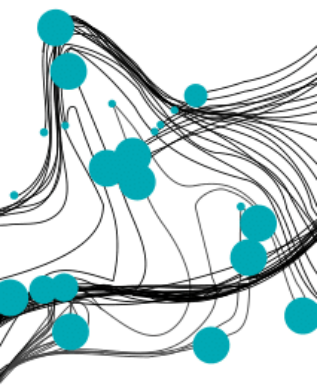




UNIVERSITY OF TWENTE.

Faculteit Technische Natuurwetenschappen
Technische Geneeskunde



Continu en real-time energiebehoefte meten aan de hand van ademgassen bij kritisch zieke beademde kinderen op de intensive care

W. Boskma, V.M.A. Gubbels, B.V. Martherus, J.H.J. Wolters
BSc. Multidisciplinaire Opdracht
24 juni 2019



Begeleiders:

MD PhD FCCM M.C.J. Kneyber
MSc. A.A. Koopman
Drs. R.G.T. Blokpoel
Dr. E. Mos-Oppersma
BSc. K.M. van der Sluijs

Universitair Medisch Centrum Groningen
Beatrix Kinderziekenhuis
Kinder Intensive Care

Universiteit Twente
Faculteit Technische Natuurwetenschappen
Technische Geneeskunde

Voorwoord

Dit onderzoek “*Continu en real-time energiebehoefte meten aan de hand van ademgassen bij kritisch zieke beademde kinderen op de intensive care*” is voortgekomen uit onze multidisciplinaire opdracht van de bachelor van de studie Technische Geneeskunde aan de Universiteit Twente. Dit afstudeeronderzoek is uitgevoerd in opdracht van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), afdeling Kinder Intensive Care (KIC) in het Beatrix Kinderziekenhuis. Op dinsdag 23 april zijn wij begonnen aan deze multidisciplinaire opdracht, waarna wij ruim negen weken hebben samengewerkt om nu met tevredenheid terug te kijken op deze periode en op ons resultaat. Wij spreken daarvoor onze dank uit naar de begeleiders, zowel vanuit het Universitair Medisch Centrum Groningen als vanuit de Universiteit Twente.

We willen M.C.J. Kneyber, A.A. Koopman en R.G.T. Blokpoel vanuit het UMCG bedanken voor hun enthousiaste en betrokken begeleiding en de vele uitleg, feedback en ondersteuning tijdens ons onderzoek en het uitvoeren van de metingen. We zijn erg dankbaar voor de welkome ontvangst op de afdeling.

E. Mos-Oppersma willen we bedanken voor de technologische begeleiding vanuit de Universiteit Twente. Ze heeft de technologische haalbaarheid in de gaten gehouden en ons veel vragen gesteld om ons scherp te houden en aan het denken te zetten. Ook willen we haar bedanken voor het feit dat we altijd met vragen konden langskomen en dat ze altijd bereid was om ons tijdens dit onderzoek te begeleiden.

Tot slot willen we Koen van der Sluijs bedanken voor de procesbegeleiding en fijne samenwerking. We hebben wekelijks met elkaar om tafel gezeten om het proces, de groepsdynamiek en onze persoonlijke ontwikkelingen te bespreken, waardoor we veel inzicht hebben gekregen in onze samenwerking, wat onze rollen waren tijdens dit proces en hoe wij ons in de afgelopen weken hebben ontwikkeld. Naast dat we werkten aan een aantal groepsdoelen, werden wij ook begeleid in de bewustwording van ons functioneren, waaruit we persoonlijke ontwikkelingsdoelen hebben opgesteld.

Begeleiders vanuit het UMCG:

MD PhD FCCM M.C.J. Kneyber - Medisch begeleider

MSc. A.A. Koopman - TG begeleider

Drs. R.G.T. Blokpoel - Technologisch begeleider

Begeleiders vanuit de Universiteit Twente:

Dr. E. Mos-Oppersma - Technologisch begeleider

Drs. B.J.C.C. Hessink-Sweep - Procesbegeleider

K.M. van der Sluijs - Tutor

Wij wensen u veel leesplezier toe.

Wibrich Boskma, Véronique Gubbels, Boyd Martherus en Jesse Wolters
(Resp. s1718991, s1787861, s1808869, s1808125)

Enschede, 24 juni 2019

Samenvatting

Aanleiding Ondervoeding, en soms ook overvoeding, is een veelvoorkomend probleem bij kritisch zieke kinderen die worden beademd op de Kinder Intensive Care. Op dit moment zijn formules met voorspellende waarden de gouden standaard om de energiebehoefte te berekenen, waardoor er slechts een schatting wordt gevormd van de werkelijke energiebehoefte. Indirecte calorimetrie biedt een oplossing, maar wordt nog niet continu en real-time toegepast in de kliniek. In het kader van geïndividualiseerde gezondheidszorg is er behoefte aan het continu en real-time meten van de energiebehoefte van kritische zieke kinderen aan de hand van de beademing.

Doel Het doel van dit onderzoek is om een wiskundig model in combinatie met een meetopstelling te maken, waardoor de energiebehoefte continu en real-time kan worden berekend door middel van indirecte calorimetrie aan de hand van ademgassen.

Methode In het programma Polybench is een wiskundig model gemaakt, waarin met behulp van de formule van Weir het zuurstofverbruik en de koolstofdioxideproductie worden omgerekend naar de benodigde hoeveelheid energie in kilocalorieën. Om het model te testen en de resultaten te analyseren, zijn testmetingen en metingen op zes proefpersonen uitgevoerd. De resultaten van deze metingen zijn vergeleken met de gouden standaard. De gebruikte zuurstofsensoren geven echter onrealistische waarden, waardoor hiervoor kalibratiemetingen zijn uitgevoerd. Om toch een analyse te kunnen uitvoeren, zijn metingen met een gesimuleerd expiratoir zuurstofsignaal uitgevoerd.

Resultaten De gebruikte zuurstofsensoren vertoont een maximale afwijking tussen de 0,9 vol% en 4,5 vol% bij verschillende metingen bij een kalibratie op 100 vol% zuurstof, en een maximale afwijking tussen de 0,9 vol% en 5,5 vol% bij verschillende metingen bij een kalibratie op buitenlucht. De afwijkingen van de berekende energiebehoefte bij een fractie zuurstof van ingeademde lucht van 0,21 lopen op tot 69,42% ten opzichte van de gouden standaard. Bij dezelfde metingen met een gesimuleerde fractie zuurstof van uitgeademde lucht is de maximale afwijking 36,78%.

Conclusie en aanbeveling Theoretisch is het mogelijk om de energiebehoefte van patiënten continu en real-time te berekenen aan de hand van ademgassen. In de praktijk blijkt dat de resultaten van de metingen echter een te grote afwijking hebben om te kunnen bewijzen of het model in combinatