21]. Hiermee kan men de spierspanning leren controleren. De combinatie van de relaxatietherapie met ademhalingsoefeningen levert een positieve bijdrage aan de behandeling van DA.

Er is nog weinig onderzoek gedaan naar de behandeling van DA bij kinderen[34]. Relaxatietraining in combinatie met fysiotherapie lijkt de beste uitkomsten te geven bij de behandeling van DA bij kinderen[30]. Clifton et al.[13] geven daarentegen aan dat er onvoldoende onderzoek gedaan is naar de effectiviteit van de behandeling van DA.

2.3 Techniek

Zoals beschreven in sectie 2.2.5 bestaat er geen gouden standaard om DA aan te tonen. DA wordt gekenmerkt door een afwijkend ademhalingspatroon, waarbij de ademhaling meer arbeid vraagt van de m. diaphragma en de accessoire ademhalingsspieren[4]. Spieractiviteit van de ademhalingsspieren kan gemeten worden met EMG, waarna filtering moet plaatsvinden voor het signaal geanalyseerd kan worden.

2.3.1 Elektromyografie

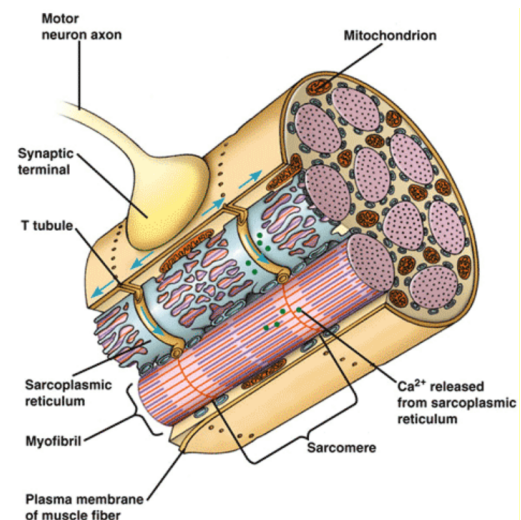
Bij spiercontractie worden de spiervezels geactiveerd door middel van ionuitwisseling als gevolg van actiepotentialen uit de motorische neuronen. Door de neurotransmitters die worden vrijgelaten in de synaptische spleet, worden de natriumkanalen in het spiervezelmembraan geopend, waardoor de drempelwaarde van -55 mV overschreden wordt en het actiepotentiaal verder propageert over het spiervezelmembraan. Het calcium (Ca^{2+}) wordt in het sarcoplasmatisch reticulum (SR) in grote hoeveelheden opgeslagen, zie figuur 4. Door de verandering in het membraanpotentiaal is er afgifte van calciumionen. Bij een kleine verandering in de concentratie calcium in de cel wordt nog meer Ca^{2+} vrijgelaten vanuit het SR, waardoor een enkel actiepotentiaal meerdere malen wordt versterkt om zo met één actiepotentiaal een grotere hoeveelheid spiervezels tegelijkertijd te laten contraheren.

Elektrodes zijn in staat de potentiaalverschillen tussen de spier en een referentiepunt elders op het lichaam te meten. EMG is een techniek die gebaseerd is op dit gegeven en geeft zo een indicatie van de neuromusculaire activiteit. Met transcutane EMG kan op een non-invasieve manier en op meerdere locaties tegelijkertijd de spieractiviteit gemeten worden. Bij de meting van de spieractiviteit van de ademhalingsspieren wordt het sternum gebruikt als referentiepunt[25].

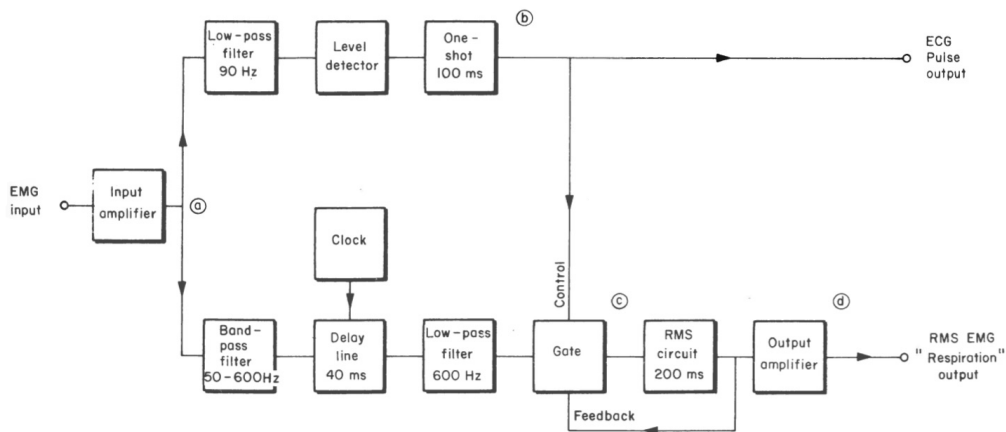
Sommige spiervezels hebben een dusdanige functie dat ze continu aangespannen moeten zijn. Hiertoe behoren bijvoorbeeld de spieren die betrokken zijn bij de houdingsregulatie. Deze spiervezels hebben een lage drempelwaarde en contraheren traag. De contractie is hierdoor laagfrequent en willekeurig. Deze spieren geven een constant aanwezig potentiaalverschil, waardoor het EMG-sigitaal nooit nul wordt. Dit verschijnsel heet de tonische activiteit. Dit wordt beschreven als de altijd aanwezige, minimale spieractiviteit dat door het EMG-apparaat gemeten wordt.

2.3.2 Signaalverwerking

Het Dipha®-systeem (DEMCON Macawi Respiratory systems BV, Enschede, The Netherlands) is een universele, lichtgewicht, 16-kanaals, EMG-versterker. Het systeem kan EMG-signalen van de m. diaphragma en de accessoire ademhalingsspieren meten en is draadloos verbonden met een laptop om de data te verwerken en op te slaan. Het programma Polybench Data Manager (Applied Biosignals, versie 1.30.0.3520) visualiseert het EMG-sigitaal en zorgt ervoor dat het QRS-complex van het ECG-sigitaal (elektrocardiogram), dat wel 10-20x zo sterk is als het EMG-sigitaal, uit de meting gefilterd wordt door middel van het algoritme van O'Brien[36]. Dit algoritme verwijdert de hoge amplitude van het QRS-complex uit het EMG-sigitaal, zie figuur 5.



Figuur 4: Overzicht van een spiereenheid met spiervezels, waarbij met het sarcoplasmatisch reticulum in blauw is weergegeven.[35]

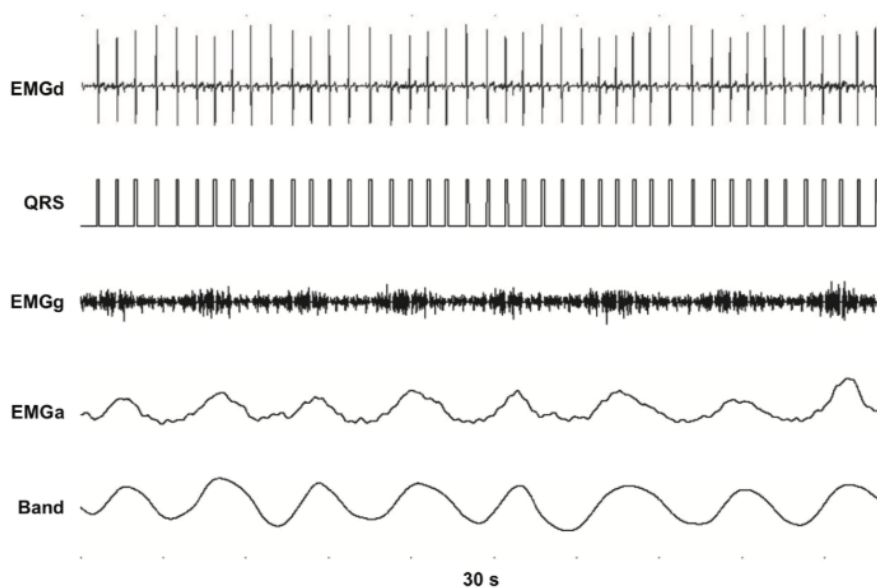


Figuur 5: Visualisatie van het circuit van het filter zoals beschreven in O'Briens algoritme. [36]

Om het QRS-complex uit het EMG-signaal te verwijderen, wordt de EMG-input gedupliceerd in twee pathways. De eerste pathway wordt gefilterd door een 90 Hz Low Pass filter, waarna de amplitude van het overgebleven signaal bepaald wordt. Dit signaal wordt vervolgens omgezet in een repeterende blok golf met een breedte van 100 ms en de eerder bepaalde amplitude. Nadat de tweede pathway gefilterd is door een 50-600 Hz Band Pass filter, wordt het signaal met 40 ms vertraagd. Dit compenseert voor de tijd die het duurt om de blok golf van het QRS-complex te creëren. Het signaal wordt nogmaals gefilterd met een 600 Hz Low Pass filter dat het QRS-complex uit het EMG-signaal filtert door de twee pathways weer samen te voegen. Van dit samengevoegde signaal wordt de RMS-waarde (Root Mean Square) bepaald. Men berekent de RMS door middel van de wortel over het gemiddelde vermogen van het signaal gedurende een gegeven tijdsperiode te nemen, zie vergelijking 1[37].

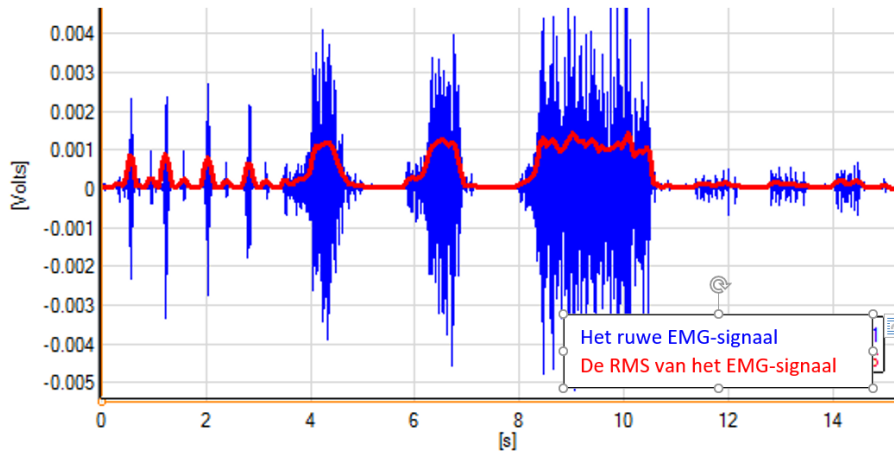
$$X_{RMS} = \sqrt{\frac{1}{T_2 - T_1} \int_{T_1}^{T_2} [f(t)]^2 dt} \quad (1)$$

Via een feedback loop wordt de leegte die ontstaat door de filtering van de QRS-complexen opgevuld door de RMS-waarde, waardoor het versterkte EMG-signaal ontstaat (EMGg). De output van het RMS-signaal laat uiteindelijk een signaal zien zonder QRS-complexen met de karakteristieke vorm van een ademhaling (EMGa), zie figuur 6.



Figuur 6: Filtering van het EMG-signaal van de m. diaphragma (EMGd). Via het algoritme van O'Brien worden de QRS-complexen uit het signaal gehaald dat het EMGg signaal geeft. Van het EMGg signaal wordt de Root Mean Square berekend, waarmee verdere analyses uitgevoerd kunnen worden.[38]

Door middel van de RMS wordt de gemiddelde elektrische activiteit over een spiergroep in kaart gebracht, zie figuur 7[1]. De p- en t-toppen worden niet gefilterd, omdat dit zou resulteren in een verslechtering van de kwaliteit van het EMG-signaal door de vergelijkbare amplitude.[39]

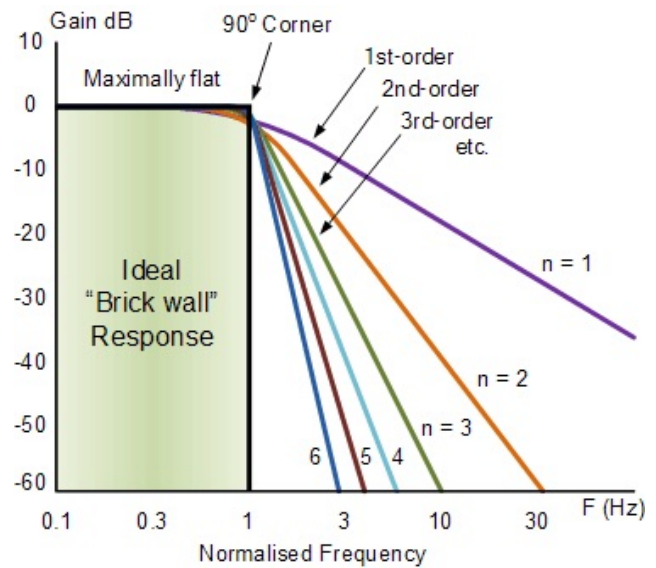


Figuur 7: Vergelijking van het *ruwe EMG-signaal* met de *Root Mean Square* van het signaal. Figuur is aangepast van ‘Amplitude Analysis: Root-mean-square EMG Envelope - Brian Lewis.’[40]

2.3.3 Filters

In de signaalanalyse worden filters gebruikt om bepaalde delen van het frequentiespectrum te verzwakken of te verwijderen. Er zijn verschillende soorten filters met allemaal een karakteristieke eigenschap met betrekking tot het filteren van een bepaalde frequentie. Een filter is opgebouwd uit drie delen: de stopband, de transitieband en de passband. De stopband is het gedeelte in het filter waarvan de frequenties verzwakt of verwijderd moeten worden. De passband is het gedeelte voor of na het afkappunt waarvan de frequenties niet verzwakt of verwijderd moeten worden. Op de overgang van de passband naar de stopband, en vice versa, ligt de transitieband. Dit gebied omvat een reeks aan frequenties van de passband naar de stopband. De breedte van de transitieband wordt bepaald aan de hand van de orde van het filter: hoe hoger de orde, des te smaller de transitieband. Het punt waarin de passband overgaat in de transitie band, of andersom, wordt de kantelfrequentie genoemd. Deze frequentie wordt gedefinieerd als het punt in het filter waar 3 dB verzwakking optreedt, zie vergelijking 2.

$$-3 \text{ dB} = 10 \times^{10} \log\left(\frac{1}{2}\right) \quad (2)$$



Figuur 8: Overzicht van de stijtheid van de verschillende orde filters[41]

De verzwakking van een filter wordt uitgedrukt in decibel per decade (dB/decade). Een decade is een frequentie toe- of afname met factor 10. De helling van de grafiek in een bodediagram wordt uitgedrukt in dB/decade. Des te groter de verzwakking, des te stijler de helling, zie figuur 8.[42]

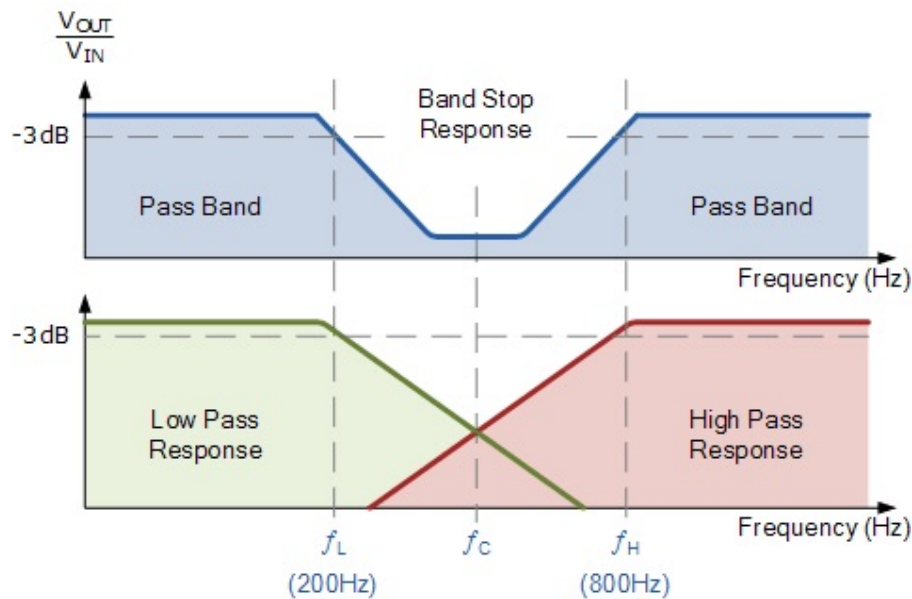
2.3.3.1 Butterworth filter

Een Butterworth filter combineert een vlak amplitudeverloop in het doorlaatgebied (passband) met een steile afloop vanaf de kantelfrequentie .[42] Echter, dit vlakke amplitudeverloop resulteert in een brede transitieband met slechte fase karakteristieken. Het Butterworth filter kan als een laag- of hoogdoorlaatfilter toegepast worden, of een combinatie van beide.[41] Voor het filteren van de p- en t-toppen van de hartslag wordt in het AACEScript (Assessment of Asthma in Children using EMG) een 4^e orde Low-Pass Butterworth filter gebruikt. De

kantelfrequentie voor de hartslag wordt bepaald door 10% af te halen van de gemiddelde hartslag over een interval van 30 seconden. Daarna wordt een zero-phase filter toegepast met behulp van de functie *filtfilt* in MATLAB, waardoor het filter in beide richtingen van het signaal wordt toegepast. Zo vinden er geen faseveranderingen plaats in het signaal.[1] In het AACE-script wordt ook een Butterworth filter van de 4^e orde toegepast voor het filteren van het frequentiespectrum, zowel als laagdoorlaatfilter en als hoogdoorlaatfilter. Na het bestuderen van het frequentiespectrum is de kantelfrequentie handmatig in het script in te voeren. De 4^e orde resulteert in een verzwakking van 80 dB/decade.[41]

2.3.3.2 Band Stop Filter

Een Band Stop Filter (BSF) is een filter die een specifieke reeks aan frequenties verzwakt of verwijdert. Indien het verschil tussen de twee frequenties die verwijderd moeten worden minder is dan een octaaf, wordt er gesproken van een Narrowband Rejection Filter, ook wel een Notch Filter genoemd. In alle andere gevallen wordt er gesproken over een Wideband Rejection Filter, ook wel een BSF genoemd.[42] In MATLAB kan een BSF gecreëerd worden door een combinatie van twee butterworth filters, zoals te zien in figuur 9. In het AACE-script wordt gebruik gemaakt van een 2^e orde BSF met een verzwakking van 40 dB/decade[41].



Figuur 9: Een visualisatie van een Band Stop filter met in het onderste figuur een weergave van de combinatie van een Low-Pass en High-Pass filter.[41]

3 Rationale

In het onderzoek van Keijzer et al.[1] is geconcludeerd dat EMG bruikbaar is om onderscheid te maken tussen ongecontroleerde en gecontroleerde astma bij kinderen. Opvallend was dat kinderen met DA, vlak na inspanning, een sterke stijging van de spieractiviteit van voornamelijk de m. diaphragma lieten zien. Na de eerste meetmomenten vond een relatief snelle terugkeer naar het baseline niveau plaats in vergelijking met kinderen met astma. Om uitspraken te kunnen doen over de diagnostiek van DA bij kinderen is het van belang om een vergelijking met gezonde proefpersonen te maken, om zo te achterhalen of er sprake is van een afwijkende spieractiviteit voor en na inspanning.

Het doel van dit onderzoek is het achterhalen of DA bij kinderen objectief vastgesteld kan worden met behulp van transcutane elektromyografie door het vergelijken van de ademhalingspieractiviteit van kinderen met DA met die van gezonde kinderen.

De volgende deelvragen zijn geformuleerd:

1. Welke verschillen bestaan er in de ademhalingspieractiviteit tussen gezonde kinderen en kinderen met DA?
 - a. Kunnen parameters geformuleerd worden, die objectieve diagnostiek van DA mogelijk maken?
2. Welke verschillende opvattingen over DA bestaan er onder specialisten en in welke mate wijken deze opvattingen af van de literatuur?

4 Methode

De volgende stappen zijn ondernomen om antwoord op de deelvragen te verkrijgen en daarmee het onderzoeksdoel te kunnen realiseren.

4.1 Metingen

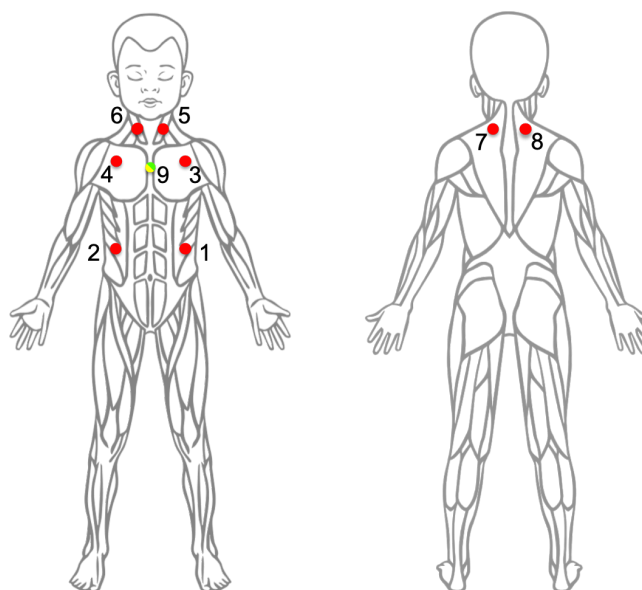
In het onderzoek zijn twee onderzoeksgroepen vergeleken: kinderen met DA (dataset A) en gezonde kinderen (dataset B). Alle metingen zijn uitgevoerd met behulp van het EMG Dipha®-systeem (Dipha-16, Demcon Macawi respiratory systems, Enschede, the Netherlands) dat werd gekoppeld aan EMG-stickers (Covidien™ Kendall™ ECG elektroden H124SG (latexvrij, Ø 24mm, Ag/AgCl)). De data werd ingelezen, verwerkt en geanalyseerd met behulp van Polybench Data Manager (Applied Biosignals, versie 1.30.0.3520) en MATLAB R2019a (9.6.0.1072779).

4.1.1 Dataset A: Kinderen met disfunctioneel ademen

Dataset A bestaat uit de EMG-data van zes kinderen met DA, die verworven is door P. Keijzer tijdens het AACE-onderzoek. De metingen zijn gedaan tijdens een ECT bij het OCON in Hengelo. Het protocol dat P. Keijzer gevolgd heeft en de in- en exclusie criteria van de onderzoekspopulatie, zijn te vinden in het AACE-onderzoek[1]. Het protocol van dit onderzoek volgt het ECT-protocol, volgens de richtlijnen van het OCON, gebaseerd op ‘Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing 1999’[25]. De metingen zijn uitgevoerd bij patiënten in de leeftijd van 6-17 jaar met onder andere klachten van dyspneu. Als uit de ECT geen verlaging van het FEV_1 van 13% naar voren kwam, maar de kinderen wel klachten hadden die wezen op DA, werd de diagnose DA gesteld en zijn de patiënten in dit onderzoek geïncludeerd.

4.1.2 Dataset B: Kinderen zonder disfunctioneel ademen

Dataset B bevat de gegevens van de metingen uitgevoerd bij gezonde proefpersonen via een aangepast ECT-protocol. Er is bij deze metingen geen spirometrie of FOT-meting uitgevoerd. De proefpersonen zijn kinderen in de leeftijd van 8 tot 11 jaar, die op regionaal niveau turnen. De populatie is zo gekozen dat de leeftijden van de gezonde kinderen zo optimaal mogelijk overeenkwam met de leeftijden van de kinderen in dataset A. Toestemming voor de metingen van deze substudie van het AACE-onderzoek is verkregen van de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) Twente, trial nummer K18-12. Turnsters en ouders zijn geïnformeerd over deelname aan het onderzoek. Het proefpersonen informatieformulier, zie bijlage B, is aan alle betrokkenen verstrekt en toestemming is verkregen van de ouders. Kinderen tussen de 8 en 11 jaar zijn geïncludeerd. De exclusiecriteria van dit onderzoek zijn: (1) kinderen gediagnosticeerd met astma of bekend met klachten van dyspneu bij inspanning, (2) kinderen gediagnosticeerd met andere chronische ziektes en (3) kinderen met een pacemaker of ICD (Implanteerbare Cardioverter Defibrillator).

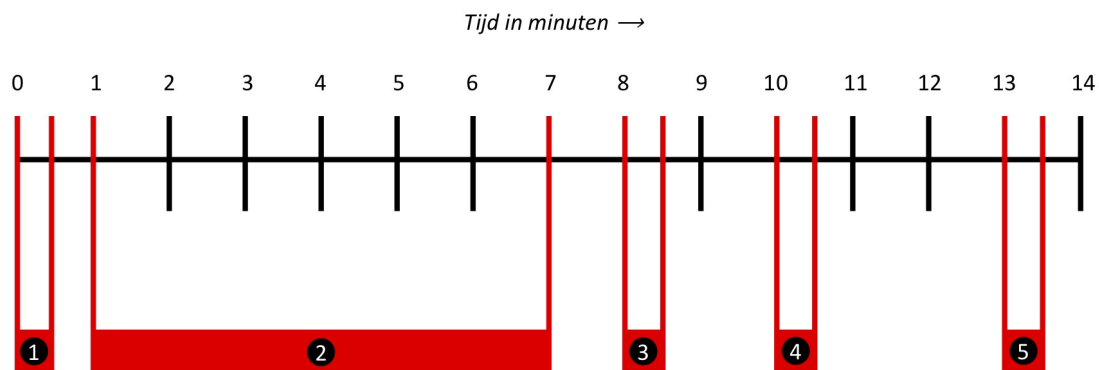


Figuur 10: *Positionering van de EMG-stickers bij dataset B. De rode punten zijn de posities van de elektroden op de ademhalingsspieren. Stickers 1 en 2 zijn op de m. diaphragma gepositioneerd, 3 en 4 op de m. intercostalis, 5 en 6 op de m. sternocleidomastoïdeus en 7 en 8 op de m. trapezius. Oneven elektrode-nummers worden aan de stickers op de linker zijde van het lichaam bevestigd. De geel/groene stip is de positie van de referentie elektrode op het sternum en wordt verbonden aan elektrode 9.*

De EMG-stickers zijn vóór de meting bevestigd op het sternum en beiderzijds (links en rechts) op de volgende vier punten: 2e intercostaal ruimte midclaviculair (m. intercostalis externa), onderste rib midclaviculair (m. diaphragma), voorzijde van de nek (m. sternocleidomastoïdeus) en rugzijde (eerste thoracaalwervel, T1) (m. trapezius). Een overzicht van de positie van de EMG-stickers is te vinden in figuur 10. De metingen vonden plaats bij een turnvereniging in Enschede. Na bevestiging van de EMG-stickers werd het systeem verbonden met de EMG Dipha®-systeem.

Voor het verkrijgen van de data van dataset B is het volgende protocol gevolgd, zie figuur 11:

1. **Baseline meting (t_b):** Gedurende 30 seconde werd de proefpersoon gevraagd om ontspannen in een stoel plaats te nemen met de handen op de benen en daarbij te kijken naar een stopwatch. Ook werd aangegeven dat de proefpersoon zich niet mocht bewegen.
2. **Inspanning:** Na de baseline meting, werden de elektroden losgekoppeld en hebben de proefpersonen gedurende zes minuten zich (sub)maximaal ingespannen. Deze inspanning vond plaats op een tumblingbaan. Er is aangenomen dat optimale inspanning leidt tot een minimale hartslag van: $0.8 \times (220 - leeftijd)$. [25] Na de inspanning werd het EMG-Dipha®-systeem weer aan de elektrodes gekoppeld en werd gedurende zeven minuten de spieractiviteit gemeten.
3. **Eerste meting (t_1):** De t_1 -meting is het eerste moment waaruit de waarden werden meegenomen in het onderzoek en werd exact één minuut na inspanning uitgevoerd. De methode van deze meting was gelijk aan de baseline meting.
4. **Tweede meting (t_3):** De t_3 -meting werd drie minuten na inspanning uitgevoerd op dezelfde wijze als de baseline meting.
5. **Derde meting (t_6):** De t_6 -meting werd zes minuten na inspanning uitgevoerd op dezelfde wijze als de baseline meting.



1. 00:00 – 00:30: Baseline meting van 30 seconden (t_b)
2. 01:00 – 07:00: Inspanning van zes minuten
3. 08:00 – 08:30: Meting van 30 seconden, één minuut na inspanning (t_1)
4. 10:00 – 10:30: Meting van 30 seconden, drie minuten na inspanning (t_3)
5. 13:00 – 13:30: Meting van 30 seconden, zes minuten na inspanning (t_6)

Figuur 11: *Overzicht van de meetmomenten van het aangepaste ECT-protocol. Meetmomenten 1, 3, 4 en 5 beschrijven de EMG-metingen, waarvan de uitkomsten zijn meegenomen in de resultaten. Meetmoment 2 beschrijft de inspanningsperiode.*

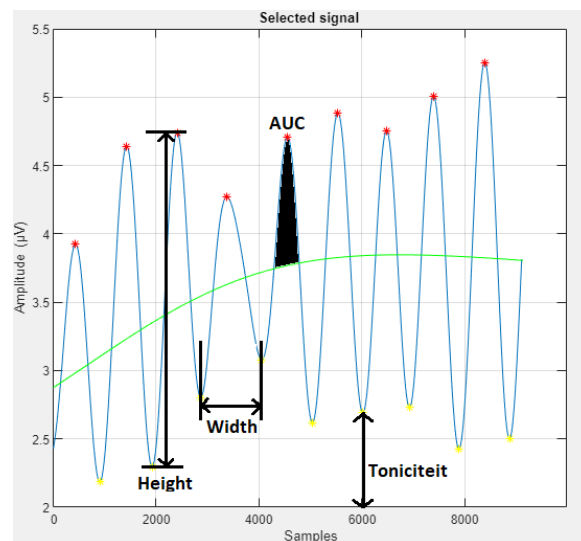
4.2 Data-analyse

De data is geanalyseerd in het AACE-script in MATLAB geschreven door P. Keijzer. In bijlage C is een overzicht gegeven van de gekozen instellingen en de te doorlopen stappen voor het analyseren van de gegevens. Deze doorloop is uitgevoerd aan de hand van de gegevens van een proefmeting volgens het protocol van dataset B.

4.2.1 Parameters en uitkomstmaten

Met het AACE-script zijn de volgende parameters voor ieder van de vier spiergroepen (m. diaphragma, m. intercostalis, m. sternocleidomastoïdeus en m. trapezius) op elk van de meetmomenten (t_b (baseline), t_1 , t_3 en t_6) bepaald. Zie figuur 12 voor een visualisatie van de beschreven parameters.

- *Peak Height (H)*: Het gemiddelde hoogteverschil tussen het minimum en maximum van het signaal (in μV). Dit geeft de som van de actiepotentialen weer.
- *Peak Width (W)*: Het gemiddelde tijdsverschil tussen twee minima in het signaal (in seconde), geeft de duur van een ademhaling weer. Vanuit de *Peak Width* kon de ademfrequentie (respiratory rate, RR) bepaald worden via de formule: $RR = \frac{60}{W}$.
- *Area Under the Curve (AUC)*: Het gemiddelde oppervlakte van het EMG-sigitaal dat wordt ingesloten door het EMG-sigitaal (blauw) en het gemiddelde EMG-sigitaal (groen). De AUC geeft de hoeveelheid EMG-activiteit binnen één adem teug weer (in $\mu V s$).
- *Toniciteit (Ton)*: De tonische activiteit van de spier in rust, wordt berekend als de gemiddelde spieractiviteit van de minima (in μV).



Figuur 12: Een visualisatie van de beschreven parameters. Hierbij is het belangrijk om op te merken dat de uiteindelijk berekende parameters een gemiddelde zijn van het signaal over het geselecteerde tijdsinterval.

4.2.2 Dataverwerking

Om de invloed van interobserver variatie te minimaliseren, is de data door alle onderzoekers onafhankelijk geanalyseerd in MATLAB. De uitkomsten van de analyse werden vervolgens gemiddeld en geëxporteerd naar Excel (Microsoft Office 2019).

Naast de parameters genoemd in sectie 4.2.1, zijn in Excel nog drie andere uitkomstmaten berekend. Met behulp van deze parameters is gekeken of er verschillen bestaan in het verloop van de spieractiviteit tijdens en na inspanning tussen kinderen met en zonder DA.

- *Difference (Δ)*: Het verschil tussen de uitkomsten van de opeenvolgende meetmomenten zijn berekend met de formule $\Delta = \text{nieuw} - \text{oud}$.
- *Percentage (perc)*: De procentuele toe- of afname tussen de opeenvolgende meetmomenten is berekend via de formule $\text{perc} = \left(\frac{\text{nieuw}}{\text{oud}} - 1 \right) \times 100$.
- *Standaardisatie*: Met de standaardisatie zijn de uitkomsten van het AACE-script geschaald en worden deze procentueel met elkaar vergeleken voor een goede vergelijking tussen dataset A en B. Standaardisatie gaat via de formule $\text{standaardisatie} = \frac{((\frac{t_1}{t_b} - 1) \times 100) - \mu}{\sigma}$, waarna de procentuele toe- en afname wordt bepaald aan de hand van de formule, zoals hierboven beschreven. In de formule is μ het gemiddelde en σ de standaarddeviatie.

4.3 Statistische analyse

Alle statistische analyses zijn uitgevoerd in SPSS (IBM SPSS statistics 25). Door de geringe populatiegrootte kon een normaalverdeling niet worden verondersteld. Om alle parameters met elkaar te vergelijken, werd daarom gekozen voor het gebruik van een non-parametrische toets: de Mann-Whitney U test. Deze verdelingsvrije statistische toets vergelijkt twee onafhankelijke groepen met elkaar volgens de nul-hypothese die stelt dat de groepen overeenkomstige uitkomsten hebben. De Mann-Whitney U test sorteert de data volgens een rangorde en vergelijkt op die wijze non-parametrisch wat de mate van overeenkomst is tussen de twee ongepaarde onderzoekspopulaties. De α -waarde is vastgesteld op 5%. [43]

Van de parameters die significant verschillen tussen gezonde kinderen en kinderen met DA zijn met behulp van SPSS receiver operating characteristic (ROC) curves berekend. De ROC curves zetten de sensitiviteit tegen de specificiteit uit. Aan de hand van deze gegevens zijn de optimale afkapwaarden per parameter bepaald.

4.4 Interviews met specialisten: Opvattingen over disfunctioneel ademen

Uit de literatuurstudie, beschreven in sectie 2.2, is gebleken dat er geen eenduidige consensus bestaat over de aandoening DA[7]. Voordat diagnostiek van DA mogelijk is, is het van belang om een duidelijk overzicht te creëren van DA in de kliniek. Om in kaart te brengen welke verschillende opvattingen er bestaan over DA is contact opgenomen met specialisten uit dit vakgebied. Er zijn interviews afgenomen met kinderartsen B. Thio (Medisch Spectrum Twente (MST)) en M. Ottink (MST), longartsen M. Eijsvogel (MST), P. van der Valk (MST) en M. Möllers (Gelre Ziekenhuizen Apeldoorn), sportarts J. Driessen (Orthopedisch Centrum Oost-Nederland (OCON)) en kinderfysiotherapeuten A. Schoot (MST), L. van der Giessen (Erasmus Medisch Centrum) en C. Mesman-Ruigrok (Hagaziekenhuis). De gesprekken zijn gevoerd aan de hand van een, door de onderzoekers opgestelde, vragenlijst die weergegeven is in bijlage D. De verkregen informatie is verwerkt om een vergelijking te maken tussen de klinische en literaire opvatting.

4.5 Substudies

Naast de metingen bij kinderen met en zonder DA zijn ook metingen uitgevoerd op gezonde volwassen proefpersonen (n=4). Deze substudies zijn uitgevoerd om antwoord te vinden op de onderzoeksvraag:

Kunnen EMG-metingen van de accessoire ademhalingsspieren, de m. rectus abdominis en de m. erector spinae (ter hoogte van T5 en T9), van toegevoegde waarde zijn voor het objectief diagnosticeren van DA?

De volwassen proefpersonen hebben een inspanningstest uitgevoerd volgens het aangepaste ECT-protocol, zoals beschreven in sectie 4.1.2. Deze metingen zijn vergeleken met de metingen van de gezonde kinderen, om een beeld te krijgen van de mogelijke verschillen in spieractiviteit tussen volwassenen en kinderen. Daarnaast zijn ook op twee volwassen proefpersonen provocatiemetingen uitgevoerd, die vergeleken zijn met de ademhalingspieractiviteit van kinderen met DA. De provocaties simuleren de verschillende categorieën van DA, zoals beschreven in sectie 2.2.4. Zowel de inspanningstest als de provocatie-metingen zijn herhaald, waarbij de m. rectus abdominis en de m. erector spinae (ter hoogte van T5 en T9) zijn gemeten. De uitwerking van de methode, resultaten, discussie en conclusie van deze substudies staat beschreven in bijlage E.1.

5 Resultaten

5.1 Populatie karakteristieken

Uit de onderzoekspopulatie van 49 patiënten, geïncludeerd in het AACE-onderzoek, werd bij zes patiënten de diagnose DA vastgesteld. De populatiekarakteristieken van deze zes patiënten zijn weergegeven in tabel 2.

Patiënt	Leeftijd (jaren)	Geslacht	Lengte (cm)	Gewicht (kg)
1	9,8	vrouw	152	36
2	12,9	man	175	48
3	9,2	vrouw	145	35
4	9,6	vrouw	156	44
5	15,3	vrouw	166	74
6	17,0	vrouw	178	59
Mean (SD)	12,3 (3,30)	-	162,0 (13,2)	49,3 (14,9)

Tabel 2: *Populatiekarakteristieken dataset A. De zes patiënten zijn geëxtraheerd uit een dataset van 49 patiënten, die deel hebben genomen aan het AACE-onderzoek.*

Dataset B bevat zes kinderen zonder DA. De karakteristieken van de onderzoekspopulatie van dataset B zijn te vinden in tabel 3.

Proefpersoon	Leeftijd (jaren)	Geslacht	Lengte (cm)	Gewicht (kg)
7	9	vrouw	130	26
8	10,3	vrouw	138	33
9	11,3	vrouw	148	38
10	11,3	vrouw	141	36
11	10,8	vrouw	147	44
12	11,1	vrouw	146	39
Mean (SD)	10,633 (0,885)	-	141,7 (6,89)	35,7 (6,05)

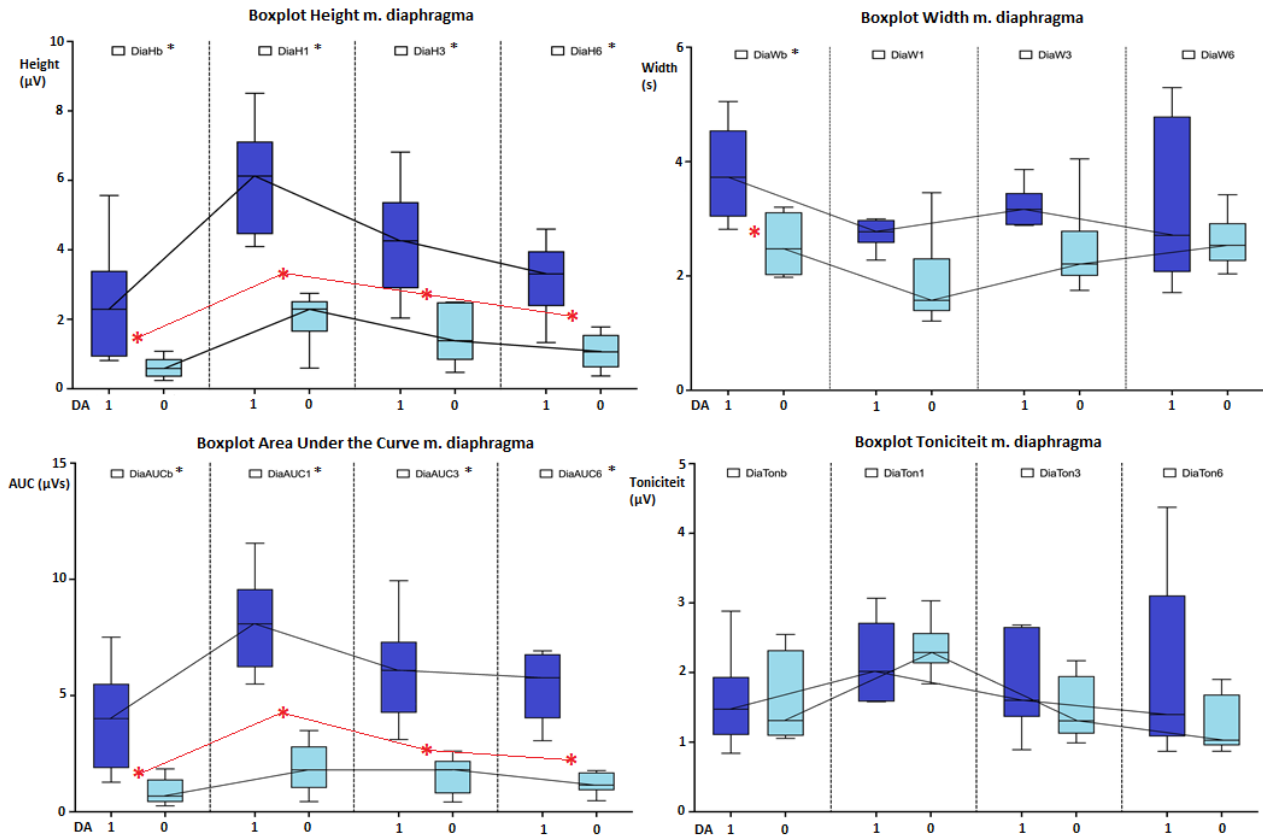
Tabel 3: *Populatiekarakteristieken dataset B. Zes kinderen in de leeftijd van 9-11 jaar zijn geïncludeerd in dataset B. Alle proefpersonen zijn verworven uit de damesselectie van een turnvereniging.*

De onderzoeksgroepen komen statistisch overeen in leeftijd en gewicht. Wel is de lengte van de kinderen met DA significant hoger dan die van de kinderen zonder DA met een verschil tussen medianen ($\Delta\bar{M}$) van 20,3 cm en een significantie (p) van 0,02.

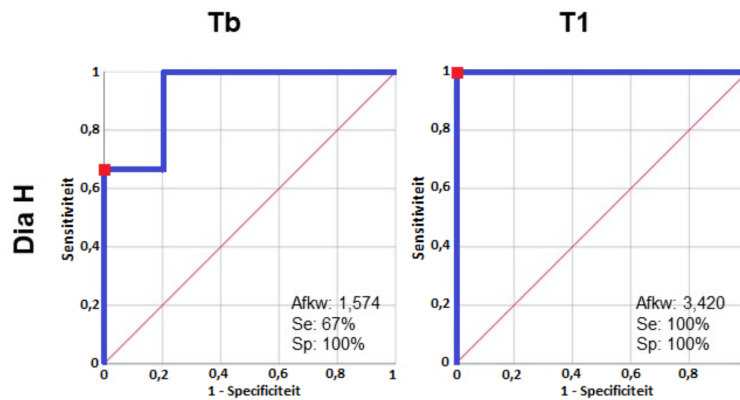
5.2 Uitkomsten m. diaphragma

Uit de Mann-Whitney U test van de m. diaphragma blijkt dat er significante verschillen bestaan voor meerdere uitkomstmaten. Op elk van de vier meetmomenten is er een significant verschil tussen de *Height* en de *AUC* van de EMG-data van de kinderen met DA ten opzichte van de kinderen zonder DA. De waarden van de eerst genoemde groep liggen voor deze parameters significant hoger. Ook de *Width* van de baseline-meting is significant verhoogd voor kinderen met DA. Een uitgebreid overzicht van de verdeling van de parameters voor de m. diaphragma is te vinden in de boxplot in figuur 13, waarbij de significant verschillende parameters zijn aangegeven met een zwarte *. Er is gekozen om alle datapunten mee te nemen in de boxplot, omdat de populatiegrootte ($n=12$) te klein is om te spreken van uitschieters. Een overzicht van de parameters die volgens de Mann-Whitney U test significant verschillen tussen de twee onderzoeksgroepen en de daartoe behorende mediaan, Interquartile Range (IQR), $\Delta\bar{M}$ en de p -waarde zijn te vinden in tabel 4 in bijlage F.1.

De ROC curves van de parameters van de m. diaphragma zijn bepaald, waarvan die van de *Height* van de baseline meting en één minuut na inspanning zijn weergegeven in figuur 14. De overige ROC curves voor de parameters *Height* en *AUC* zijn weergegeven in figuur 30 in bijlage F.1. Voor de significante parameters is eveneens de afkapwaarde genoemd. Een overzicht van alle afkapwaarden van de significant verschillende parameters met de bijbehorende sensitiviteit en specificiteit is weergegeven in tabel 5 in bijlage F.1.



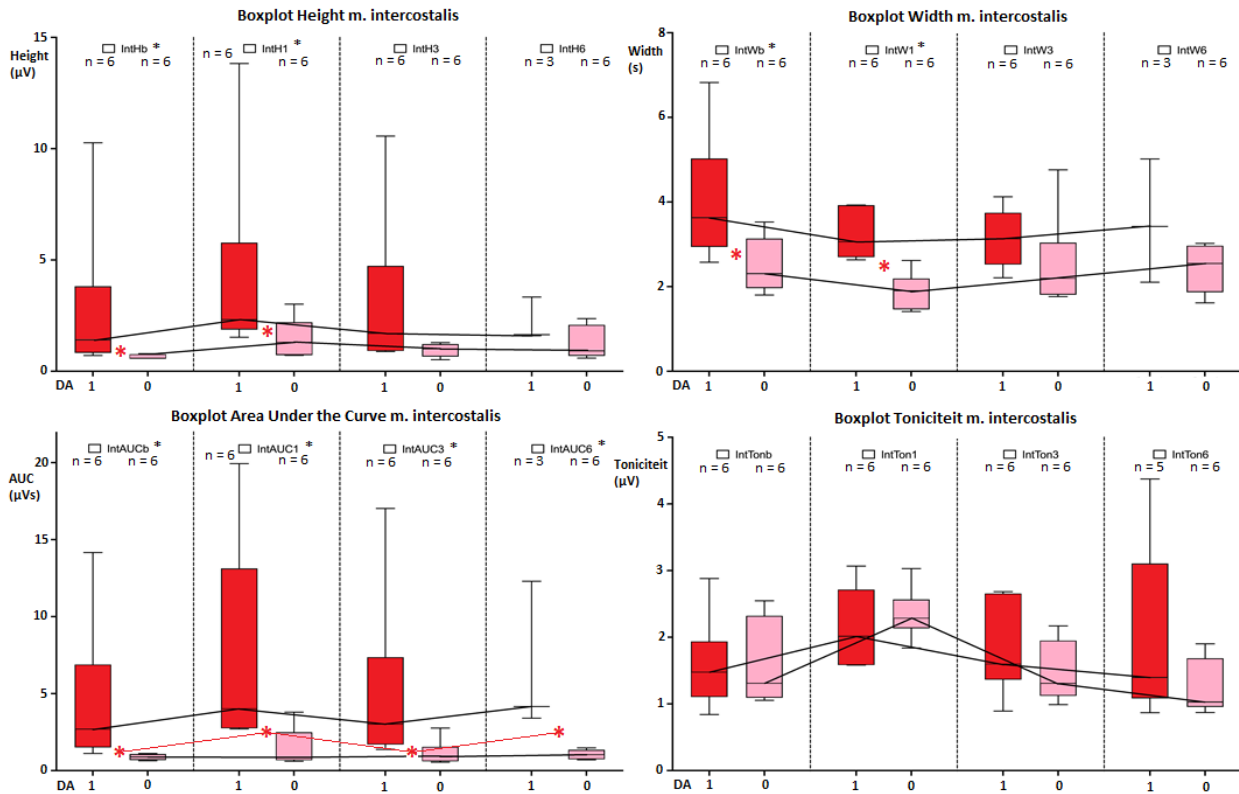
Figuur 13: Boxplot van de EMG-data per parameter voor de m. diaphragma voor dataset A ($DA = 1$) en dataset B ($DA = 0$). De significant verschillende parameters zijn gemarkeerd met een zwarte *. De zwarte doorgetrokken streep toont het verloop van de medianen van de dataset over de verschillende parameters. In de boxplot zijn alle data meegenomen, omdat er vanwege de kleine populatiegrootte niet gesproken kan worden van uitschieters. De afkapwaarden zijn weergegeven met een *.



Figuur 14: De ROC curves van de Height op de baseline en één minuut na inspanning van de m. diaphragma. In blauw is het verloop van de curve weergegeven. De afkapwaarden zijn bepaald en weergegeven in combinatie met de sensitiviteit en specificiteit. Het afkappunt is met een rood vierkant weergegeven.

5.3 Uitkomsten m. intercostalis

Uit de statistische analyse blijkt dat ook voor de m. intercostalis op elk van de meetmomenten kinderen met DA een significant hogere *AUC* van de EMG-data hebben ten opzichte van kinderen zonder DA. Daarnaast is bij de baseline meting en één minuut na inspanning de *Height* en de *Width* significant hoger voor dataset A. Net zoals bij de m. diaphragma zijn er geen duidelijke verschillen in de *Toniciteit*. De verdeling van de m. intercostalis is weergegeven in de boxplot in figuur 15, waarbij de significant verschillende parameters zijn aangeduid met een zwarte *. Een overzicht van de uitkomsten, waaronder de mediaan, IQR, $\Delta\bar{M}$ en *p*-waarde van de significant verschillende parameters zijn terug te vinden in tabel 6 in bijlage F.2.

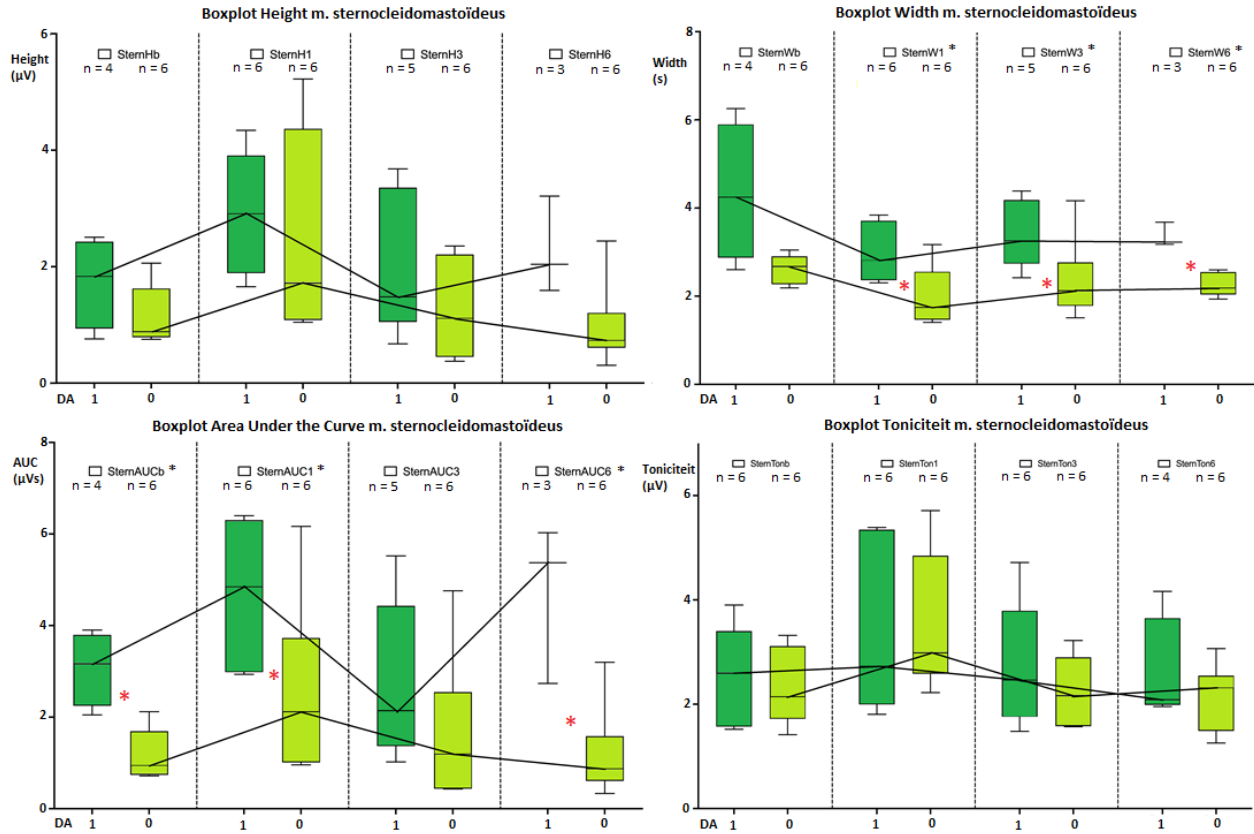


Figuur 15: Boxplot van de EMG data per parameter voor de m. intercostalis voor dataset A ($DA = 1$) en dataset B ($DA = 0$). De significant verschillende parameters zijn gemarkeerd met een *. De doorgetrokken streep toont het verloop van de mediaan van de dataset over de verschillende parameters. De afkapwaarden zijn weergegeven met een *.

De ROC curves van de uitkomstmaten van de *Height* en *AUC* zijn te vinden in figuur 31 in bijlage F.2. Uit de ROC curves zijn de afkapwaarden bepaald voor de significant verschillende parameters. Een overzicht van alle berekende afkapwaarden is eveneens weergegeven in tabel 7 in bijlage F.2.

5.4 Uitkomsten m. sternocleidomastoïdeus

De verdeling van de parameters voor de m. sternocleidomastoïdeus zijn te vinden in figuur 16, waarbij de significant verschillende parameters zijn aangeduid met een *. Uit de analyse van de meting van deze spier volgt dat de *Width* op één, drie en zes minuten na inspanning significant verhoogd is bij kinderen met DA ten opzichte van kinderen zonder DA. Daarnaast geven de uitkomsten van de *AUC* op de baseline, één en zes minuten na inspanning een significante verhoogde waarde voor kinderen met DA. Een overzicht van de verdeling van de parameters die volgens de Mann-Whitney U test significant verschillen tussen de twee onderzoeksgroepen zijn te vinden in tabel 8 in bijlage F.3.

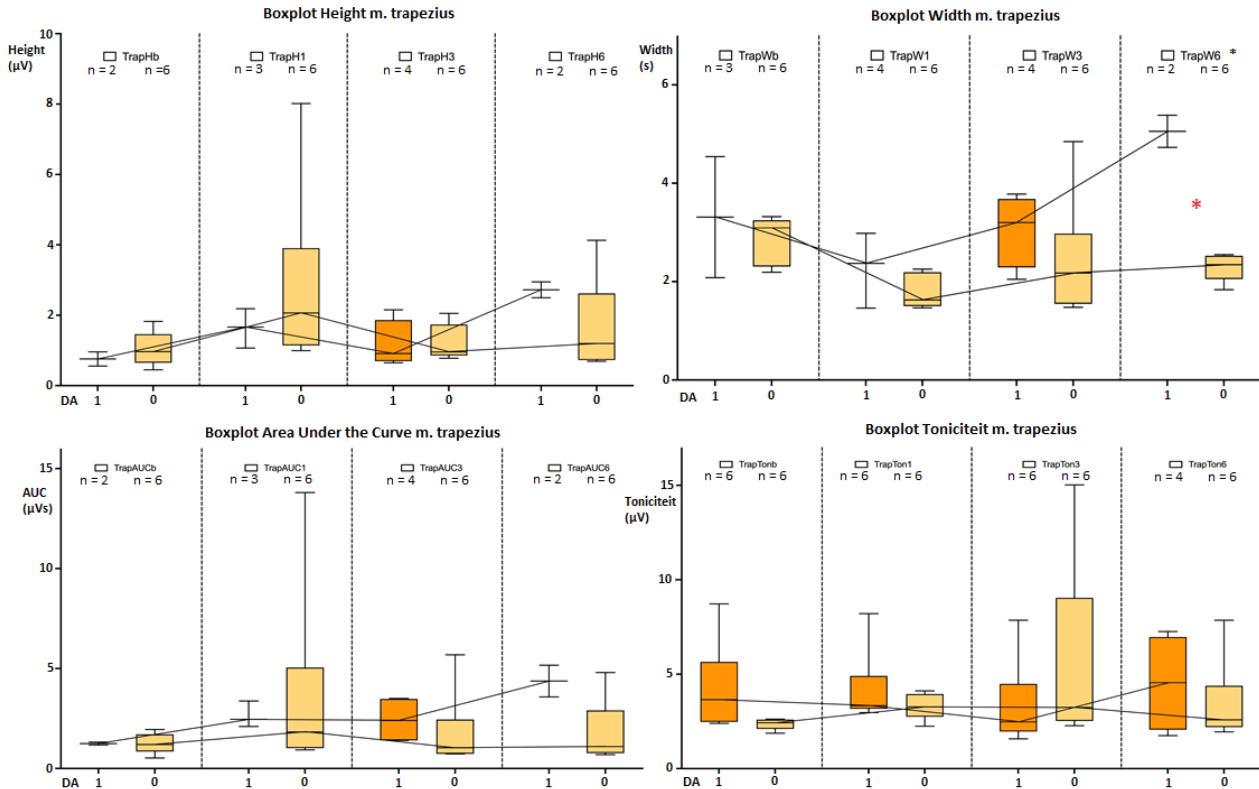


Figuur 16: Boxplot van de EMG data per parameter voor de m. sternocleidomastoïdeus voor dataset A ($DA = 1$) en dataset B ($DA = 0$). De significant verschillende parameters zijn gemarkeerd met een *. De doorgetrokken streep toont het verloop van de mediaan van de dataset over de verschillende parameters. De afkapwaarden is weergegeven met een *.

De ROC curves van de *Height* en *AUC* van de m. sternocleidomastoïdeus zijn te vinden in figuur 32 in bijlage F.3. Voor de significant verschillende parameters zijn wederom de afkapwaarden bepaald en weergegeven in het figuur. Een overzicht van de afkapwaarden van de significant verschillende parameters is ook weergegeven in tabel 9 in bijlage F.3.

5.5 Uitkomsten m. trapezius

Bij de m. trapezius is alleen de *Width* van de EMG-data op zes minuten na inspanning significant verhoogd bij kinderen met DA ten opzichte van kinderen zonder DA. De verdeling van alle parameters voor de m. trapezius is in de boxplot weergegeven in figuur 17. In tabel 10 in bijlage F.4 zijn verdere uitkomstwaarden weergegeven van de significant verschillende parameter. Vanwege het feit dat geen van de parameters van de *Height* en *AUC* significante verschillen vertoonden, zijn de ROC curves van de m. trapezius niet meegenomen in de resultaten.



Figuur 17: Boxplot van de EMG data per parameter voor de m. trapezius voor dataset A ($DA = 1$) en dataset B ($DA = 0$). De significant verschillende parameter is gemarkeerd met een *. De doorgetrokken streep toont het verloop van de mediaan van de dataset over de verschillende parameters. De afkapwaarde van de significante parameter zijn weergegeven met een *.

5.6 Overige parameters

Zoals beschreven in sectie 4.2.2 is er een statistische analyse uitgevoerd om een vergelijking te maken tussen de verschillen in spieractiviteit op verschillende meetmomenten tussen kinderen met en zonder DA. Hiermee is gekeken of er significante verschillen bestaan in het verloop van de uitkomstmaten over de verschillende meetmomenten.

5.6.1 Difference

Uit de Mann-Whitney U test van de *Difference* volgen significante verschillen bij de m. diaphragma en de m. intercostalis. De *Height* van de EMG-data van de m. diaphragma één minuut na inspanning minus de waarde op baseline is significant verhoogd bij kinderen met DA ten opzichte van de kinderen zonder DA ($\Delta\bar{M} = 2,08 \mu V$, $p = 0,03$). Daarnaast is er voor de m. diaphragma ook een verhoogd EMG-signaal voor kinderen met DA van de *Height* op drie minus één minuut na inspanning ($\Delta\bar{M} = 3,24$, $p = 0,01$), de *AUC* op één minuut na inspanning minus baseline ($\Delta\bar{M} = 3,57$, $p = 0,02$) en de *AUC* op drie minus één minuut na inspanning ($\Delta\bar{M} = 1,58$, $p = <0,01$).

Ook bij de m. intercostalis zijn de volgende verschillen tussen de opeenvolgende meetmomenten significant verhoogd bij de kinderen met DA: het verschil tussen de *Height* op drie en zes minuten na inspanning ($\Delta\bar{M} = 1,22$, $p = 0,01$) en het verschil tussen de *AUC* op drie en zes minuten na inspanning ($\Delta\bar{M} = 1,78$, $p = 0,04$).

5.6.2 Percentage

Het procentuele verschil geeft alleen significant verschillende waarden bij kinderen met DA voor de m. trapezius. Hierbij is het procentuele verschil van de *Width* tussen drie en zes minuten na inspanning ($\Delta\bar{M} = 25,8$, $p <$

0,05) verhoogd bij kinderen met DA. Procentueel gezien is de *Toniciteit* op de baseline ten opzichte van één minuut na inspanning ($\Delta\overline{M} = 32,2$, $p < 0,05$) significant verlaagd voor kinderen met DA.

5.6.3 Standaardisatie

Uit de Mann-Whitney U test van de standaardisatie volgt een significant verschil bij de m. diaphragma tussen de *Height* op één en drie minuten na inspanning ($\Delta\overline{M} = 166$, $p = 0,03$). Het gestandaardiseerde verschil tussen die meetmomenten is bij kinderen met DA significant hoger. Bij de m. diaphragma is de gestandaardiseerde *Toniciteit* op één en drie minuten na inspanning ($\Delta\overline{M} = 324$, $p = 0,03$) voor de gezonde kinderen uit dataset B significant verhoogd. Voor de m. intercostalis bestaat een significant verschil tussen de gestandaardiseerde *Height* op één en drie minuten na inspanning ($\Delta\overline{M} = 253$, $p = 0,01$), waarbij de uitkomsten voor kinderen met DA significant hoger liggen.

5.7 Interviews met specialisten: Opvattingen over disfunctioneel ademen

Om een goed overzicht te krijgen van de verschillende meningen van de specialisten, zijn deze samengevat. Details van de resultaten zijn op te vragen bij de onderzoekers.

5.7.1 Definitie

Alle geïnterviewde specialisten verstaan onder DA een ademhaling, die niet functioneel is voor de lichamelijke behoefte. Twee longartsen verstonden onder DA hoofdzakelijk hyperventilatie. Andere specialisten verwierpen dit standpunt en waren van mening dat DA zich klinisch op verschillende manieren kan presenteren en een koepelterm is voor meerdere disfunctionele ademhalingspatronen.

5.7.2 Oorzaken

Over de oorzaak van DA bestaan verschillende meningen onder de specialisten. Er is geen duidelijke consensus over de vraag of de klachten van fysiologische of psychologische aard zijn. Men is het er wel over eens dat er fysiologische en/of psychologische oorzaken ten grondslag aan DA kunnen liggen. Als men spreekt over psychologische oorzaken wordt er met name verwezen naar angst en stress. Bij kinderen kan deze angst bijvoorbeeld worden veroorzaakt door een schrikreactie die ontstaat als ze tijdens inspanning een hogere ademfrequentie en hartslag ondervinden. Stress kan volgens een van de longartsen resulteren in een lichte mate van continue hyperventilatie. Een van de kinderfysiotherapeuten gaf aan dat zij in de kliniek regelmatig ziet dat stress kan leiden tot een verminderde thorax mobiliteit. Opvallend is dat nog één van de longartsen verminderde mobiliteit in de cervicothoracale regio aanwees als oorzaak van DA. Deze longarts had al meerdere malen meegemaakt dat een blokkade bij ruggenwervel T10 leidde tot dyspneu doordat de blokkade zorgde voor suppressie van het parasympatische zenuwstelsel. De longarts gaf aan dat bij deze patiënten manuele therapie resulteerde in onmiddellijke klachtvermindering. Ook worden andere fysiologische oorzaken van DA genoemd, waaronder astma, longembolieën, mechanische obstructie in de larynx (EILO), het doormaken van een virusinfectie, hormonale of groei gerelateerde oorzaken en trauma's waaronder thoraxchirurgie. De specialisten noemen dus een grote verscheidenheid aan mogelijke oorzaken.

5.7.3 Categorieën

Geen van de geïnterviewde specialisten maakt in de kliniek gebruik van de categorieën, die beschreven zijn in sectie 2.2.4. Zij hanteerden of geen onderverdeling of een andere onderverdeling, maar konden zich grotendeels wel in de verdeling in categorieën vinden. Eén van de kinderfysiotherapeuten maakte alleen onderscheid tussen kinderen met en zonder astma en verder maakte een aantal van de specialisten onderscheid in oorzaken op organisch, thoracaal en hoog-thoracaal niveau. Ondanks dat men zich wel kon vinden in de categorisatie, gaven ze aan dat het in de kliniek niet van toegevoegde waarde is. Men geeft in het dossier de klachtomschrijving en de mogelijke oorzaken, maar verbindt hier geen specifieke categorie aan. Het feit dat er geen noodzaak voor een onderverdeling is, komt voort uit het feit dat de richtlijnen momenteel nog geen verschillende behandelplannen geven voor de verschillende vormen van DA en het klinisch dus niet van toegevoegde waarde is.

5.7.4 Symptomen

De specialisten noemen naast de symptomen gevonden in de literatuur ook nog de volgende symptomen: verminderde expiratie tijdens inspanning, opgetrokken schouders, overmatig ademen tijdens het spreken, ademgeluiden, kramp in de handen (main d'accoucheur), strak gevoel rond de mond, hartkloppingen en flauwvallen. Verder stellen twee longartsen dat de disfunctionele ademhaling ook als een op zichzelf staand symptoom gezien kan worden, die afkomstig is van één of meerdere losstaande oorzaken en het daarbij voornamelijk van belang is om de primaire oorzaak op te lossen.

5.7.5 Diagnostiek

De diagnostiek van DA is erop gericht om de eventuele aanwezigheid van bronchoconstrictie uit te kunnen sluiten. De kinderartsen gebruiken als diagnostisch middel vooral de inspanningstest in het OCON. Zij wijzen erop dat in veel ziekenhuizen de metacholine-provocatietesten of inspanningstesten (eventueel met droge lucht) de standaard zijn voor de diagnostiek van astma. Alle drie de longartsen stellen dat observatie en anamnese al aanwijzingen geven voor DA, waarbij twee van de longartsen (en alle kinderfysiotherapeuten) eveneens de NQ hanteren. Eén longarts zegt ook vaak een hyperventilatie-provocatietest te gebruiken bij de diagnostiek van DA bij volwassenen. Deze longarts geeft daarentegen ook aan dat onder DA hoofdzakelijk hyperventilatie verstaan wordt. De sportarts geeft aan bij kinderen de NQ niet te gebruiken, omdat de vragenlijst te subjectief is voor de diagnostiek van DA bij kinderen. De sportarts gebruikt ook de inspanningstest in het OCON als diagnostisch middel om astma uit te sluiten. De drie kinderfysiotherapeuten gebruiken qua diagnostiek allemaal de NQ bij de anamnese. Twee van de fysiotherapeuten maken daarnaast ook gebruik van een ECT. Eén kinderfysiotherapeut meet ook nog de mobiliteit van de thorax door tijdens en na inspanning de thoracale omtrek ter hoogte van de m. diaphragma te meten.

6 Discussie

6.1 Interpretatie van resultaten

6.1.1 Bevindingen

In dit onderzoek is geprobeerd te achterhalen of DA bij kinderen objectief vastgesteld kan worden met behulp van transcutane elektromyografie door het vergelijken van de ademhalingspieractiviteit van kinderen met DA met die van gezonde kinderen. Uit deze vergelijking volgt dat er sprake is van een verhoogde EMG-activiteit van de m. diaphragma en de m. intercostalis op zowel de baseline als één minuut na inspanning bij kinderen met DA. Hieruit kunnen parameters geformuleerd worden die mogelijk bruikbaar zijn voor het objectief diagnosticeren van DA bij kinderen. De *Height* en de *AUC* van de EMG-data laten na statistische analyse significante verschillen zien voor de m. diaphragma en de m. intercostalis op de baseline en één minuut na inspanning. De *Width* en de *Toniciteit* blijken niet bruikbaar te zijn voor dit onderzoekdoel, net zoals de m. trapezius en de m. sternocleidomastoideus. Deze tonen namelijk sterke overeenkomsten tussen de twee groepen.

6.1.2 Validiteit van de parameters

De aanwezige significante verschillen tussen de baseline meting van kinderen met DA en gezonde kinderen kunnen van belangrijke toegevoegde waarde zijn bij de diagnostiek van DA. Echter, als men kijkt naar de ROC curves van de parameters valt op dat voornamelijk de parameters na inspanning de uitkomstmaten zijn, met het grootste onderscheidend vermogen. De *Height* op één minuut na inspanning en de *AUC* op alle meetmomenten na inspanning van de m. diaphragma geven afkapwaarden met een sensitiviteit en specificiteit van 100%. Hetzelfde geldt voor de *AUC* op zes minuten na inspanning van de m. intercostalis. Een combinatie van deze uitkomstmaten lijkt een zeer betrouwbaar resultaat te geven en is daarmee een objectieve uitkomstmaat om kinderen met DA van gezonde kinderen te onderscheiden.

Bij de bepaling van de ROC curves is in dit onderzoek de voorkeur gegeven aan specificiteit. Als men uitgaat van een maximale specificiteit, wordt de nadruk gelegd op het gegeven dat gezonde kinderen niet de diagnose DA krijgen. Als men kiest voor een hoge sensitiviteit, bestaat een kans op overbehandeling van gezonde kinderen. Ook bestaat de kans dat kinderen met astma onnodig worden behandeld met fysiotherapie, omdat de baseline meting van kinderen met DA en kinderen met astma sterke overeenkomsten vertonen[1]. Een hoge specificiteit geeft wel het risico dat patiënten met DA gemist worden in de diagnostiek. DA is een veelvoorkomende comorbiditeit van astma, zoals bevestigd wordt door Connett et al.[44]. Dit bemoeilijkt de separatie van de twee aandoeningen en levert het risico op dat astma patiënten geen medicatie krijgen, waar ze wel afhankelijk van zijn. Echter, de verwachting is dat er een verband zal bestaan tussen de ernst van de DA en de hoogte van het EMG-activiteit. De meerderheid van de patiënten met DA, die door de hoge specificiteit gemist worden, zullen daarom naar verwachting dan ook een minder ernstige vorm van DA hebben. Daarbij komt dat voor een objectieve diagnostische maat zowel een hoge waarde van de specificiteit als sensitiviteit nodig is. Gezien de resultaten van dit onderzoek lijken er meerdere parameters te zijn, die hiervoor in aanmerking komen. Dit duidt erop dat de kans minimaal zal zijn dat kinderen met DA een onjuiste diagnose krijgen.

6.1.3 Populatie karakteristieken

De groepen komen statistisch overeen in leeftijd en gewicht. Opvallend is dat de standaarddeviatie van kinderen met DA groter is dan die van kinderen zonder DA duidend op een grotere homogeniteit van de gezonde kinderen. Er bestaat een significant verschil in lengte ($p = 0,02$) tussen de twee onderzoeksgroepen, omdat turnsters op wedstrijdniveau over het algemeen kleiner zijn dan de leeftijdsgenoten[45]. Naast de lengte kunnen ook de aanwezige, niet significante, verschillen voor leeftijd en gewicht wel invloed hebben op de uitkomsten van dit onderzoek.

Uit onderzoek van Cho et al.[46] blijkt dat de sterkte van het EMG-signaal afhankelijk is van de BMI (Body Mass Index) vanwege de isolatie door vetweefsel. Nordander et al.[47] beweren dat juist de huiddikte, die ook correleert met BMI en vetweefsel, een nog nauwkeurigere maat is om de invloed van lichaamsbouw op het EMG-signaal te bepalen en de verschillen tussen individuen te verklaren. Gezien het feit dat kinderen met DA gemiddeld 13,6 kg zwaarder zijn, kan men aannemen dat de werkelijke spieractiviteit van kinderen met DA nog hoger ligt dan gemeten is, in vergelijking met de gezonde kinderen. In dit onderzoek is de huiddikte niet bepaald en is er daarom voor gekozen niet voor deze factor te corrigeren. Met behulp van EMG met naaldelektroden kan de invloed van deze factoren voorkomen worden, zo kunnen de verschillen in EMG-activiteit tussen de kinderen met en zonder DA nog nauwkeuriger bepaald worden. Echter, het gebruiken van naaldelektroden bij kinderen is te belastend om ethisch te verantwoorden.

Hoewel leeftijd niet veel invloed heeft op het EMG-signaal, speelt het toch een rol. Visser et al.[48] beweren dat

er een lichte afname bestaat van amplitude en frequentie van het EMG-signaal naarmate de leeftijd stijgt. Dit is niet significant, maar mag niet vergeten worden bij het interpreteren van de resultaten. Visser et al. verklaren dit door een toename van actiepotentiaalduur en spiervezelatrofie naarmate de leeftijd stijgt. Er is voor gekozen hier niet voor te corrigeren, omdat de groepen redelijk vergelijkbaar zijn wat betreft leeftijd. Naast leeftijd heeft geslacht ook een minimale invloed op het EMG-signaal. Vrouwen hebben per definitie een hogere amplitude en frequentie van EMG-signaal, om dezelfde gegeven spierspanning te creëren als mannen. Echter, onze resultaten laten het tegenovergestelde zien. Een verklaring hiervoor ontbreekt nog in de literatuur. Dit zou één van de redenen kunnen zijn dat dataset A een grote spreiding in de resultaten heeft. Deze dataset bevat namelijk een jongen bij wie grotere EMG-signalen gemeten zijn. Dit zou ook verklaard kunnen worden doordat de jongen misschien afweek in ernst van DA.

Uit de resultaten blijkt verder dat de uitkomsten van de parameter *Width* van de EMG-data van gezonde kinderen consequent lager ligt ten opzichte van kinderen met DA. De verschillen zijn grotendeels niet significant, maar wel duidelijk aanwezig als men de figuren bestudeert. Vanwege het feit dat de *Width* gecorreleerd is aan de RR, duidt dit erop dat de gezonde proefpersonen een hogere RR hebben zowel in rust als na inspanning. Een mogelijke verklaring komt voort uit het feit dat de kinderen in dataset B gemiddeld 20,3 cm kleiner zijn dan de kinderen uit dataset A. Uit onderzoek van Pavlica et al.[49] blijkt dat lengte inderdaad gecorreleerd is aan vitale longcapaciteit en dus de versnelde ademhaling kan verklaren. Een ander component dat van invloed kan zijn op de verhoogde RR, is de mate van inspanning van de verschillende onderzoeksgroepen gedurende de ECT. De kinderen uit dataset B hebben zich maximaal ingespannen en kwamen met een zeer hoge ademfrequentie van de tumblingbaan af. Voor de kinderen van dataset A kunnen we dit niet vaststellen, aangezien de data is overgenomen uit het onderzoek van P. Keijzer. Tot slot kan er sprake zijn van een verschil in teugvolume, waardoor inspiratie langer duurt bij kinderen met DA. Dit is niet gemeten in dit onderzoek.

Aan de hand van de vergelijking van de twee onderzoeksgroepen kan geconcludeerd worden dat er wel enigszins verschil bestaat tussen populatie karakteristieken van de onderzoeksgroepen. Dit moet in acht genomen worden bij het bestuderen van de resultaten, maar zal geen grote invloed hebben op de uitkomst van het onderzoek, omdat de verschillen niet significant zijn.

Tijdens de baseline-meting van proefpersoon 7 is opgemerkt dat de proefpersoon bewust over de ademhaling aan het nadenken was en hierdoor een zichtbaar abnormale ademhaling had. Deze abnormale ademhaling was afwezig bij de meetmomenten na inspanning. Daarom is er besloten de baseline-meting van proefpersoon 7 uit de dataset te verwijderen, waardoor deze dus niet is meegenomen in de statistische analyse. Hierdoor neigt dit onderzoek naar een intention-to-treat analyse.

6.1.4 m. diaphragma

Verscheidene literaire bronnen, waaronder Barker et al.[3] spreken bij DA van een verhoogde spieractiviteit van de accessoire ademhalingsspieren dat leidt tot een verminderde diafragmatische ademhaling. Echter, uit de resultaten van dit onderzoek volgt dat kinderen met DA juist een verhoogde activiteit van het m. diaphragma hebben ten opzichte van gezonde kinderen. Zowel voor als na de inspanning is de *Height* en de *AUC* van de EMG-data van de m. diaphragma bij kinderen met DA significant verhoogd en is er dus juist sprake van een verhoogde spieractiviteit van de m. diaphragma. Daarnaast beweren Vidotto et al.[4] dat in rustpositie geen onderscheid gemaakt kan worden tussen kinderen met en zonder DA. Het feit dat de baseline meting al een verhoogde activiteit geeft, duidt erop dat de ademhaling niet alleen bij inspanning verstoord raakt, maar ook al in rust beïnvloed is. Mogelijke oorzaken van deze verhoogde spieractiviteit zijn: mobiliteitsbeperkingen van de thorax, een verandering in het TV of hyperinflatie bij patiënten met DA.

Mobiliteitsbeperkingen van de thorax

De verklaring van de beperkte mobiliteit is in lijn met de uitspraken van een longarts en fysiotherapeut, die spraken over verminderde bewegingsvrijheid ter hoogte van de cervicothoracale overgang bij sommige DA patiënten. Deze beperkte mobiliteit wordt door patiënten ervaren als een verhoogde weerstand bij ademhaling en kan leiden tot een belemmering van de expansie van de thorax en daarmee een bemoeilijkte vergroting van het thoracale volume. Bij inspanning ondervindt het lichaam een grotere zuurstof behoefte, waardoor de m. diaphragma meer arbeid moet verrichten om het lichaam van voldoende zuurstof te voorzien. Ook Corrêa et al.[14] en Dixhoorn et al.[21] spreken van de invloed van houding op de benodigde arbeid van de ademhalingsspieren en benoemen dit als mogelijke oorzaak van DA. Yang et al. [50] kwamen in een onderzoek ook tot de conclusie dat thoracale immobiliteit bij volwassenen leidt tot verminderde thoracaal volume en daarmee afwijkende ademhalingspatronen. Echter, dit onderzoek is niet bij kinderen herhaald.

Verandering in het TV

Beck et al.[51] stellen dat de activiteit van de m. diaphragma afhankelijk is van het teugvolume. Er is namelijk

een lineair verband tussen de lengte en spanning op de spiervezels van de m. diaphragma, dus contractie van de m. diaphragma staat in lineair verband met het longvolume. Echter, de lichamelijke zuurstofbehoefte bij patiënten met DA zou niet afwijkend moeten zijn, behalve als er sprake is van een pathologische aansturing van het respiratoire systeem. Hierover wordt in de literatuur van DA niet gesproken en wordt dus niet waarschijnlijk geacht. Het teugvolume is bij dit onderzoek niet bepaald, dus hier kunnen geen uitspraken over gedaan worden.

Hyperinflatie bij patiënten met DA

Tot slot kan de verhoogde spieractiviteit gecorreleerd zijn aan een incomplete expiratie, zoals verscheidene specialisten aangaven als een wijze waarop DA zich in de kliniek vaak manifesteert. De incomplete expiratie leidt tot een dynamische hyperinflatie, zoals Clifton et al.[13] beschrijven. De hyperinflatie leidt ertoe dat de accessoire ademhalingsspieren verkorten en de m. diaphragma niet terugkeert naar de oorspronkelijke positie bij uitademing. Deze verkorte spieren kunnen minder kracht leveren, waardoor het inspireren van een normaal TV meer activiteit vraagt van de ademhalingsspieren. Uit onderzoek van Decramer et al.[52] blijkt dat hyperinflatie inderdaad een verhoogde EMG-activiteit van de m. diaphragma geeft. Daarnaast zorgt hyperinflatie voor een verhoogde dode ruimte, waardoor minder O_2 wordt opgenomen dat resulteert in dyspneu, zoals ook beaamd wordt in onderzoek van Ritz et al.[53]. Als er sprake is van hyperinflatie, zal de patiënt ademen op een verhoogd FRC. Dit duidt erop dat de spieren constant een verhoogde activiteit zouden moeten vertonen, omdat ze niet naar rustpositie terugkeren. Deze verhoogde activiteit moet zichtbaar worden als een verhoogde *Toniciteit* van de spiergroepen. Echter, hier is geen sprake van in dit onderzoek. De *Toniciteit* van de EMG-data van de kinderen met en zonder DA vertonen juist sterke overeenkomsten. Dit zou erop duiden dat er geen sprake is van een verhoogd FRC. Echter, Videtto et al.[4] spreken alleen van een verhoogde tonische activiteit van de abdominale spieren bij hyperinflatie, deze spieren zijn bij de kinderen niet gemeten.

6.1.5 m. intercostalis

In de resultaten is te zien dat de parameters van de *Height* van de EMG-data van de m. intercostalis op de baseline en één minuut na inspanning hoger liggen bij de kinderen met DA dan bij de gezonde kinderen. De m. intercostalis vertoont bij de kinderen met DA dus meer activiteit in rust en op één minuut na inspanning. Hiervoor zijn verschillende mogelijke verklaringen, waaronder emotionele stress en hyperinflatie. Emotionele stress en angst kan volgens Vidotto et al.[4] resulteren in abdominale spierspanning, dat de diafragmatische mobiliteit vermindert. Deze vermindering kan de thoracale ademhaling stimuleren en daarmee een verhoogde activiteit van de m. intercostalis veroorzaken. Barker et al.[3] stellen ook dat de m. diaphragma als gevolg van stress afgeplat en immobiel kan worden. Zoals beschreven in sectie 6.1.4 en bekrachtigd wordt door onderzoek van Demedts et al.[54] blijkt dat hyperinflatie, dat vaak voorkomt bij DA, leidt tot een verminderde functie van de m. diaphragma ondanks de verhoogde arbeid die deze groep levert. Een mogelijke verklaring van de verhoogde activiteit van de m. intercostalis is dat deze spiergroep compenseert voor de verminderde functionaliteit van de m. diaphragma door hyperinflatie. Echter, zoals eerder geconcludeerd vertoont de m. diaphragma bij kinderen met DA juist een verhoogde activiteit. Het is daarbij niet duidelijk of de mate van activiteit ook overeenkomt met de functionaliteit van de m. diaphragma.

In de resultaten is te zien dat de *Width* van de EMG-data op de baseline en één minuut na inspanning bij kinderen met DA hoger is dan bij gezonde kinderen. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de gezonde kinderen met een hogere ademfrequentie ademen. Dit verschil kan ontstaan doordat de gezonde kinderen zich meer ingespannen hebben, mede omdat zij geen belemmering van benauwdheid ervaren. Ook ligt de leeftijd van de kinderen met DA gemiddeld hoger. Fleming et al.[55] stellen dat de ademfrequentie daalt met de leeftijd. Dit kan dus ook verklaren waarom de kinderen met DA gemiddeld een grotere *Width* van de EMG-data hebben dan gezonde kinderen, in rust en één minuut na inspanning.

Voor de parameter *AUC* zijn op de baseline en één, drie en zes minuten na inspanning de uitkomsten van de kinderen met DA significant hoger. Dit is naar verwachting, omdat de *AUC* een combinatie is van de *Height* en *Width*. Het is opvallend dat er een grote spreiding is bij de waarden van de kinderen met DA. Dit is te verklaren door de kleine onderzoekspopulatie of door verschillen in ernst of vorm van DA.

Er zijn geen significante verschillen in de *Toniciteit* van de EMG-data van de m. intercostalis. De *Toniciteit* stijgt naar verwachting bij beide groepen na inspanning, omdat het teugvolume ook toeneemt na inspanning. Dit sluit aan op onderzoek van Muller et al.[56] waaruit blijkt dat een verhoging in teugvolume resulteert in een verhoging van de *Toniciteit* van de m. intercostalis.

6.1.6 m. sternocleidomastoïdeus

Uit de resultaten is gebleken dat de *Width* en de *AUC* van de EMG-data van de m. sternocleidomastoïdeus op één en drie minuten na inspanning significant hoger zijn voor kinderen met DA dan voor gezonde kinderen. Daarnaast is de *AUC* van de EMG-data in rust ook significant hoger bij kinderen met DA. Men kan hieruit

concluderen dat er meer spieractiviteit is in deze spiergroep bij de kinderen met DA. Opmerkelijk is dat de *Width* van de EMG-data alleen na de inspanning een verhoging laat zien ten opzichte van de gezonde kinderen, terwijl de *AUC* ook tijdens rust verhoogd is.

De *Width* is alleen na inspanning significant verhoogd bij kinderen met DA ten opzichte van gezonde kinderen. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de m. sternocleidomastoïdeus slechts een geringe rol speelt bij de ademhaling en er in rust weinig tot geen gebruik wordt gemaakt van deze accessoire ademhalingsspier[57]. Costa et al.[58] observeerden in 1994 al een verhoogde spieractiviteit van de m. sternocleidomastoïdeus tijdens een costale, ofwel thoracale ademhaling. Dit is ook een van de beschreven categorieën van DA. Dit kan dus de verhoogde *AUC* verklaren.

6.1.7 m. trapezius

Uit de resultaten blijkt dat van de m. trapezius alleen de *Width* op zes minuten na inspanning significant hoger is bij kinderen met DA. Er mist veel data van de m. trapezius bij de kinderen met DA. Hierdoor kunnen ook weinig uitspraken gedaan worden over de verschillen in spieractiviteit. Bradley et al.[59] stellen dat bij DA er vaak een dominante thoracale ademhaling aanwezig is, die ontstaat door een overmatig gebruik van nek- en rugspieren, waaronder de m. trapezius. Om deze redenen zou men verwachten dat de activiteit van de m. trapezius bij kinderen met DA hoger is dan bij gezonde kinderen. Echter, uit de resultaten blijkt dat dit niet het geval is.

6.1.8 Overige parameters

De overige parameters zijn bepaald om uitspraken te doen over het verloop van de spieractiviteit in de periode voor en na de inspanning. Uit dit onderzoek blijkt dat de *Difference* tussen de meetmomenten bij kinderen met DA significant hoger zijn ten opzichte van gezonde kinderen. Dit is voornamelijk het geval voor de m. diaphragma en de m. intercostalis. De uitkomsten van de statistische analyse van de *Difference* sluit aan bij de verhoging van de parameter *Height* op elk moment van de meting, waarbij de meting één minuut na inspanning ten opzichte van de baseline het grootste verschil geeft. Uit onderzoek van Keijzer et al.[1] blijkt dat de spieractiviteit van patiënten met DA na inspanning snel stijgt en na inspanning ook weer relatief snel teruggaat naar de baseline in vergelijking met patiënten met astma. Om te achterhalen of dit verloop ook verschillend is met dat van gezonde kinderen is naast de *Difference* ook gekeken naar de procentuele verschillen tussen de meetmomenten en zijn de uitkomsten gestandaardiseerd. Uit deze analyses blijkt dat er vrijwel geen significante verschillen bestaan in het verloop van de spieractiviteit tussen de twee groepen. Hieruit kan geconcludeerd worden dat kinderen met DA een vergelijkbaar verloop van herstel van spieractiviteit hebben na inspanning, omdat de procentuele af- en toename van de spieractiviteit niet significant verschilt. Het procentuele verschil geeft alleen enkele significant verhoogde waardes bij kinderen met DA voor de m. trapezius. De afwijkingen zitten dus voornamelijk in de verhoogde spieractiviteit en niet in het verloop van de spieractiviteit na de inspanning.

6.1.9 Interviews met specialisten: Opvattingen over disfunctioneel ademen

Er is onderzocht wat de verschillende opvattingen over DA zijn onder specialisten en in welke mate deze verschillen met de literatuur. Uit de interviews kan hetzelfde worden geconcludeerd als uit de literatuurstudie is gebleken. Er bestaat geen eenduidige consensus over DA en de specialisten in verschillende vakgebieden hebben uiteenlopende meningen over de aandoening. Alle geïnterviewde specialisten zijn het erover eens dat DA omschreven kan worden als een ademhaling die niet functioneel is voor de behoeften van het lichaam op dat moment. Ze geven daarbij aan dat een onderscheid tussen verschillende categorieën binnen DA niet van klinisch belang is zolang de behandelmethode hetzelfde zijn.

6.2 Relevantie van het onderzoek

Het onderwerp dat onderzocht is met behulp van de beschreven methode is een relatief nieuwe insteek in het vergaren van kennis over DA. In december 2018 werd door Keijzer et al.[1] opgemerkt dat er in de EMG-data van kinderen met DA een afwijkend verloop in de curves te zien was ten opzichte van kinderen met astma. Hieruit werd geconcludeerd dat DA mogelijk te diagnosticeren is met behulp van EMG-metingen van de ademhalingsspieren. In de literatuur zijn geen soortgelijke onderzoeken te vinden die onderzoek doen naar de diagnostiek van DA met behulp van EMG. Barker et al.[3] noemen al wel de potentie van EMG bij de diagnostiek van DA, maar geven aan dat hier nog geen onderzoek naar gedaan is. Dit is het eerste onderzoek dat EMG-data van kinderen met DA heeft vergeleken met gezonde kinderen. Het is veelbelovend dat er, ondanks het feit dat de populatie slechts uit twaalf kinderen bestaat, duidelijke verschillen zijn gevonden tussen de twee groepen.

6.3 Limitaties

In deze sectie worden de limitaties besproken, die de resultaten van dit onderzoek beïnvloed kunnen hebben. De limitaties zijn opgedeeld in limitaties met betrekking tot de studie-opzet, de data-analyse en de interviews met specialisten.

6.3.1 Studie opzet

Het doel van dit onderzoek was om te achterhalen of DA bij kinderen objectief vastgesteld kan worden met behulp van EMG-metingen. Dit onderzoek is een pilotstudie uitgevoerd als substudie van het AACE-onderzoek. De onderzoekspopulatie ($n = 12$) bestond uit zes kinderen met DA en zes gezonde kinderen. Deze kleine populatiegrootte is van invloed op de generaliseerbaarheid van de resultaten. Dit kan ertoe leiden dat de populatie onvoldoende gerepresenteerd wordt, waardoor de betrouwbaarheid van de resultaten in het geding kan komen. De kleine populatiegrootte vergroot daarbij de kans op statistisch toeval.

Van de kinderen met DA is 83% vrouw, dat verklaard kan worden vanwege het feit dat de prevalentie van DA hoger ligt bij meisjes dan bij jongens[6]. Zoals al eerder benoemd is, is het niet bekend of DA zich verschillend manifesteert afhankelijk van geslacht.[60] De gezonde kinderen zijn allemaal vrouwelijk, waardoor de resultaten niet representatief zijn voor de populatie. Wat verder is gebleken uit dit onderzoek, is dat de spieractiviteit van de onderzochte jongen veel hoger lag dan die van de meisjes. De gezonde kinderen zijn voorafgaand aan de meting niet officieel gezond verklaard door een arts. Het is dus niet met volle zekerheid te zeggen dat de kinderen geen DA of andere aandoeningen hebben die de metingen mogelijk hebben beïnvloed. Ter observationele controle is Technisch Geneeskundige P. Keijzer bij de metingen aanwezig geweest en heeft daarbij met zekerheid vastgesteld dat er geen sprake was van op het oog zichtbare DA bij de gezonde proefpersonen.

Het protocol waarmee de data van de kinderen met DA is verkregen, wijkt op verschillende punten af van het protocol waarmee de data van de gezonde kinderen is verkregen. Ten eerste hebben de kinderen met DA zich ingespannen in een koude kamer van 10°C in het OCON in Hengelo. De inspanning van de gezonde kinderen vond plaats in een gymzaal. Ten tweede is de mate van inspanning tussen de kinderen met DA en de gezonde kinderen niet gelijk. In het OCON hebben de kinderen als inspanning zes minuten gerend op een loopband. De gezonde kinderen hebben zich allemaal zes minuten ingespannen op een tumblingbaan. Het EMG-systeem is bij deze groep tijdens inspanning losgekoppeld, waardoor de hartfrequentie niet is bijgehouden. Hierdoor kon er geen vergelijking van inspanningsniveau gemaakt worden. Ten derde turnen alle gezonde kinderen gemiddeld zes uur per week. Van de kinderen met DA is niet bekend hoeveel ze sporten, wel weten we dat dit maximaal drie uur per week is. Het is mogelijk dat de gezonde kinderen meer getraind zijn dan de kinderen met DA en het lichaam dus verschillend reageert op inspanning. Tijdens de metingen op de gezonde kinderen werd alleen het EMG-sigitaal gemeten, terwijl in het OCON naast de EMG-meting ook een spirometrie en een FOT-meting werd geblazen. Het is mogelijk dat de EMG-meting hierdoor beïnvloed is, omdat een dergelijke longfunctietest inspannend kan zijn en leidt tot de afwezigheid van een rustige herstelperiode na inspanning. De gezonde kinderen hebben in de tijd na de inspanning echt kunnen uitrusten en hebben geen andere handelingen meer uitgevoerd.

6.3.2 Data-analyse

Het verwerken van de data is gedaan in het AACE-script van P. Keijzer. Doordat in dit programma de grenzen en pieken van de ademhaling handmatig aangegeven moeten worden, is deze manier van dataverwerking niet volledig objectief. Daarnaast zijn de afkapfrequenties voor de filters aanpasbaar, waardoor deze per persoon verschillend is. Dit leidde tot een onderling verschil wanneer van eenzelfde EMG-meting door meerdere personen de uitkomsten van de parameters werden bepaald, waardoor er eenvoudig interobserver variatie kan ontstaan. Dit geldt ook voor intraobserver variatie. In dit onderzoek is hiervoor gecorrigeerd door het gemiddelde van de uitkomsten van de onderzoekers mee te nemen. De waarden die sterk afwijken van de rest zijn niet meegenomen in het gemiddelde, om zo voor menselijke fouten te corrigeren. Bij de dataset van kinderen met DA heeft P. Keijzer hier niet voor gecorrigeerd, wat een verklaring kan zijn voor de grote spreiding in de data van de kinderen met DA. Tijdens het analyseren van de data is opgevallen dat bij het bepalen van de *AUC* een grotere interobserver variatie aanwezig was dan bij de andere parameters. Dit is te verklaren door het feit dat de *AUC* een combinatie is van de *Height* en de *Width* en daardoor gevoeliger is voor afwijkingen.

6.3.3 Interviews met specialisten: Opvattingen over disfunctioneel ademen

Er zijn voor dit onderzoek negen specialisten geïnterviewd, waarvan de meerderheid werkzaam is in de regio Twente (MST Enschede en OCON Hengelo). Dit kan resulteren in een vertekend beeld, omdat de meningen en richtlijnen in andere ziekenhuizen mogelijk verschillen van de protocollen in het MST en OCON. Er is maar één longarts geïnterviewd die niet werkzaam is in de regio Twente. De kinderfysiotherapeuten waren wel allen werkzaam in andere instellingen, waaronder het Erasmus Medisch Centrum en Haga Ziekenhuis. Veel contacten met specialisten zijn tot stand gekomen door doorverwijzingen van reeds geïnterviewde specialisten, wat kan

leiden tot een vertekening van de resultaten, omdat de kans op overeenkomstige meningen groter is.

6.4 Aanbevelingen

Dit onderzoek is gebaseerd op een kleine populatie ($n = 12$). Vervolgonderzoek dient te worden uitgevoerd op een grotere populatie, waardoor betrouwbaardere uitspraken gedaan kunnen worden. Om onderscheid te kunnen maken tussen kinderen met DA en gezonde kinderen is het relevant om te kijken naar *Height* en *AUC* op één minuut na inspanning van het m. diaphragma. Uit de power analyse blijkt dat in dit onderzoek voldoende patiënten geïnccludeerd zijn om te kunnen vaststellen dat wanneer de spieractiviteit van de m. diaphragma op één minuut na inspanning boven de $3,420 \mu V$ ligt, DA vastgesteld kan worden. Als men bij de baseline meting onderscheid wil maken tussen kinderen met DA en gezonde kinderen, bevelen wij aan een onderzoek te doen met een minimale grootte van de onderzoekspopulatie van $n = 26$. Dit blijkt uit een power analyse met $\alpha = 0,5$ en $\text{power} = 80\%$. Het is van toegevoegde waarde om bij de baseline meting al onderscheid te kunnen maken tussen gezond en DA, dat de diagnostiek van DA kosten effectiever maakt. Voor de m. intercostalis volgt uit de power analyse dat men het statistisch toeval weg kan nemen door de waarden op één minuut na inspanning te bestuderen in een onderzoek met een minimale populatiegrootte van $n = 42$.

Daarnaast is gebleken dat metingen van de spieractiviteit van de m. sternocleidomastoïdeus en de m. trapezius van weinig toegevoegde waarde zijn bij de objectieve diagnostiek van DA met EMG. Uit de substudies is geconcludeerd dat de m. erector spinae (ter hoogte van T5 en T9) interessant is om vervolgonderzoek naar te doen. Vooral de parameters *Height* en *AUC* zijn interessant om uitvoeriger te bestuderen. Aan de hand van de resultaten van dit onderzoek denken wij dat de parameters *Width* en *Toniciteit* geen belangrijke aanvulling zijn.

Tijdens dit onderzoek is het vermoeden ontstaan dat er duidelijke verschillen zijn in de spieractiviteit tussen jongens en meisjes. Echter, in de onderzoekspopulatie is slechts één jongen gemeten en zo kon er geen vergelijking gemaakt worden op basis van geslacht. In vervolgonderzoek met een grotere populatie is het van belang om het verband tussen geslacht en spieractiviteit van de ademhalingsspieren bij DA te onderzoeken. Zo kan onderzocht worden of het noodzakelijk is om bij het formuleren van objectieve parameters voor de diagnostiek van DA met EMG een onderscheid te maken op basis van geslacht.

Tijdens de data-analyse werd duidelijk dat het AACE-script gevoelig is voor inter- en intraobserver variatie. Vervolgonderzoek is nodig om deze variatie te minimaliseren, zodat het AACE-script als een objectieve diagnostische tool gebruikt kan worden door elke clinicus. Het gebruik van het AACE-script moet gebruiksvriendelijker worden, zodat medische professionals er eenvoudig gebruik van kunnen maken. Op dit moment kost het veel tijd om data door het AACE-script heen te halen en te analyseren. Daarnaast zijn de uitkomsten zeer gevoelig voor de bewerkingen die op het signaal worden uitgevoerd. Diagnostiek met behulp van ‘deep learning’ zou hier een uitkomst voor zijn.

In dit onderzoek is de data van de kinderen met DA alleen vergeleken met gezonde kinderen. Het zou van toegevoegde waarde kunnen zijn om deze data ook te vergelijken met kinderen met astma of andere aandoeningen waarbij de ademhalingsspieren betrokken zijn. Wanneer EMG geen onderscheid kan maken tussen astma en DA, blijven andere diagnostische middelen noodzakelijk, waaronder spirometrie of FOT-metingen. Uit onderzoek van Keijzer et al.[1] blijkt dat EMG-metingen een goed onderscheidend vermogen hebben voor DA en astma na inspanning. Daarentegen moet gekeken worden naar de wijze waarop in rust verschil gemaakt kan worden tussen astma en DA, omdat het uit hetzelfde onderzoek blijkt dat de signalen op dit meetmoment sterk op elkaar lijken. Vervolgonderzoek dient uitgevoerd te worden om dit beter in beeld te brengen. Wij bevelen aan om naar het gestandaardiseerde verloop van de spieractiviteit van de m. diaphragma en m. intercostalis te kijken om mogelijk verschil te maken tussen DA en astma naast de afwezigheid van een FEV_1 daling bij kinderen met DA.

Uit de interviews is duidelijk geworden dat niet alleen in de literatuur, maar ook onder specialisten de opvattingen over DA verschillen. Het is van belang dat er een consensus komt over de klinische presentatie van dit ziektebeeld. Vervolgonderzoek zou kunnen focussen op het verder in kaart brengen van de verschillende opvattingen en meningen over DA. Een goede mogelijkheid hiertoe is het opstarten van een werkgroep om de kennis over DA verder samen te brengen. Daarnaast is onderzoek naar de effectiviteit van de behandeling van DA een belangrijk punt, waarbij de focus moet liggen op de optimale behandeling per individueel ademhalingspatroon. Dit duidt ook op het eventuele belang om binnen de kliniek toch categorieën te onderscheiden voor de koepelterm DA. Ook het in contact brengen van specialisten van verschillende werkvelden met uiteenlopende opvattingen kan hier aan bijdragen.

Concluderend zijn de volgende vraagstellingen relevant voor vervolgonderzoek:

1. Wat is de sensitiviteit en specificiteit van de *Height* en *AUC* van de EMG-data van de m. diaphragma en m. intercostalis in een onderzoek met een grotere onderzoekspopulatie?
2. Welke verschillen bestaan er in de spieractiviteit van de m. rectus abdominis en de m. erector spinae tussen kinderen met DA en gezonde kinderen?
3. Welke verschillen bestaan er in de ademhalingspieractiviteit tussen jongens en meisjes en bestaat de noodzaak om bij het formuleren van objectieve parameters onderscheid te maken op basis van geslacht?
4. Op welke wijze kan het EMG-signaal bewerkt worden zodat de inter- en intraobserver variatie geminimaliseerd wordt? Wat is de potentie van deep learning in de diagnostiek van DA met EMG?
4. Is EMG ook bruikbaar voor het onderscheid maken tussen kinderen met DA en kinderen met astma?
5. Wat is de effectiviteit van de huidige behandeling van DA en in welke mate kan een categorisatie van de koepelterm DA hierbij van toegevoegde waarde zijn?

7 Conclusie

Het doel van dit onderzoek is het achterhalen of DA bij kinderen objectief vastgesteld kan worden met EMG. De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat EMG veelbelovend is als objectieve maat voor de diagnostiek van disfunctioneel ademen. In rust is er sprake van een significant verhoogde spieractiviteit van de m. diaphragma ($p = 0,01$) en de m. intercostalis ($p = 0,01$) bij kinderen met DA. Deze verschillen zijn één minuut na inspanning nog groter bij de m. diaphragma ($p < 0,01$). De *Toniciteit* van de EMG-data toont sterke overeenkomsten tussen kinderen met DA en gezonde kinderen. Daarnaast blijken de resultaten van de m. sternocleidomastoïdeus en de m. trapezius niet van toegevoegde waarde te zijn bij de diagnostiek van DA. Daarentegen, uit de substudies is gebleken dat de m. erector spinae wel van toegevoegde waarde kan zijn voor het diagnosticeren van DA. Vervolgonderzoek is nodig om de parameters en afkapwaarden te formuleren, waarmee DA objectief en wellicht al in rust kan worden gediagnosticeerd. Verder is het van belang dat er consensus komt over de koepelterm DA, dat optimale diagnostiek en behandeling mogelijk maakt. Al met al biedt dit onderzoek toekomstperspectieven om DA niet alleen vast te stellen, maar ook aan te tonen.

Referenties

- [1] P. Keijzer, „AACE - Assessment of Asthma in Children using Electromyography”, University of Twente, tech. rap., 2018. adres: <https://essay.utwente.nl/76968/1/AACE%20%2816%29.pdf>.
- [2] M. Abu-Hasan, B. Tannous en M. Weinberger, „Exercise-induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what?”, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, jrg. 94, nr. 3, p. 366–371, 2005. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60989-1.
- [3] N. Barker en M. L. Everard, „Getting to grips with ‘dysfunctional breathing’”, *Paediatric Respiratory Reviews*, jrg. 16, nr. 1, p. 53–61, jan 2015. DOI: 10.1016/J.PRRV.2014.10.001.
- [4] L. S. Vidotto, C. R. F. d. Carvalho, A. Harvey en M. Jones, „Dysfunctional breathing: what do we know?”, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, jrg. 45, nr. 1, feb 2019. DOI: 10.1590/1806-3713/e20170347.
- [5] M. Thomas, R. K. McKinley, E. Freeman, C. Foy en D. Price, „The prevalence of dysfunctional breathing in adults in the community with and without asthma”, *Primary Care Respiratory Journal*, jrg. 14, nr. 2, p. 78–82, apr 2005. DOI: 10.1016/j.pcrj.2004.10.007.
- [6] E. P. de Groot, E. J. Duiverman en P. L. Brand, „Dysfunctional breathing in children with asthma: a rare but relevant comorbidity”, *European Respiratory Journal*, jrg. 41, nr. 5, p. 1068–1073, mei 2013. DOI: 10.1183/09031936.00130212.
- [7] R. Boulding, R. Stacey, R. Niven en S. J. Fowler, „Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification”, *European Respiratory Review*, jrg. 25, p. 287–294, 2016. DOI: 10.1183/16000617.0088-2015.
- [8] M. D. L. Morgan, „Dysfunctional breathing in asthma: is it common, identifiable and correctable?”, *Thorax*, jrg. 57, nr. 2, p. 31–35, okt 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.suppl12.ii31>.
- [9] K. L. Moore, A. F. Dalley en A. M. Agur, „Thorax”, in *Clinically Oriented Anatomy*, 7de ed., Baltimore: Wolters Kluwer, 2014, hfdstk. 1, p. 79–91.
- [10] A. Ratnovsky, D. Elad en P. Halpern, „Mechanics of respiratory muscles”, *Respiratory Physiology & Neurobiology*, jrg. 163, nr. 1-3, p. 82–89, nov 2008. DOI: 10.1016/J.RES.2008.04.019.
- [11] W. F. Boron en E. L. Boulpaep, „The Respiratory System”, in *Medical Physiology*, 4de ed., Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2012, p. 630–651.
- [12] *Respiration Control / Lumen Learning / Boundless Anatomy and Physiology*. adres: <https://courses.lumenlearning.com/boundless-ap/chapter/respiration-control/>.
- [13] T. CliftonSmith en J. Rowley, „Breathing pattern disorders and physiotherapy: inspiration for our profession”, *Physical Therapy Reviews*, jrg. 16, nr. 1, p. 75–86, feb 2011. DOI: 10.1179/1743288X10Y.0000000025.
- [14] E. Corrêa en F. Bérzin, „Temporomandibular disorder and dysfunctional breathing”, *Brazilian Journal of Oral Science*, jrg. 3, nr. 10, p. 498–502, 2004.
- [15] *Disfunctioneel ademen / Longgeneeskunde - Máxima Medisch Centrum*. adres: <https://www.mmc.nl/longgeneeskunde/aandoening-en-behandeling/disfunctioneel-ademen>.
- [16] *Functioneel en disfunctioneel ademen / Van Dixhoorn Centrum*. adres: <http://www.methodevandixhoorn.com/centrum/ademdis.htm>.
- [17] R. J. Hruska, „Influences of dysfunctional respiratory mechanics on orofacial pain.”, *Dental clinics of North America*, jrg. 41, nr. 2, p. 211–27, apr 1997.
- [18] *The Sigh and Meaning of Sighing - Breath Dysregulation: Low CO2*, 2018. adres: <https://www.normalbreathing.com/d/sighing.php>.
- [19] J. van Dixhoorn en H. Duivenvoorden, „Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome”, *Journal of Psychosomatic Research*, jrg. 29, nr. 2, p. 199–206, 1985.
- [20] H. Folgering, *Diagnostiek van het hyperventilatiesyndroom / Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1986. adres: <https://www.ntvg.nl/artikelen/diagnostiek-van-het-hyperventilatiesyndroom/volledig>.
- [21] J. van Dixhoorn en H. Folgering, „The Nijmegen Questionnaire and dysfunctional breathing.”, *ERJ open research*, jrg. 1, nr. 1, mei 2015. DOI: 10.1183/23120541.00001-2015.
- [22] H. Hornsvelt, B. Garssen, M. F. Dop en P. Van Spiegel, „Symptom reporting during voluntary hyperventilation and mental load: implications for diagnosing hyperventilation syndrome”, *Journal of Psychosomatic Research*, jrg. 34, nr. 6, p. 687–697, 1990.

- [23] G. M. Bindels P.J.E Van de Griendt E.J, *NHG-Standaard Astma bij kinderen*, 2014. adres: <https://www.nhg.org/?tmp-no-mobile=1&q=node/1751>.
- [24] *Interpretatie Flow-Volume Curve / Spirometrie*. adres: <https://www.spirometrie.info/nl/interpretatie.html>.
- [25] R. O. Crapo, R. Casaburi, A. L. Coates, P. L. Enright, J. L. Hankinson, C. G. Irvin, N. R. MacIntyre, R. T. McKay, J. S. Wanger, S. D. Anderson, D. W. Cockcroft, J. E. Fish en P. J. Sterk, „Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing—1999”, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, jrg. 161, nr. 1, p. 309–329, jan 2000. DOI: 10.1164/ajrccm.161.1.ats11-99.
- [26] J. C. van Leeuwen, J. M. M. Driessen, F. H. C. de Jongh, S. D. Anderson en B. J. Thio, „Measuring breakthrough exercise-induced bronchoconstriction in young asthmatic children using a jumping castle.”, *The Journal of allergy and clinical immunology*, jrg. 131, nr. 5, p. 1427–9, mei 2013. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.10.014.
- [27] S. Anderson, „Bronchial challenge tests: usefulness, availability and limitations”, *Breathe*, jrg. 8, nr. 1, p. 53–60, 2011. DOI: 10.1183/20734735.003111.
- [28] D. Vilozni, L. Bentur, O. Efrati, A. Barak, A. Szeinberg, D. Shoseyov, Y. Yahav en A. Augarten, „Exercise Challenge Test in 3- to 6-Year-Old Asthmatic Children”, *Chest*, jrg. 132, nr. 2, p. 497–503, aug 2007. DOI: 10.1378/chest.07-0052.
- [29] N. M. Dunn, R. K. Katial en F. C. L. Hoyte, „Vocal cord dysfunction: a review”, *Asthma research and practice*, jrg. 1, p. 9, 2015. DOI: 10.1186/s40733-015-0009-z.
- [30] E. P. De Groot, „Breathing abnormalities in children with breathlessness”, *Paediatric Respiratory Reviews*, jrg. 12, nr. 1, p. 83–87, 2011. DOI: 10.1016/j.prrv.2010.09.003.
- [31] N. B. Enzer, P. A. Walker en N. C. Durham, „Hyperventilation syndrome: A review of 44 cases in childhood”, *The journal of pediatrics*, jrg. 70, nr. 4, 1967. DOI: 10.1016/S0022-3476(67)80035-0.
- [32] B. Niggemann, C. Lehmann, D. Pfeiffer-Kascha en C. Weiss, „Therapeutic options for dysfunctional breathing in children and adolescents”, *Acta Paediatrica*, jrg. 106, nr. 7, p. 1067–1069, jul 2017. DOI: 10.1111/apa.13838.
- [33] N. Barker, K. Ugonna, R. Thevasagayam en J. Kirkby, „Practical guide to the management of dysfunctional breathing”, *Paediatrics and Child Health*, jrg. 28, nr. 3, p. 149–151, mrt 2018. DOI: 10.1016/J.PAED.2018.01.003.
- [34] N. J. Barker, M. Jones, N. E. O’Connell en M. L. Everard, „Breathing exercises for dysfunctional breathing/hyperventilation syndrome in children (Review)”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, nr. 12, dec 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD010376.pub2.
- [35] McGee, *Quia / AP Bio - Muscles*. adres: <https://www.quia.com/jg/1369171list.html>.
- [36] M. O’Brien, L. van Eykern en Precht H.F.R., *Monitoring respiratory activity in infants - a non-intrusive diaphragm EMG technique*. London: Academic press Inc, 1983, p. 131–177, ISBN: 0 12 593402 5.
- [37] *EMG Signals / Biology for biological engineering / academic course*. adres: <http://www.soe.uoguelph.ca/webfiles/mleuniss/Biomechanics/EMG.html>.
- [38] E. J. W. Maarsingh, „The electrical activity of respiratory muscles : an indirect measure to estimate airway reactivity in children with recurrent wheezing”, proefschrift, AMC-UvA, 2005, p. 155, ISBN: 9036722020.
- [39] M. L. Duiverman, A. S. Huberts, L. A. van Eykern, G. Bladder en P. J. Wijkstra, „Respiratory muscle activity and patient–ventilator asynchrony during different settings of noninvasive ventilation in stable hypercapnic COPD: does high inspiratory pressure lead to respiratory muscle unloading?”, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, jrg. Volume 12, p. 243–257, jan 2017. DOI: 10.2147/COPD.S119959.
- [40] B. Lewis, *Amplitude Analysis: Root-mean-square EMG Envelope / Delsys*. adres: <https://www.delsys.com/amplitude-analysis-root-mean-square-emg-envelope/>.
- [41] *Butterworth Filter Design with a Low Pass Butterworth / Electronics Tutorials*. adres: https://www.electronics-tutorials.ws/filter/filter_8.html.
- [42] H. Zumbahlen en i. Analog Devices, „Analog Filters”, in *Linear Circuit Design Handbook*, Elsevier/Newnes Press, 2008, hfdstk. 8, ISBN: 9780750687034.
- [43] N. R. Smalheiser en N. R. Smalheiser, „Nonparametric Tests”, *Data Literacy*, p. 157–167, jan 2017. DOI: 10.1016/B978-0-12-811306-6.00012-9.
- [44] G. J. Connett en M. Thomas, „Dysfunctional Breathing in Children and Adults With Asthma.”, *Frontiers in pediatrics*, jrg. 6, p. 406, 2018. DOI: 10.3389/fped.2018.00406.

- [45] R. M. Malina, A. D. G. Baxter-Jones, N. Armstrong, G. P. Beunen, D. Caine, R. M. Daly, R. D. Lewis, A. D. Rogol en K. Russell, „Role of intensive training in the growth and maturation of artistic gymnasts.”, *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, jrg. 43, nr. 9, p. 783–802, sep 2013. DOI: 10.1007/s40279-013-0058-5.
- [46] S.-H. Cho, S.-H. Kim en S.-Y. Park, „Effect of the body mass index and sexual difference on the muscle activity during trunk exercise: a preliminary study.”, *Journal of exercise rehabilitation*, jrg. 14, nr. 5, p. 778–782, okt 2018. DOI: 10.12965/jer.1836330.165.
- [47] C. Nordander en J. Willner, „Influence of the subcutaneous fat layer, as measured by ultrasound, skinfold calipers and BMI, on the EMG amplitude”, *European Journal of Applied Physiology*, jrg. 89, nr. 6, p. 514–519, aug 2003. DOI: 10.1007/s00421-003-0819-1.
- [48] S. Visser en W. de Rijke, „Influence of Sex and Age on EMG Contraction Pattern”, *European Neurology*, jrg. 12, nr. 4, p. 229–235, 1974. DOI: 10.1159/000114623.
- [49] T. Pavlica, V. Bozic-Krstic en R. Rakic, „Correlation of Vital Lung Capacity with Body Weight, Longitudinal and Circumference Dimensions”, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, jrg. 24, nr. sup1, p. 325–328, jan 2010. DOI: 10.1080/13102818.2010.10817856.
- [50] S.-R. Yang, K. Kim, S.-J. Park en K. Kim, „The effect of thoracic spine mobilization and stabilization exercise on the muscular strength and flexibility of the trunk of chronic low back pain patients.”, *Journal of physical therapy science*, jrg. 27, nr. 12, p. 3851–4, dec 2015. DOI: 10.1589/jpts.27.3851.
- [51] J. Beck, C. Sinderby, L. Lindström en A. Grassino, „Effects of lung volume on diaphragm EMG signal strength during voluntary contractions”, *Journal of Applied Physiology*, jrg. 85, nr. 3, p. 1123–1134, sep 1998. DOI: 10.1152/jappl.1998.85.3.1123.
- [52] M. Decramer, „Effects of hyperinflation on the respiratory muscles.”, *The European respiratory journal*, jrg. 2, nr. 4, p. 299–302, apr 1989.
- [53] T. Ritz, A. E. Meuret, L. Bhaskara en S. Petersen, „Respiratory Muscle Tension as Symptom Generator in Individuals With High Anxiety Sensitivity”, *Psychosomatic Medicine*, jrg. 75, nr. 2, p. 187–195, feb 2013. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31827d1072.
- [54] M. Demedts, „Mechanisms and consequences of hyperinflation.”, *The European respiratory journal*, jrg. 3, nr. 6, p. 617–8, jun 1990.
- [55] S. Fleming, M. Thompson, R. Stevens, C. Heneghan, A. Plüddemann, I. Maconochie, L. Tarassenko en 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”, *The Lancet*, jrg. 377, nr. 9770, p. 1011–1018, mrt 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62226-X.
- [56] N. Muller, A. C. Bryan en N. Zamel, „Tonic inspiratory muscle activity as a cause of hyperinflation in histamine-induced asthma”, *Journal of Applied Physiology*, jrg. 49, nr. 5, p. 869–874, nov 1980. DOI: 10.1152/jappl.1980.49.5.869.
- [57] S. Valenzuela, R. Miralles, H. Santander, R. Bull, R. Cordova, I. Celhay, G. Cavada en M. F. Gutiérrez, „Effects of breathing type on electromyographic activity of respiratory muscles at different body positions”, *The Journal of Craniomandibular & Sleep Practice*, jrg. 35, nr. 2, p. 110–115, mrt 2017. DOI: 10.1080/08869634.2016.1159384.
- [58] D. Costa, M. Vitti, D. de Oliveira Tosello en R. P. Costa, „Participation of the sternocleidomastoid muscle on deep inspiration in man. An electromyographic study.”, *Electromyography and clinical neurophysiology*, jrg. 34, nr. 5, p. 315–20, 1994.
- [59] H. Bradley en J. D. Esformes, „Breathing pattern disorders and functional movement”, *International Journal of Sports Physical Therapy*, jrg. 9, nr. 1, p. 28, 2014.
- [60] F. Bellemare, A. Jeanneret en J. Couture, „Sex Differences in Thoracic Dimensions and Configuration”, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, jrg. 168, nr. 3, p. 305–312, aug 2003. DOI: 10.1164/rccm.200208-8760C.
- [61] A. C. Vinzio Maggio, M. Bonomini Paula, E. Leber Laciari en P. Arini David, „Quantification of Ventricular Repolarization Dispersion Using Digital Processing of the Surface ECG”, in *Advances in Electrocardiograms - Methods and Analysis*, InTech, jan 2012. DOI: 10.5772/23050.
- [62] C. F. Bearer, „How are children different from adults?”, *Environmental Health Perspectives*, jrg. 103, nr. suppl 6, p. 7–12, sep 1995. DOI: 10.1289/ehp.95103s67.

Bijlage A Nijmegen Questionnaire

Naam: _____

Geb.datum: _____

Datum: _____

Hyperventilatie Nijmeegse Vragenlijst

Instructie:

Kruis voor elke vraag aan of u deze klachten nooit, zelden, soms, vaak of zeer vaak hebt of hebt gehad.

		Nooit	Zelden	Soms	Vaak	Heel vaak
1	Pijnlijke steken in de borst					
2	Gespannenheid					
3	Een waas voor de ogen					
4	Duizeligheid					
5	In de war zijn, of het gevoel hebben het normale contact met de omgeving te verliezen					
6	Een snellere of diepere ademhaling					
7	Ademnood					
8	Benauwd voelen in of rond de borst					
9	Opgeblazen gevoel in de buik					
10	Tintelingen in de vingers					
11	Niet voldoende diep kunnen doorademen					
12	Stijfheid van vingers of armen					
13	Stijfheid rond de mond					
14	Koude handen of voeten					
15	Bonzen van het hart					
16	Angstig gevoel					
Subtotalen						
Totaal						

Bijlage B Patiëntbrieven

B.1 Informatiebrief voor de ouders/verzorgers

Titel van het onderzoek: EMG registratie bij gezonde kinderen



Geachte heer/mevrouw,

Wij vragen u en uw kind vriendelijk om mee te doen aan een (medisch) wetenschappelijk onderzoek in de turnhal aan de J.P. Coenstraat te Enschede, getiteld "EMG registratie bij gezonde kinderen". U beslist zelf of u uw kind wilt laten meedoen. Voordat u de beslissing neemt, is het belangrijk om meer te weten over het onderzoek. Lees deze informatiebrief rustig door. Bespreek het met partner, vrienden of familie.

Heeft u na het lezen van de informatie nog vragen? Dan kunt u terecht bij de onderzoeker, die onderaan deze brief vermeld is.

Wij benaderen u omdat de volgende stap in ons onderzoek een meting bij gezonde kinderen betreft. Een van de studenten die mee werkt aan het onderzoek is Hille Torenvlied, turndocente bij de turnvereniging van uw kind. Via haar en de turnvereniging zijn wij aan uw gegevens gekomen. Het onderzoek zal plaatsvinden in de turnhal aan de J.P. Coenstraat te Enschede tijdens de turntraining van uw kind. Er zullen in totaal 6 kinderen meedoen aan het onderzoek.

1. Wat is het doel van het onderzoek?

Binnen het Medisch Spectrum Twente doen wij onderzoek naar spieractiviteit bij ademhaling. Vorig jaar zijn binnen het Medisch Spectrum Twente 50 kinderen gemeten met benauwdheidsklachten. Bij deze kinderen hebben wij gekeken of de mate van benauwdheid in de mate van de activiteit van de ademspieren te zien was. Dit bleek goed te kunnen. De volgende stap voor ons is nu om te kijken of we ook onderscheid kunnen maken tussen gezonde en benauwde kinderen op basis van deze spieractiviteit.

2. Hoe wordt het onderzoek uitgevoerd?

Het onderzoek wordt uitgevoerd met behulp van een draagbaar meetapparaat. Dit apparaat zal voor en na de training gedragen worden en is met kabeltjes verbonden aan opplakbare meetelektroden. Deze plakkers plaatsen wij ter hoogte van het middenrif, op de borstkas en aan voor en achterzijde in de nek. De plakkers blijven de hele training zitten. Deze zitten vast aan de huid, zijn latexvrij en hier zal uw kind dus tijdens de training geen ongemak van hebben. Het gehele onderzoek zal tijdens de turntraining in de turnhal aan de J.P. Coenstraat uitgevoerd worden en zal ook niet langer duren dan de training.

Spieractiviteit meten wij met zogeheten elektromyografie (EMG). Beweging en activiteiten geven een kleine hoeveelheid elektriciteit af. Ook de ademspieren geven wanneer zij bewegen een kleine hoeveelheid elektriciteit af. Deze activiteit kunnen wij meten met ons apparaat.

3. Wat wordt er van u en uw kind verwacht?

Van uw kind wordt verwacht dat het meetapparaat voor en na de training gedragen wordt en om te trainen met de plakkers op de huid. Voor en na de training zal uw kind gevraagd worden om enkele seconden stil te zitten met het apparaat om de metingen uit te voeren. Van u vragen wij om indien u uw kind deel wilt laten nemen aan het onderzoek om het bijgevoegde toestemmingsformulier in te vullen.

4. Wat gebeurt er als u niet wenst deel te nemen aan dit onderzoek?

U beslist zelf of u uw kind mee wilt laten doen aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Als u besluit uw kind niet mee te laten doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft niets te tekenen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt meedoen.

Als u uw kind wel mee laat doen, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen. Ook tijdens het onderzoek. U hoeft geen reden te geven waarom u wilt stoppen. De mogelijkheid om niet mee te doen en tijdens het onderzoek te stoppen is er vanzelfsprekend ook voor uw kind. Ook uw kind hoeft hiervoor geen reden te geven.

5. Wat gebeurt er met uw gegevens?

Voor dit onderzoek worden persoonsgegevens van uw kind gebruikt en bewaard. Het gaat om gegevens zoals: naam, geboortedatum, lengte en gewicht. Het verzamelen, gebruiken en bewaren van deze gegevens is nodig om de vragen die in dit onderzoek worden gesteld te kunnen beantwoorden en de resultaten te kunnen publiceren. Wij vragen voor het gebruik van de gegevens van uw kind uw toestemming.

Vertrouwelijkheid van uw gegevens

Om de privacy van uw kind te beschermen krijgen de gegevens een code. De naam van uw kind en andere gegevens die uw kind direct kunnen identificeren worden daarbij weggelaten. Alleen met de sleutel van de code zijn gegevens tot u te herleiden. De sleutel van de code blijft veilig opgeborgen in het Medisch Spectrum Twente. De gegevens die naar de gebruikt worden bevatten alleen de code, maar niet de naam van uw kind of andere gegevens waarmee uw kind geïdentificeerd zou kunnen worden. Ook in rapporten en publicaties over het onderzoek zijn de gegevens niet tot uw kind te herleiden. Alle gegevens worden opgeslagen met in acht neming van de algemene verordening gegevensbescherming (AVG).

Toegang tot uw gegevens voor controle

Sommige personen kunnen op binnen het Medisch Spectrum Twente toegang krijgen tot alle gegevens van uw kind. Ook tot de gegevens zonder code. Dit is nodig om te kunnen controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar is uitgevoerd. Personen die ter controle inzage krijgen in uw gegevens zijn: bevoegde medewerkers van dit onderzoek (zie bijlage A), de Inspectie voor de Gezondheidszorg en controleurs van de Raad van Bestuur van de instelling waar het onderzoek wordt uitgevoerd nationale en internationale toezichthoudende autoriteiten, bijvoorbeeld, de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd. Zij houden uw gegevens geheim. Wij vragen u voor deze inzage toestemming te geven.

Bewaartermijn gegevens

De gegevens van uw kind moeten 5 jaar worden bewaard binnen het Medisch Spectrum Twente. Hierna worden de gegevens vernietigd.

Intrekken toestemming

U kunt uw toestemming voor gebruik van de persoonsgegevens van uw kind altijd weer intrekken. De onderzoeksgegevens die zijn verzameld tot het moment dat u uw toestemming intrekt worden nog wel gebruikt in het onderzoek.

Meer informatie over uw rechten bij verwerking van gegevens

Voor algemene informatie over uw rechten bij verwerking van uw persoonsgegevens kunt u de website van de Autoriteit Persoonsgegevens raadplegen.

Bij vragen over uw rechten kunt u contact opnemen met de verantwoordelijke voor de verwerking van de persoonsgegevens van uw kind. Voor dit onderzoek is dat: Pascal Keijzer, Technisch Geneeskundige.

Bij vragen of klachten over de verwerking van uw persoonsgegevens raden we u aan eerst contact op te nemen met de onderzoekers. U kunt ook contact opnemen met de Functionaris voor de Gegevensbescherming van het Medisch Spectrum Twente (zie bijlage A) of de Autoriteit Persoonsgegevens.

Registratie van het onderzoek

Informatie over dit onderzoek is ook opgenomen in een overzicht van medisch-wetenschappelijke onderzoeken namelijk het Nederlands trialregister (www.trialregister.nl). Daarin zijn geen gegevens opgenomen die naar u herleidbaar zijn. Na het onderzoek kan de website een samenvatting van de resultaten van dit onderzoek tonen. U vindt dit onderzoek onder het acroniem "AACE".

6. Zijn er extra kosten of krijgt u een vergoeding wanneer u besluit aan dit onderzoek mee te doen?

Er worden geen kosten gemaakt voor het onderzoek. U krijgt geen vergoeding voor deelname aan het onderzoek.

7. Door wie is dit onderzoek goedgekeurd?

Het bestuur van GV. Hercules Hebe Enschede heeft goedkeuring gegeven om dit onderzoek uit te voeren.

8. Wilt u verder nog iets weten?

Wij willen u minstens een week bedenktijd geven om deelname van uw kind aan het onderzoek goed af te kunnen wegen. Als u voor, tijdens of na het onderzoek vragen heeft kunt u altijd contact opnemen met de onderzoekers.

Pascal Keijzer:	053 - 487 2310
Hille Torenvlied:	06 - 39 87 56 49
Jim Bakker:	06 - 51 01 05 31
Esmay Hammink:	06 - 46 37 68 41
Kim van der Tak:	06 - 10 57 03 27

Indien u na zorgvuldige overweging besluit deel te nemen aan dit wetenschappelijk onderzoek, dan vragen we u om samen met de onderzoeker het toestemmingsformulier te ondertekenen en van een datum te voorzien.

Met vriendelijke groet,

Pascal Keijzer, Hille Torenvlied, Jim Bakker, Esmay Hammink, Kim van der Tak

Bijlage

A: contactgegevens

B: Toestemmingsformulier

Bijlage A: contactgegevens voor Medisch Spectrum Twente

Kinderarts:	dr. B.J. Thio	053- 487 2310	b.thio@mst.nl
Technisch geneeskundige:	Pascal Keijzer, MSc	053- 487 2310	p.keijzer@mst.nl

Studenten technische geneeskunde:

Hille Torenvlied	06 - 39 87 56 49	h.j.torenvlied@student.utwente.nl
Jim Bakker	06 - 51 01 05 31	j.p.j.bakker@student.utwente.nl
Esmay Hammink	06 - 46 37 68 41	e.j.hammink@student.utwente.nl
Kim van der Tak	06 - 10 57 03 27	k.vandertak@student.utwente.nl

Klachten:

Pascal Keijzer	053- 487 2310	p.keijzer@mst.nl
----------------	---------------	------------------

Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling: P. van Paridon, privacy@mst.nl

Informatie over hoe persoonsgegevens binnen het Medisch Spectrum Twente worden behandeld vindt u op: <https://www.mst.nl/p/patienten/privacy/>

Voor meer informatie over uw rechten: <https://autoriteitpersoonsgegevens.nl/nl>

Bijlage B: Toestemmingsformulier

EMG registratie bij gezonde kinderen

Versie 2, 21-05-2019

Ik heb de informatiebrief voor deelname aan het onderzoek gelezen. Mijn kind en ik konden aanvullende vragen stellen. Mijn vragen zijn genoeg beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.

Ik weet dat meedoen helemaal vrijwillig is. Ik weet dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen. Daarvoor hoef ik geen reden te geven. Mijn kind weet ook dat deelname vrijwillig, dat hij/zij op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen en hoeft ook geen reden te geven als hij/zij niet (meer) mee wil doen.

Ik weet dat sommige mensen de gegevens van mijn kind kunnen zien. Die mensen staan vermeld in de informatiebrief.

Ik geef toestemming om de gegevens van mijn kind te gebruiken, voor de doelen die in de informatiebrief staan.

Ik geef toestemming om onderzoeksgegevens van mijn kind 5 jaar na afloop van dit onderzoek te bewaren.

Ik wil mijn kind mee laten doen aan dit onderzoek.

Naam kind waarvoor toestemming wordt gegeven:

Naam ouder:

Handtekening:

Datum : __ / __ / __

Naam ouder:

Handtekening:

Datum : __ / __ / __

Ik verklaar hierbij dat ik deze deelnemer volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de deelnemer zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: __ / __ / __

Aanvullende informatie is gegeven door (indien van toepassing):

Naam:

Functie:

Handtekening:

Datum: __ / __ / __ -----

B.2 Informatiebrief voor de kinderen



INFORMATIE OVER DEELNAME AAN EEN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Titel onderzoek: EMG registratie bij gezonde kinderen

Beste [naam kind],

Leuk dat je misschien wilt meedoen aan dit onderzoek. Voordat je echt beslist om mee te doen, is het belangrijk om te weten waar je precies aan mee gaat doen. Lees deze informatiebrief rustig door en praat er over met je ouders of vrienden en familie. Heb je na het lezen van de brief nog vragen? Dan kun je altijd contact opnemen met ons, ons telefoonnummer en e-mail adres staan onderaan deze brief.

Waarom doen we dit onderzoek?

Astma is een veel voorkomende ziekte waar kinderen heel veel last van kunnen hebben. Om dat te voorkomen geeft een dokter soms medicijnen, zoals bijvoorbeeld pufjes. Het is soms voor kinderen, maar ook voor ouders en de dokter moeilijk in te schatten hoe het nu precies gaat met je astma. En ook of kinderen eigenlijk nog wel astma hebben. Hiervoor hebben we een uitgebreide test in het ziekenhuis, maar eigenlijk willen we deze het liefste wat makkelijker maken. Zo kunnen we deze test later misschien ook buiten het ziekenhuis doen.

Wat houdt het onderzoek in?

Vorig jaar hebben wij in het ziekenhuis veel kinderen gezien die wel eens benauwd zijn. Nu willen wij graag een aantal kinderen meten met ons apparaat die gezond zijn. Daar willen we jouw hulp bij vragen. Tijdens de test willen wij graag een meting gaan doen met een nieuw apparaat. Dit apparaat meet jouw spieren die je gebruikt bij het ademen. Hiervoor gebruiken we:

1. Een kastje
Hiernaast zie je het kastje dat wij gebruiken. Dit is het meet apparaat. Het is een klein kastje en deze draag je aan je broek(riem) tijdens het onderzoek.
2. Plakkers
Onder het kastje zie je de plakkers. Dit zijn een soort stickers die we bij jou op je huid plakken. Er zitten speciale knopjes op waar we de kabeltjes die uit het kastje komen aan vast maken.



Wat moet ik verder nog doen?

Voor dit onderzoek vragen we jou om een keer stil te zitten. Daarna mag je 6 minuten lang springen op het springkussen. En daarna vragen we jou om nog een paar keer stil te zitten.

Wat als ik niet (meer) mee wil doen aan dit onderzoek?

Als je niet mee wil doen aan het onderzoek met het kastje hoef je verder niks te doen en dat vindt niemand erg. Ook als je tijdens het onderzoek wil stoppen mag dat en hoef je het alleen maar te zeggen. Je mag tijdens het onderzoek altijd stoppen zonder reden.

Wil je verder nog iets weten?

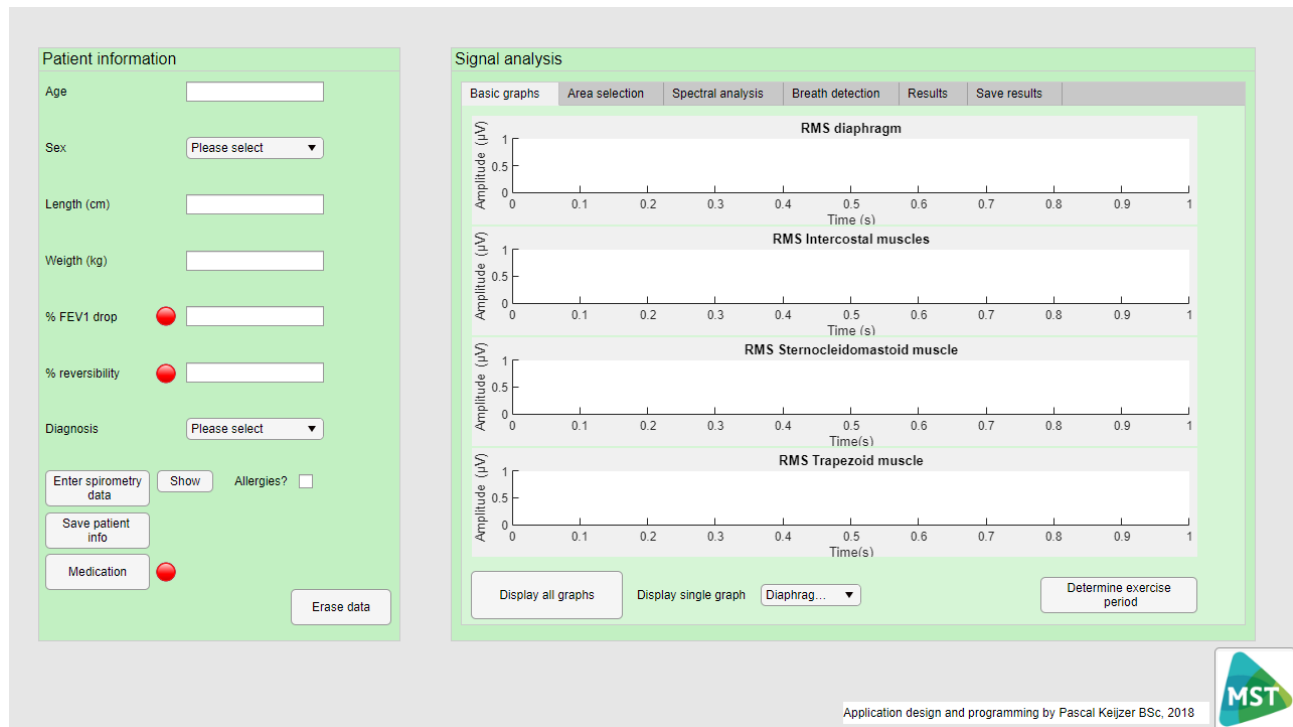
Als je nog vragen hebt over het onderzoek, kunnen jij of je ouders altijd contact opnemen met Pascal Keijzer (Tel 053 - 487 2310, e-mail p.keijzer@mst.nl) of Hille Torenvlied (Tel 06 – 39875649, email h.j.torenvlied@student.utwente.nl).

Groetjes van Pascal, Hille en dr. Thio

Bijlage C Doorloop van het AACE-script

De data van de EMG-metingen wordt onderzocht door middel van het MATLAB AACE-programma. Dit programma analyseert de signalen en geeft uiteindelijk de uitkomstwaarden van de parameters die beschreven zijn in sectie 4.2.1 per gemeten spiergroep. In deze sectie Data-analyse wordt het AACE-script doorlopen aan de hand van een proefmeting uitgevoerd op een gezond volwassen persoon.

De data worden ingeladen in het AACE-script. De interface van het script is te zien in figuur 18.



Figuur 18: De interface van de applicatie ontwikkeld door Pascal Keijzer MSc. als deel van zijn masterthesis, genaamd: *Assessment of asthma in children using electromyography (AACE)*.

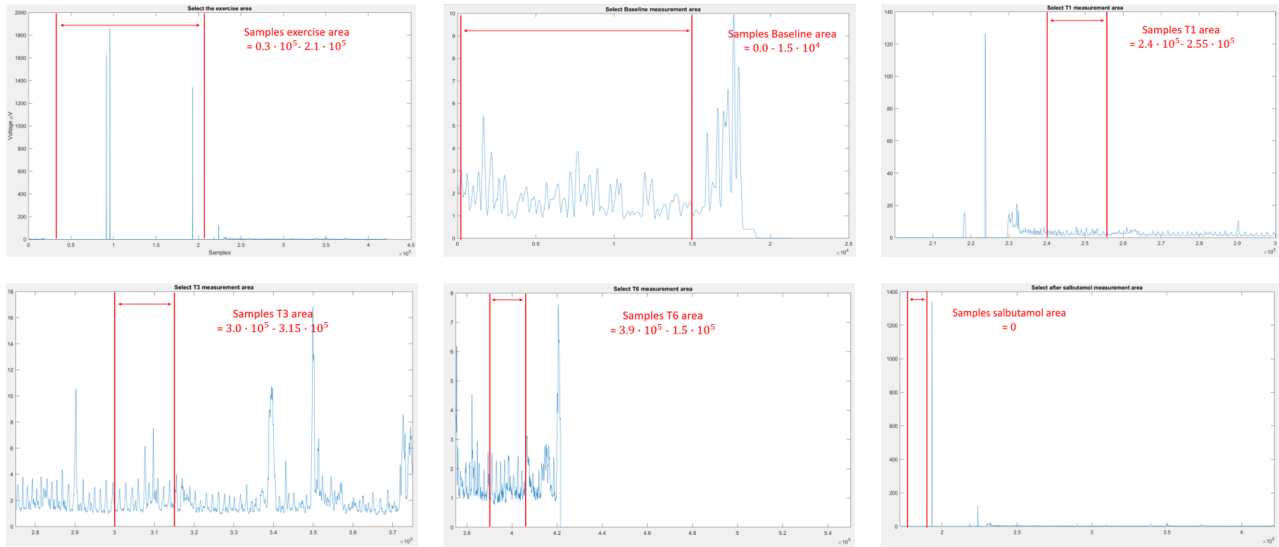
De hoge 'spikes' in het EMG-signaal zijn te verklaren door het los- en aankoppelen van het EMG-apparaat voor en na inspanning. Om de data goed te kunnen interpreteren, is een y-as limiet ingevoerd op 20 μV voor verbeterde visualisatie, zie figuur 19.



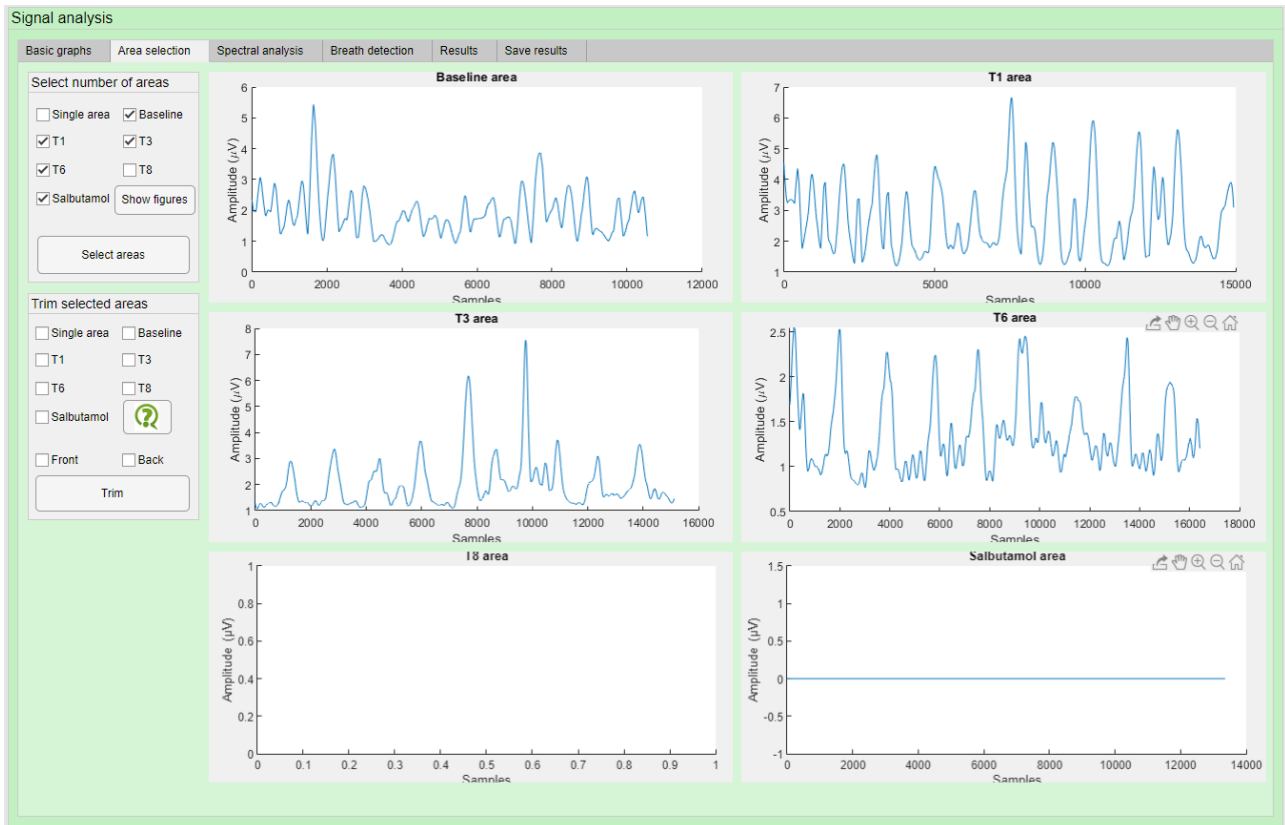
Figuur 19: De interface van het programma met de ingeladen data.

Na het inladen van de data wordt in het programma de *exercise period* aangegeven door de gebruiker. Ook worden de tijdsperioden van t_1 , t_3 en t_6 bepaald, zie figuur 20. De opties *Single area* en t_8 worden niet gebruikt. Het script heeft voor het berekenen van de resultaten wel input van de salbutamol-meting nodig, die alleen bij dataset A is uitgevoerd. Omdat deze meting niet bij de metingen van dataset B uitgevoerd wordt, wordt een ‘nullijn’ geselecteerd.

De sample-frequentie bedraagt 500 Hz. Vanuit de meetmomenten is bepaald welke sample-perioden hiermee correleerden, deze zijn geselecteerd in het programma. Dit is aangegeven in figuur 20. Het resultaat van de area selectie is weergegeven in figuur 21. Mochten de geselecteerde intervallen een verstoring bevatten, kan deze eruit gehaald worden met behulp van *trim selected areas*.



Figuur 20: Het selecteren van de area's.

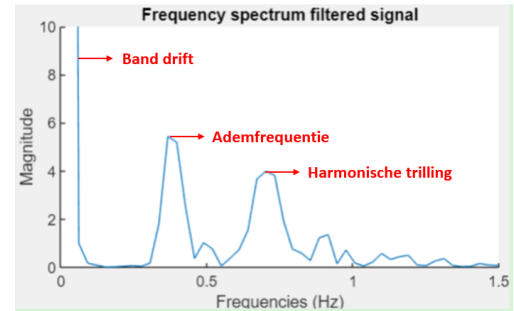


Figuur 21: Resultaat van de area selectie.

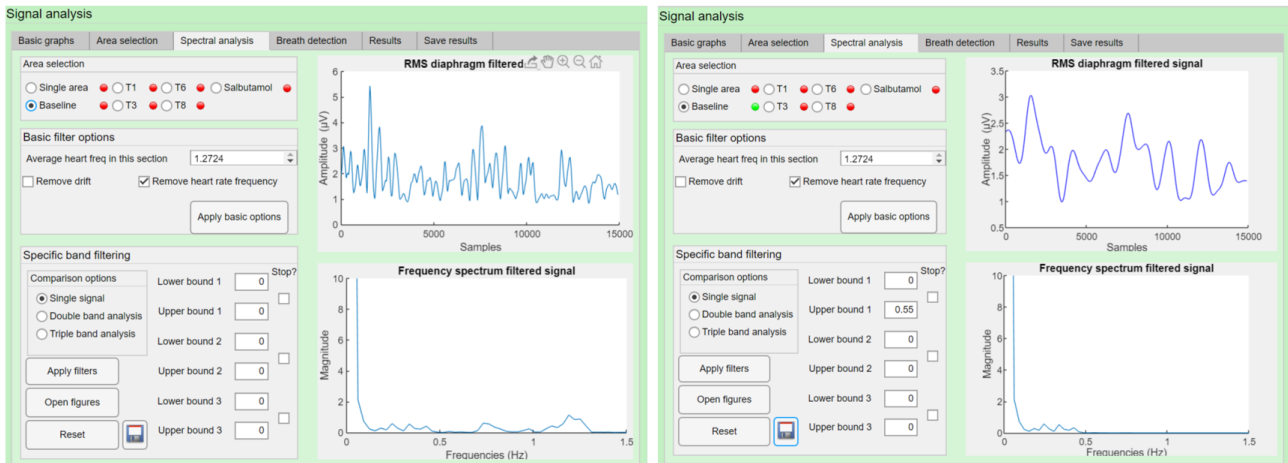
De volgende stap is *Spectral analysis*. De baseline wordt ingeladen en met behulp van het Butterworth filter, zie sectie 2.3.3.1, worden de p- en t-toppen uit het signaal gefilterd, zie sectie 2.3.3.1. In het signaal zijn frequentiepieken van een band-drift, ademhaling en hogere harmonische van de ademhaling te vinden, zie figuur 22.

De band-drift, ook wel *baseline wander*, is de aanwezigheid van een grote magnitude van laag frequent signaal. Het is niet bekend wat de exacte oorzaak is van de band-drift. Componenten van de verschuiving zijn de tonische activiteit van de spieren dat gekarakteriseerd wordt door de willekeurige contractie van spierbundels, lichamelijke beweging, signaal bewerking en filtering. [61]

De aanwezigheid van de hogere harmonische trillingen zouden verklaard kunnen worden door de activiteit van de buikspieren twee maal per ademhaling, maar uit onderzoek van Keijzer et al. [1] blijkt dat dit niet het geval is. Al met al lijken de hogere harmonische trillingen niet fysiologisch verklaarbaar. Dit signaal wordt als ruis beschouwd en weg gefilterd met behulp van een band-stop filter, zie sectie 2.3.3.2. Deze is ingebouwd in *specific band filtering*, zie figuur 23. Na het opslaan wordt het lampje van *baseline* groen. Voor alle meetmomenten wordt dit proces herhaald.

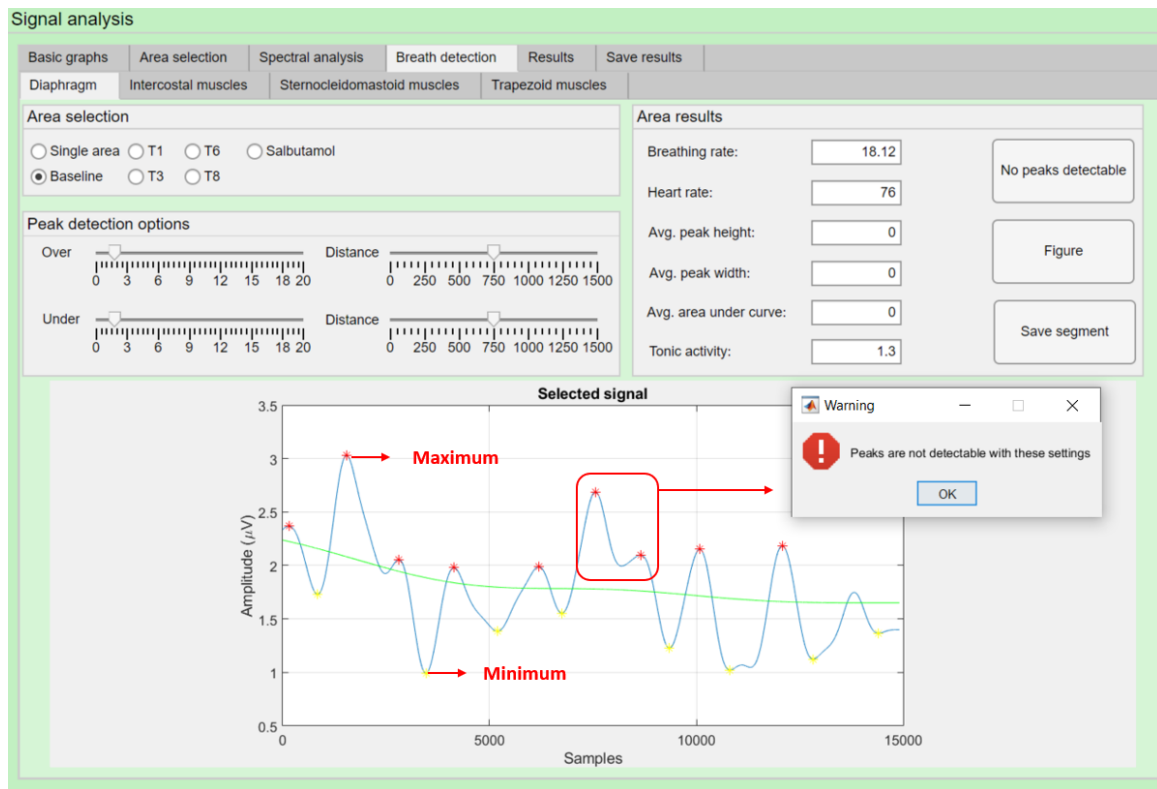


Figuur 22: Het frequentiespectrum van t_3 .



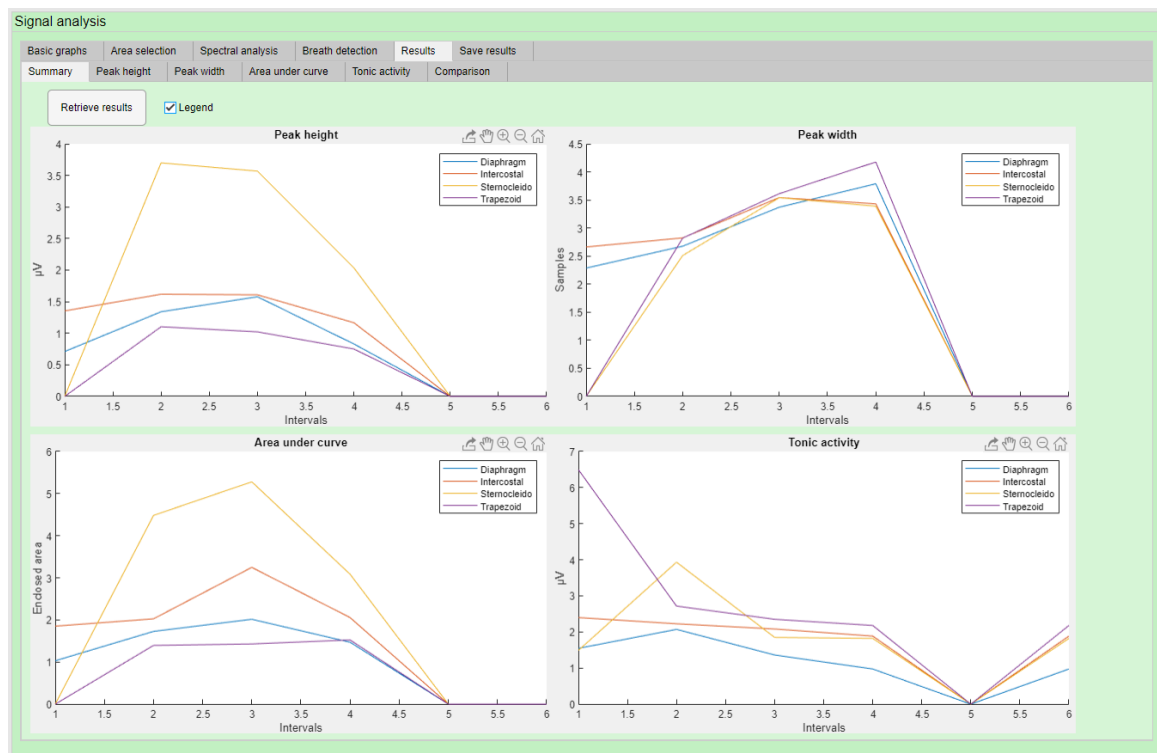
Figuur 23: Spectrale analyse van de baseline.

De laatste stap is de *Breath detection*, waarbij het programma aan de hand van minima en maxima bepaald hoe het ademhalingspatroon tijdens de meting verliep. Dit wordt per meting (baseline, t_1 , t_3 , t_6 en salbutamol) als volgt gedaan. Het programma vergelijkt de minima en maxima met de baseline, zie figuur 24. Als twee maxima achter elkaar komen zonder een detecteerbaar minimum, geeft het programma een foutmelding. Men kan de *peak detection options* aanpassen om dit te verhelpen. Met de opties *Over* en *Under* kunnen de minimale waarden van een piek ten opzichte van de groene baseline aangegeven worden. Met de optie *Distance* kan de minimale afstand tussen twee pieken aangegeven worden. De twee opeenvolgende maxima verhelpt men bijvoorbeeld door de waarde van de optie *Distance* te verhogen. Dit gehele proces moet per spiergroep doorlopen worden, waarbij van belang is een vergelijking te maken met de uitkomsten van de m. diaphragma. Als blijkt dat de pieken hier niet op gelijke momenten vallen, moet er niet voor *Save segment* gekozen worden. Dit signaal is niet door de ademhaling, maar door een externe oorzaak ontstaan. Het resultaat mag niet meegenomen worden in de analyse en door *No peaks detectable* aan te klikken, wordt een nulwaarde meegenomen in de resultaten. Bij salbutamol wordt bij *Breath detection* constant *No peaks detectable* aangeklikt.



Figuur 24: Signal analysis en het detecteren van maxima en minima.

Tot slot wordt in *Results* bij de *Summary* een overzicht gegeven van de resultaten per meting, op de x-as beschreven als (*Intervals*). In figuur 25 is het overzicht weergegeven. Via *Save results* kunnen de resultaten naar Excel geëxporteerd worden.



Figuur 25: Resultaten van de signaalanalyse.

Bijlage D Vragenlijst voor specialisten

Klinisch beeld:

- Wat is volgens u de definitie van disfunctioneel ademen?
- Wat zijn volgens u de mogelijke oorzaken van disfunctioneel ademen bij kinderen?
- Bent u in uw carrière in contact gekomen met kinderen/volwassenen waarbij de diagnose disfunctioneel ademen was gesteld. Zo ja, wat viel u op bij deze patiënten?
- Welke vormen of categorieën onderscheidt u binnen disfunctioneel ademen en waar baseert u die verdeling op?
- In welke mate kunt u zich vinden in de door ons gemaakte categorieën van DA?
- Wat zijn volgens u de meest herkenbare symptomen van disfunctioneel ademen?

Diagnostiek:

- Wat is volgens u de meest gangbare manier om disfunctioneel ademen te diagnosticeren?
- Is het in uw opinie een bijdrage aan de longgeneeskunde om een disfunctionele ademhaling objectief te kunnen diagnosticeren?

Bijlage E Substudies

Naast de metingen bij kinderen met en zonder DA zijn ook metingen uitgevoerd op gezonde volwassen proefpersonen ($n = 4$). Deze substudies zijn uitgevoerd om antwoord te vinden op de volgende vraagstellingen:

Zijn metingen aan de accessoire ademhalingsspieren, de m. rectus abdominis en de m. erector spinae ter hoogte van T5 en T9, van toegevoegde waarde voor het objectief diagnosticeren van DA?

1. In welke mate komt de spieractiviteit van gezonde volwassen proefpersonen en gezonde kinderen overeen?
2. Welke provocaties van de categorieën van DA vertonen overeenkomstige spieractiviteit met kinderen met DA?
3. Geven de accessoire ademhalingsspieren m. rectus abdominis en m. erector spinae (ter hoogte van T5 en T9) een afwijkende spieractiviteit gedurende provocatie door een gezond volwassen proefpersoon in vergelijking met een normale meting na inspanning?

E.1 Methode substudies

Naast het onderzoek naar de verschillen in de spieractiviteit tussen kinderen met DA en gezonde kinderen, zijn drie substudies uitgevoerd op gezonde volwassen proefpersonen (de onderzoekers). Ten eerste is een dataset met de EMG-waarden van volwassen proefpersonen verkregen via metingen volgens het aangepaste ECT-protocol, zoals beschreven in sectie 4.1.2. Ten tweede is er gekeken naar het provoceren van de verschillende categorieën van DA uit sectie 2.2.4. Ten derde is de spieractiviteit na inspanning en bij provocatie van twee andere accessoire ademhalingsspieren bij DA onderzocht, naast de reeds onderzochte m. trapezius en de m. sternocleidomastoïdeus.

E.1.1 Inspanning van gezonde volwassen proefpersonen

De spieractiviteit van gezonde volwassen proefpersonen ($n = 4$) is volgens hetzelfde protocol als dataset B gemeten, met behulp van het EMG Dipha®-systeem. Echter, de inspanning vindt bij deze meting plaats door middel van het springen op een trampoline. De data-analyse en dataverwerking is gelijk aan die van de hoofdstudie. De resultaten zijn vergeleken met de resultaten van de gezonde kinderen (dataset B) door middel van een Mann-Whitney U test in SPSS. Hieruit is bepaald in welke mate de spieractiviteit van een volwassenen overeenkomt met gezonde kinderen.

E.1.2 Provocatie-metingen

De metingen zijn uitgevoerd op gezonde volwassen proefpersonen ($n = 2$). De positie van de EMG-stickers is gelijk aan die van dataset B en de stickers werden verbonden met de EMG Dipha®-systeem. De proefpersonen zijn zes keer gemeten, waarbij ze gedurende 30 seconde zes verschillende categorieën van DA poogden te provoceren. De verschillende categorieën werden op de volgende wijze nagebootst.

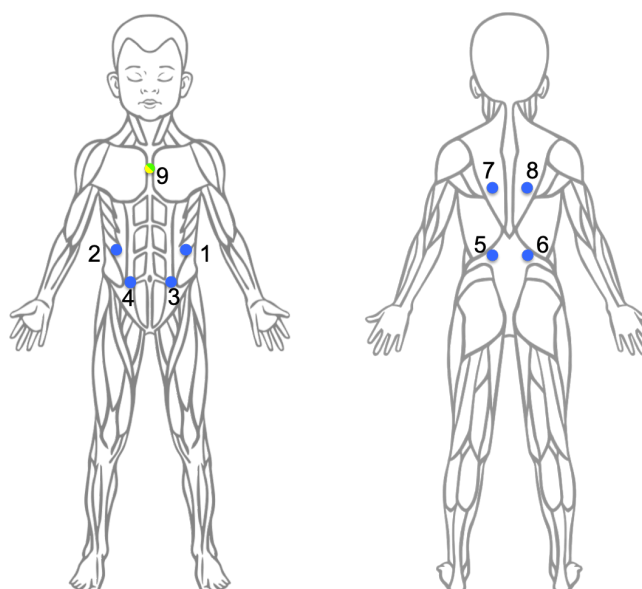
- **Hyperventilatie zwaar:** De proefpersoon haalde gedurende de meting adem met een verhoogde ademfrequentie en diepe ademdeugen dat leidde tot een verhoogd TV.
- **Hyperventilatie licht:** De proefpersoon ademde gedurende de meting met een licht verhoogde ademhalingsfrequentie en een normale TV.
- **Periodiek diep zuchten:** De proefpersoon zuchtte gedurende de meting 3 keer (elke 10 seconden) door diep in te ademen en vervolgens uit te ademen.
- **Thoracale dominante ademhaling:** De proefpersoon haalde gedurende de meting op een normale frequentie en TV adem, maar met een dominante borstademhaling.
- **Geforceerde abdominale uitademing:** De proefpersoon haalde gedurende de meting met een normale frequentie en TV adem in combinatie met een dominante borstademhaling.
- **Thoraco-abdominale asynchronie:** De proefpersoon haalde gedurende de meting adem, terwijl de neus en mond dicht gehouden werd.

De EMG-signalen van de provocatie-metingen zijn op dezelfde wijze geanalyseerd en verwerkt als bij dataset B met behulp van het AACE-script. Er is aangenomen dat deze metingen corresponderen met de meting van de kinderen met DA op één minuut na inspanning. De patiënten ondervinden voornamelijk tijdens inspanning de meeste klachten en zullen op dat meetmoment waarschijnlijk ook de meest afwijkende spieractiviteit vertonen.

Voor alle (uit de hoofdstudie gekomen) significant verhoogde parameters is gekeken bij welke vorm van provocatie door gezonde volwassen proefpersonen, eveneens een verhoogde spieractiviteit optreedt. Zo is achterhaald welke categorie van provocatie de voornaamste overeenkomsten vertonen met het spieractiviteitspatroon van kinderen met DA.

E.1.3 Accessoire ademhalingsspieren

Zowel de inspanningstest als de geprovoceerde metingen zijn nogmaals uitgevoerd op één volwassen proefpersoon. In plaats van de m. intercostalis, de m. sternocleidomastoïdeus en de m. trapezius zijn bij deze metingen de m. rectus abdominis en de m. erector spinae (T5 en T9) gemeten. Voor het meten van de m. rectus abdominis werden twee EMG-stickers zowel links als rechts mediaal van de midclaviculair lijn ter hoogte van de navel geplaatst. Voor de m. erector spinae werden vier EMG-stickers lateraal van de midlijn aan de rugzijde ter hoogte van T5 en T9 geplaatst. Voor de positionering van de EMG-stickers, zie figuur 26. Deze EMG-stickers werden vóór de metingen verbonden met de EMG Dipha®-systeem.



Figuur 26: Positionering van de EMG-stickers bij de metingen van de accessoire ademhalingsspieren. De blauwe punten zijn de posities van de elektroden op de ademhalingsspieren. Stickers 1 en 2 zijn op de m. diaphragma gepositioneerd, 3 en 4 op de m. rectus abdominis, 5 en 6 op de m. erector spinae ter hoogte van T9 en 7 en 8 op de m. erector spinae ter hoogte van T5. Oneven elektrode-nummers worden aan de stickers op de linker zijde van het lichaam bevestigd. De geel/groene stip is de positie van de referentie elektrode op het sternum en wordt verbonden aan elektrode 9.

De proefpersoon is allereerst gemeten volgens het protocol van dataset B. Hierna provoceerde de proefpersoon, zoals beschreven in sectie E.1.2, tijdens 6 metingen van 30 seconden verschillende categorieën van DA. Deze EMG-metingen zijn op dezelfde manier als bij dataset B verwerkt en geanalyseerd. De t_1 van de inspanningstest van de gezonde proefpersoon is vervolgens vergeleken met elk van de verschillende provocatie metingen. Er is bepaald welke accessoire ademhalingsspier een verhoogde activiteit vertoont bij de categorieën van provocatie, die volgens de tweede substudie overeen leken te komen met de data van de kinderen met DA.

E.2 Resultaten substudies

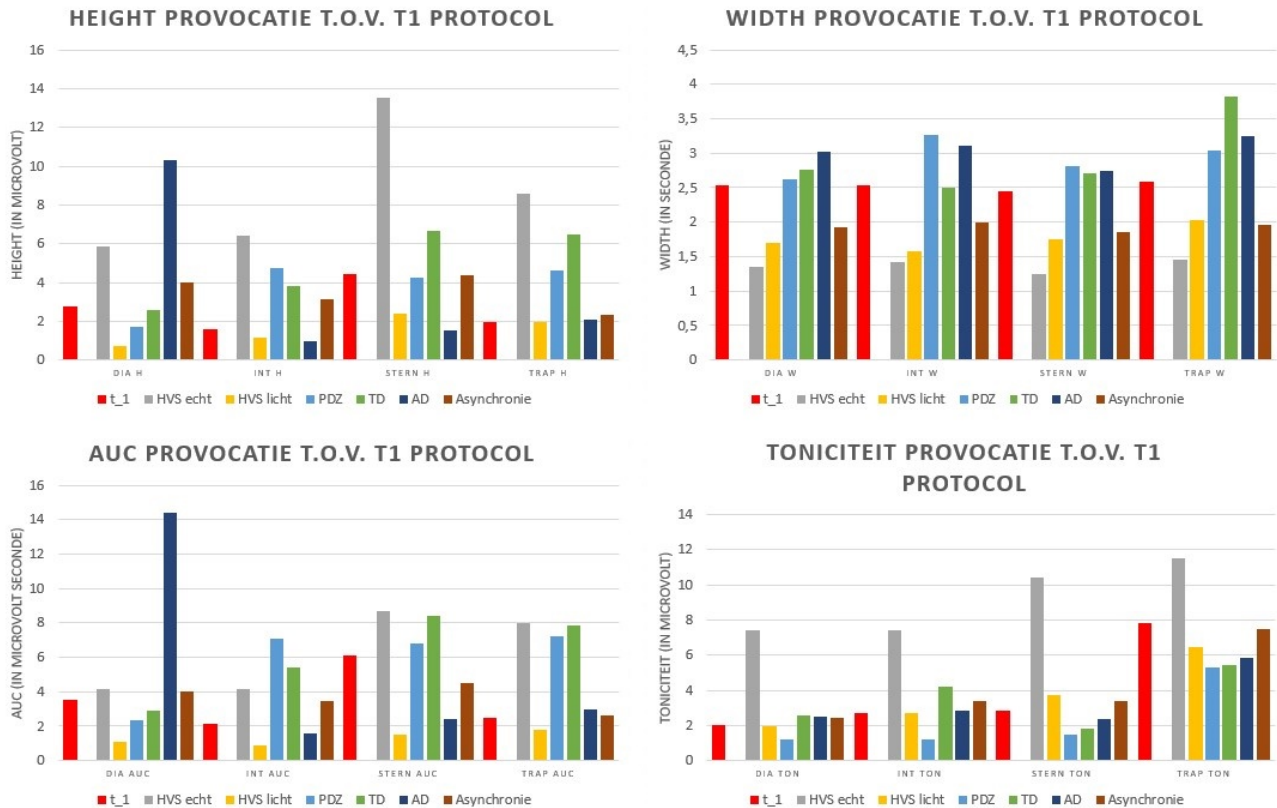
E.2.1 Inspanning van gezonde volwassen proefpersonen

Uit de vergelijking van de gezonde volwassen proefpersonen en de gezonde kinderen met een Mann-Whitney U test volgen alleen significante verschillen van parameters van het meetmoment op zes minuten na inspanning. Voor de m. diaphragma is er een significant verhoogde waarde bij de volwassenen voor de $Width$ ($\Delta\bar{M} = 1,20$, $p = 0,03$) en de AUC ($\Delta\bar{M} = 1,51$, $p = 0,03$). Bij de m. intercostalis en m. sternocleidomastoïdeus ligt alleen de waarde van de $Width$ op zes minuten na inspanning van de volwassenen significant hoger met respectievelijk ($\Delta\bar{M} = 0,97$, $p = 0,02$) en ($\Delta\bar{M} = 1,76$, $p = 0,01$) als uitkomsten.

Alleen de m. trapezius vertoont geen significante verschillen op zes minuten na inspanning. Echter, de $Width$ op één minuut na inspanning ($\Delta\bar{M} = 0,84$, $p = 0,01$) en de AUC bij de baseline meting ($\Delta\bar{M} = 1,33$, $p = 0,03$) zijn significant verhoogd voor de volwassen proefpersonen.

E.2.2 Provocatie-metingen

De waarden van de *Height*, *Width*, *AUC* en *Toniciteit* zijn bepaald voor elk van de geprovoceerde categorieën, waarvan de waarden in figuur 27 zijn weergegeven. De rode staaf weergeeft per spiergroep de parameter op één minuut na inspanning van de gezonde proefpersonen. Daarnaast zijn de waarden voor elk van de zes geprovoceerde categorieën van DA weergegeven.



Figuur 27: Vergelijking uitkomstmaten provocatie met uitkomsten op één minuut na inspanning van gezonde volwassen proefpersoon metingen. Elk van de figuren van de parameters is verdeeld in de vier gemeten spiergroepen volgens het protocol beschreven in sectie 4.1.2. De uitkomsten van de waarde op één minuut na de inspanningstest van de gezonde volwassen proefpersonen zijn weergegeven met de rode staaf. Daarnaast zijn de waarden van de categorieën van provocatie weergegeven in verschillende kleuren refererend naar de categorieën beschreven in sectie E.1.2.

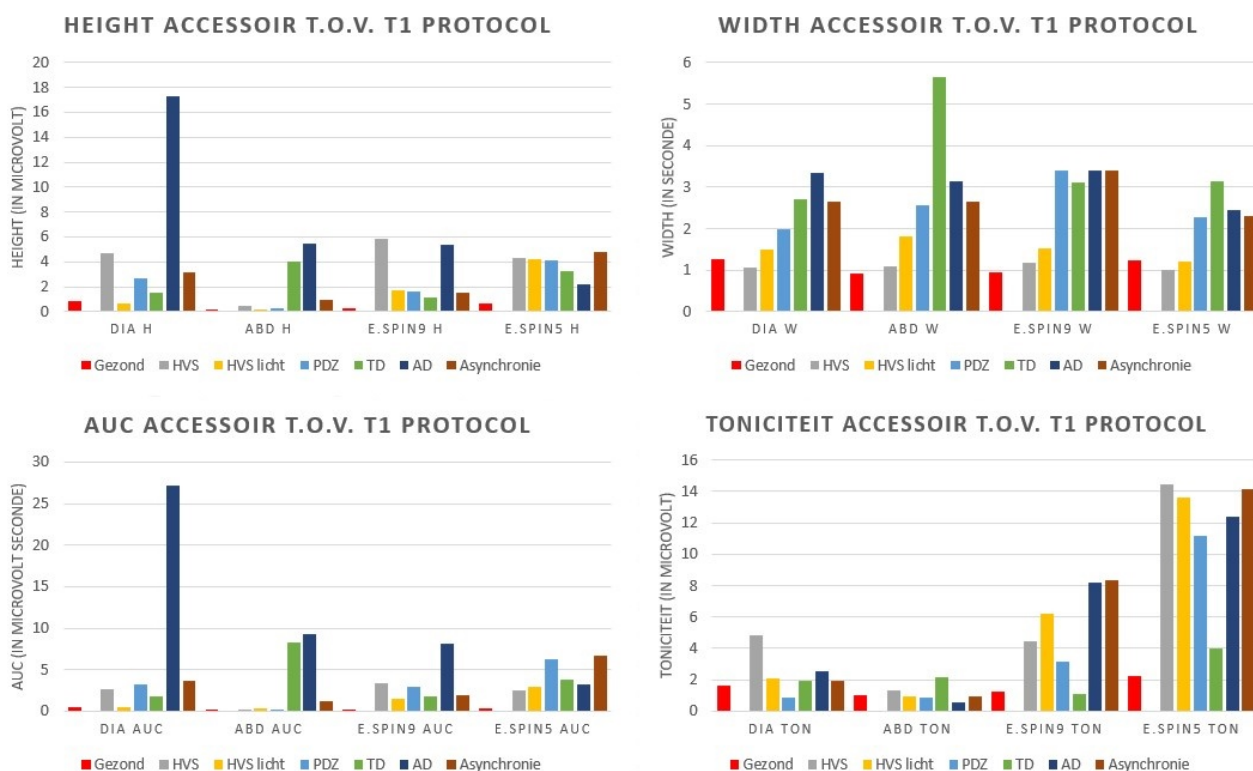
E.2.3 Accessoire ademhalingsspieren

Naast de spiergroepen gemeten volgens het protocol van dataset B, is er ook gekeken naar de accessoire ademhalingsspieren. In figuur 28 is een overzicht gegeven van de *Height*, *Width*, *AUC* en *Toniciteit* gemeten bij één volwassen gezonde proefpersoon. Hierbij is het verloop van de uitkomstmaten zichtbaar over de verschillende meetmomenten.

Ook is de provocatiemeting uitgevoerd op de accessoire ademhalingsspieren en de uitkomsten hiervan worden in figuur 29 weergegeven. In dit figuur is zichtbaar dat de m. rectus abdominis en de m. erector spinae, in de gezonde situatie, één minuut na de inspanningstest weinig spieractiviteit vertonen. Opvallend is dat bij de provocaties de uitkomstwaarden sterk verhoogd zijn ten opzichte van de metingen één minuut na inspanning. De m. erector spinae zowel op T5 als T9 maakt een duidelijke stijging door bij alle vormen van provocatie. Bij de m. abdominis rectus zie je vooral een toename bij de provocatie van de categorieën TD en AD.



Figuur 28: Overzicht van de waarden van de vier gemeten accessoire ademhalingspiers, zoals beschreven in sectie E.1.3. De uitkomsten van de spieractiviteit van de parameters Height, Width, AUC en Toniciteit zijn weergegeven.



Figuur 29: Vergelijking van de uitkomstmaten van de accessoire ademhalingspiers (provocatie meting) met de uitkomsten op één minuut na inspanning van één gezonde volwassene proefpersoon. Elk van de figuren van de parameters is verdeeld in de vier gemeten spiergroepen volgens het protocol beschreven in sectie E.1.3. De uitkomsten op één minuut na inspanning van de gezonde volwassen proefpersonen zijn weergegeven met de rode staaf. Daarnaast zijn de waarden van de categorieën van provocatie weergegeven in verschillende kleuren refererend naar de categorieën beschreven in sectie E.1.2.

E.3 Discussie substudies

In de substudies is gekeken naar de mogelijke toegevoegde waarde van de meting van accessoire ademhalingspiers in de diagnostiek van DA. Het lijkt erop dat spieractiviteit van de m. rectus abdominis, maar voornamelijk de m. erector spinae onafhankelijk van de hoogte op de thoracale wervels, in bepaalde mate verhoogd zal zijn bij kinderen met DA. Voor uitspraken over de specifieke mate van verhoging is verder onderzoek nodig.

E.3.1 Inspanning volwassen proefpersonen

Uit de vergelijking van de uitkomsten van de inspanningstest van gezonde volwassenen met gezonde kinderen is gebleken dat deze metingen relatief goed overeen komen. Er blijkt alleen sprake te zijn van verschillen in de metingen op zes minuten na inspanning als men kijkt naar de parameter *Width*. Volwassenen lijken sneller naar de baseline terug te keren dan kinderen. Dit is goed te verklaren doordat de kinderen een langere herstelperiode hebben na inspanning als gevolg van een kleinere longinhoud en verminderde spierkracht, zoals ook beschreven wordt in onderzoek van Fleming et al.[55] Zij beschrijven dat de spieren van kinderen korter en zwakker zijn en daardoor meer arbeid moeten leveren. Ondanks dat er zeker verschillen bestaan tussen de spieractiviteit van volwassenen en kinderen nemen we aan dat we de uitkomsten van de metingen één minuut na inspanning kunnen vergelijken met de kinderen met DA.

E.3.2 Provocatie-metingen

Uit de hoofdstudie blijkt dat kinderen met DA een verhoogde uitkomst van de EMG-data op één minuut na inspanning hebben voor de *Height* van de m. diaphragma en de m. intercostalis en de *AUC* van alle spiergroepen behalve de m. trapezius. Als men dit gegeven vergelijkt met de parameters die tijdens de provocatie van volwassenen verhoogd zijn, zoals zichtbaar in figuur 27, komt het volgende naar voren. Bij de parameter *Height* zijn de m. diaphragma en m. intercostalis alleen verhoogd bij de provocatie van de categorieën HVS en Asynchronie. Bij de *AUC* is de overeenkomst het grootst met het HVS. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de grootste overeenkomsten bestaan voor de provocatie van de categorie HVS.

Het is onduidelijk of de provocatie metingen voldoende overeenkomen met het ademhalingspatroon dat beschreven wordt volgens de categorieën. Het is daarom niet mogelijk om per DA patiënt te bepalen met welke vorm van DA ze de grootste overeenkomsten vertonen. Ook zijn de provocatie metingen uitgevoerd in rust, wat resulteert in het feit dat de parameters van de *Width* bij elk van de provocaties relatief laag uitvallen vergeleken met de meting van het aangepaste ECT-protocol op één minuut na inspanning. Over de uitkomsten van de *Width* kunnen daarom geen uitspraken worden gedaan. Vanwege het feit dat er geen significant verschil gevonden is tussen de *Toniciteit* van kinderen met en zonder DA is besloten om ook bij de *Toniciteit* geen conclusies te trekken over de provocaties.

E.3.3 Accessoire ademhalingspiers

Uit de provocatiemetingen in de tweede substudie volgt dat de kinderen met DA gemiddeld de meeste overeenkomsten vertonen met de spieractiviteit veroorzaakt door provocatie van HVS door volwassen proefpersonen. Voor de parameter *Height* geeft de categorie HVS een verhoging van alle drie de accessoire spiergroepen. Bij de *AUC* van het HVS is alleen een verhoging van de spieractiviteit van de m. erector spinae waar te nemen.

E.3.4 Limitaties substudies

Onze substudies zijn allemaal uitgevoerd op volwassen proefpersonen. Echter, een kind is geen kleine volwassene en zoals te zien bestaan in de vergelijking tussen volwassenen en kinderen inderdaad verschillen.[62] De resultaten van de substudies zijn dus minder betrouwbaar dan de vergelijking van dataset A en B en dienen daarom alleen als leidraad voor vermoedens en vervolgonderzoeken. Tijdens de substudies hebben volwassenen proefpersonen geprobeerd om categorieën van DA na te bootsen. Ten eerste is het onbekend of deze categorisatie van DA juist is. Het is de categorisatie die in de literatuur regelmatig aangehaald wordt, maar het is geen standaard indeling die zich ook klinisch manifesteert. Het is mogelijk dat kinderen met DA een variëteit van deze categorieën vertonen. Ook is het mogelijk dat de kinderen met DA op een andere manier ademen dan beschreven is in deze categorieën. Daarnaast kan niet met zekerheid worden gezegd dat de proefpersonen de categorieën op de juiste manier hebben nagebootst. De provocaties zijn uitgevoerd in rust, maar zijn vanwege het klachtenpatroon bij DA wel vergeleken met de uitkomsten van de metingen op één minuut na inspanning. Dit resulteert in het feit dat de parameters van de *Width* op elk van de meetmomenten relatief laag uitvallen vergeleken met de meting van het aangepaste ECT-protocol op één minuut na inspanning. Over de uitkomsten van de *Width* kunnen daarom geen uitspraken worden gedaan.

De accessoire ademhalingspiers zijn maar op één volwassen proefpersonen gemeten door gebrek aan tijd. De betrouwbaarheid van het onderzoek is daardoor niet toereikend. Ook is de meting hierdoor gevoelig voor

meetfouten. Voor een betrouwbaarder resultaat moet de meting op meerdere proefpersonen uitgevoerd worden. Daarnaast is er vanwege de tijdsindeling voor gekozen om slechts de m. erector spinae en m. rectus abdominis te onderzoeken. Wellicht is er sprake van verdere afwijkende spieractiviteit bij andere spiergroepen, die niet onderzocht zijn. Daarnaast was het ook niet mogelijk om een vergelijking met kinderen met DA te maken, omdat deze accessoire spiergroepen niet bij hen gemeten zijn.

E.4 Conclusie en aanbevelingen substudies

Metingen van de m. erector spinae ter hoogte van T5 en T9 blijken veelbelovend te zijn voor de diagnostiek van DA, in tegenstelling tot de m. rectus abdominis. Om dit te valideren is vervolgonderzoek nodig die deze metingen herhaalt bij kinderen. Doordat de uitkomstwaarden van de m. erector spinae bij alle soorten provocaties verhoogd zijn, is de kans groot dat deze spier significante verschillen zal geven voor alle patiënten met DA. Concluderend kunnen metingen van de m. erector spinae zowel ter hoogte van T5 als T9 mogelijk een goed onderscheid maken tussen kinderen met DA en gezonde kinderen.

Bijlage F Overzicht resultaten

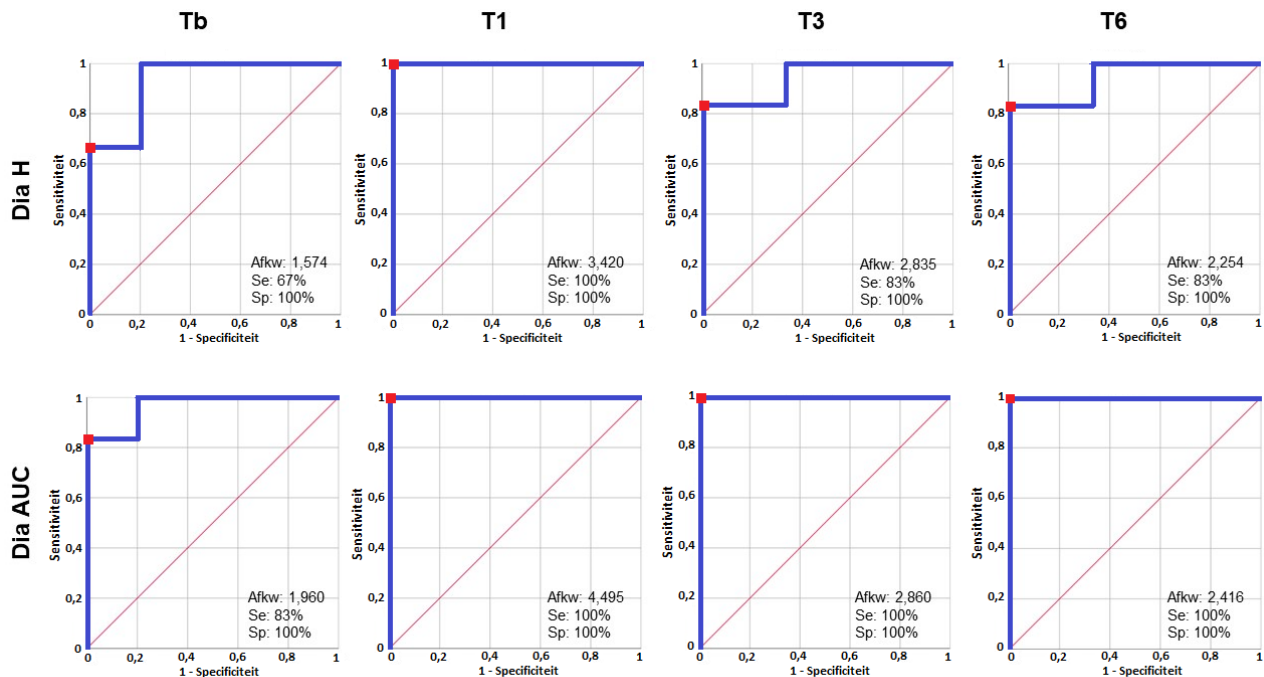
F.1 m. diaphragma

Parameter	Mediaan DA (n)	Mediaan gezond (n)	IQR DA	IQR gezond	$\Delta \bar{M}$	p
DiaHb	2,288 μV (6)	0,585 μV (5)	2,474 μV	0,512 μV	1,70	0,02
DiaH1	6,125 μV (6)	2,292 μV (6)	2,672 μV	1,266 μV	3,83	<0,01
DiaH3	4,258 μV (6)	1,382 μV (6)	2,486 μV	1,781 μV	2,88	0,01
DiaH6	3,308 μV (6)	1,063 μV (6)	1,585 μV	0,975 μV	2,25	0,01
DiaWb	3,727 s (6)	2,475 s (5)	1,510 s	1,099 s	1,25	0,04
DiaAUCb	4,006 $\mu V s$ (6)	0,0679 $\mu V s$ (5)	3,626 $\mu V s$	0,974 $\mu V s$	3,94	0,01
DiaAUC1	8,088 $\mu V s$ (6)	1,801 $\mu V s$ (6)	3,360 $\mu V s$	1,583 $\mu V s$	6,29	<0,01
DiaAUC3	6,083 $\mu V s$ (6)	1,810 $\mu V s$ (6)	3,058 $\mu V s$	1,387 $\mu V s$	4,27	<0,01
DiaAUC6	5,767 $\mu V s$ (6)	1,148 $\mu V s$ (6)	2,760 $\mu V s$	0,914 $\mu V s$	4,62	<0,01

Tabel 4: Significante parameters m. diaphragmatica.

Voor de m. diaphragma zijn de ROC curves bepaald. De *Width* en *Toniciteit* zijn bij de bepaling van de ROC curves voor elk van de vier gemeten spieren buiten beschouwing gelaten, vanwege het sterke verband van de *Width* met de RR en het geringe aantal significante verschillen van de uitkomsten van de *Toniciteit*.

De ROC curves van de parameters van de m. diaphragma zijn bepaald en weergegeven in figuur 30. Voor de significante parameters is eveneens de afkapwaarde genoemd. In figuur 30 is voor de significant verschillende parameters eveneens de afkapwaarde genoemd. Hierin komt naar voren dat er voor vier parameters (*Height* op één minuut na inspanning en *AUC* op één, drie en zes minuten na inspanning) bij deze dataset sprake is van een sensitiviteit en specificiteit van 100% bij de weergegeven afkapwaarden.



Figuur 30: De ROC curves van de *Height* en *AUC* van de m. diaphragma. In *blauw* is het verloop van de curve weergegeven. Voor de significant verschillende parameters zijn de afkapwaarden bepaald, die weergegeven zijn in combinatie met de sensitiviteit en specificiteit. Het afkappunt is met een *rood* vierkantje weergegeven.

Parameter	Afkapwaarde	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)
DiaHb	1,574 μV	67	100
DiaH1	3,420 μV	100	100
DiaH3	2,835 μV	83	100
DiaH6	2,254 μV	83	100
DiaWb	3,068 s	83	80
DiaAUCb	1,960 $\mu V s$	83	100
DiaAUC1	4,495 $\mu V s$	100	100
DiaAUC3	2,860 $\mu V s$	100	100
DiaAUC6	2,416 $\mu V s$	100	100

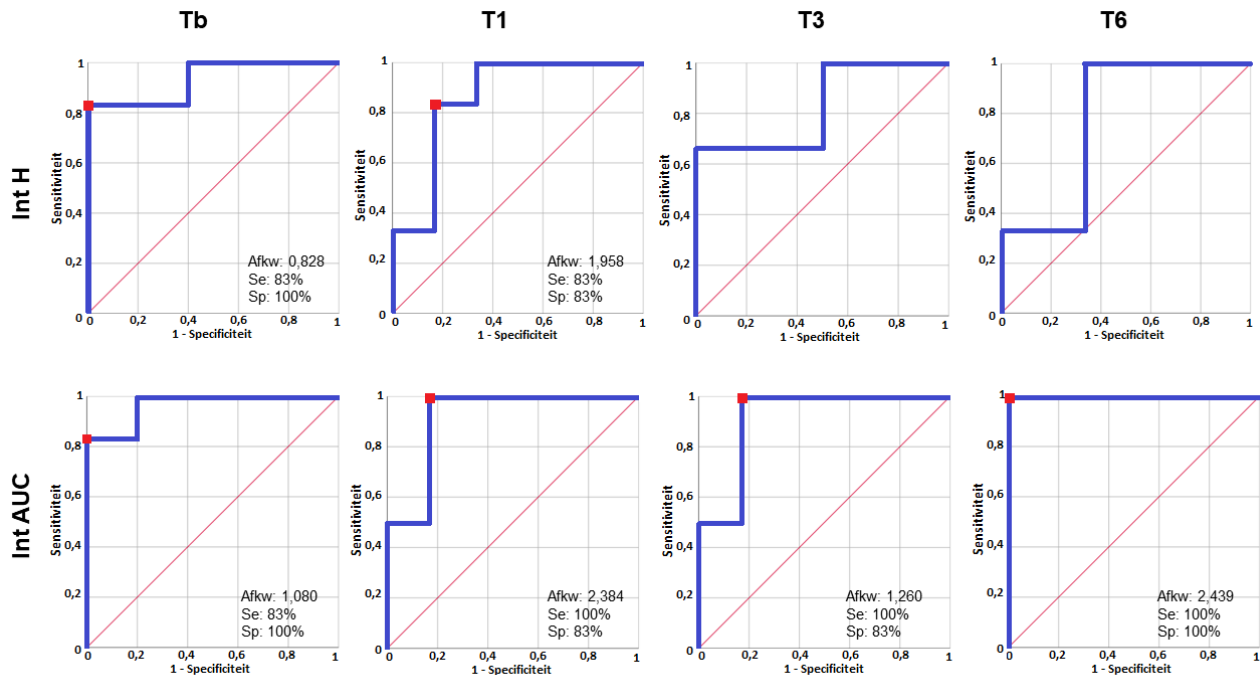
Tabel 5: Afkapwaarden m. diaphragmatica.

F.2 m. intercostalis

Parameter	Mediaan DA (n)	Mediaan gezond (n)	IQR DA	IQR gezond	$\Delta \bar{M}$	p
IntHb	1,410 μV (6)	0,603 μV (5)	2,992 μV	0,203 μV	0,81	0,02
IntH1	2,316 μV (5)	1,301 μV (6)	3,910 μV	1,002 μV	1,02	0,04
IntWb	3,629 s (6)	2,308 s (5)	2,091 s	1,172 s	1,32	0,03
IntW1	3,057 s (6)	1,899 s (6)	1,228 s	1,172 s	1,16	<0,01
IntAUCb	2,699 $\mu V s$ (6)	0,885 $\mu V s$ (5)	5,378 $\mu V s$	0,399 $\mu V s$	1,81	0,01
IntAUC1	4,018 $\mu V s$ (6)	0,834 $\mu V s$ (6)	10,387 $\mu V s$	0,846 $\mu V s$	3,18	0,02
IntAUC3	3,017 $\mu V s$ (6)	0,936 $\mu V s$ (6)	5,672 $\mu V s$	0,523 $\mu V s$	2,08	0,02
IntAUC6	4,161 $\mu V s$ (3)	1,045 $\mu V s$ (6)	-	0,669 $\mu V s$	3,12	0,02

Tabel 6: Significante parameters m. intercostalis.

De ROC curves van de uitkomstmaten van de *Height* en *AUC* zijn te vinden in figuur 31. Uit de ROC curves zijn de afkapwaarden bepaald voor de significant verschillende parameters. De afkapwaarden van de m. intercostalis laten zien dat er voor de *AUC* op zes minuten na inspanning sprake is van een sensitiviteit en specificiteit van 100%.



Figuur 31: De ROC curves van de *Height* en *AUC* van de m. intercostalis. In *blauw* is het verloop van de curve weergegeven. Voor de significant verschillende parameters zijn de afkapwaarden bepaald, die weergegeven zijn in combinatie met de sensitiviteit en specificiteit. Het afkappunt is met een *rood* vierkantje weergegeven.

Parameter	Afkapwaarde	Sensitiviteit (%)	Specifiteit (%)
IntHb	0,828 μV	83	100
IntH1	1,958 μV	83	83
IntWb	2,901 s	83	80
IntW1	2,625 s	100	100
IntAUCb	1,376 $\mu V s$	83	100
IntAUC1	2,384 $\mu V s$	100	83
IntAUC3	1,260 $\mu V s$	100	83
IntAUC6	2,439 $\mu V s$	100	100

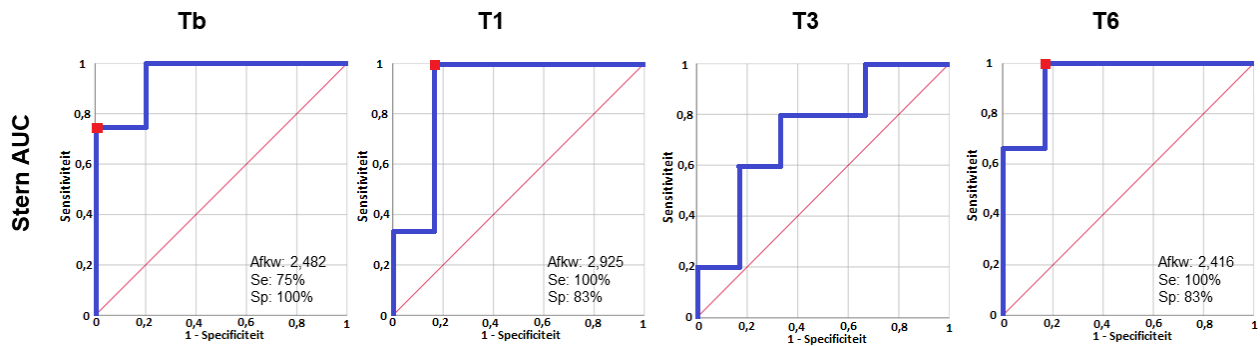
Tabel 7: Afkapwaarden m. intercostalis.

F.3 m. sternocleidomastoïdeus

Parameter	Mediaan DA (n)	Mediaan gezond (n)	IQR DA	IQR gezond	$\Delta \bar{M}$	p
SternW1	3,112 s (6)	1,697 s (6)	1,474 s	0,625 s	1,41	0,04
SternW3	4,182 s (5)	1,984 s (6)	1,173 s	0,592 s	1,20	< 0,05
SternW6	3,202 s (3)	2,115 s (6)	-	0,561 s	1,09	0,02
SternAUCb	3,693 $\mu V s$ (4)	0,939 $\mu V s$ (5)	1,549 $\mu V s$	0,955 $\mu V s$	2,75	0,03
SternAUC1	4,637 $\mu V s$ (6)	1,737 $\mu V s$ (6)	3,417 $\mu V s$	1,715 $\mu V s$	2,90	0,03
SternAUC6	4,382 $\mu V s$ (3)	0,824 $\mu V s$ (6)	-	1,546 $\mu V s$	3,56	0,04

Tabel 8: Significante parameters m. sternocleidomastoïdeus.

De ROC curves van de *Height* en *AUC* van de m. sternocleidomastoïdeus zijn te vinden in figuur 32. Voor de significant verschillende parameters zijn wederom de afkapwaarden bepaald en weergegeven in het figuur.



Figuur 32: De ROC curves van de *Height* en *AUC* van de m. sternocleidomastoïdeus. In *blauw* is het verloop van de curve weergegeven. Voor de significant verschillende parameters zijn de afkapwaarden bepaald, die weergegeven zijn in combinatie met de sensitiviteit en specificiteit. Het afkappunt is met een *rood* vierkantje weergegeven.

Parameter	Afkapwaarde	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)
SternW1	2,365 s	83	83
SternW3	2,360 s	100	83
SternW6	2,887 s	100	100
SternAUCb	2,482 $\mu V s$	75	100
SternAUC1	2,925 $\mu V s$	100	83
SternAUC6	1,891 $\mu V s$	100	83

Tabel 9: Afkapwaarden m. sternocleidomastoïdeus.

F.4 m. trapezius

Parameter	Mediaan DA (n)	Mediaan gezond (n)	IQR DA	IQR gezond	$\Delta \bar{M}$	p
TrapW6	5,055 s (2)	2,194 s (2)	-	0,526 s	2,86	0,04

Tabel 10: Significante parameters m. trapezius.

Parameter	Afkapwaarde	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)
TrapW6	3,637 μV	100	100

Tabel 11: Afkapwaarden m. trapezius.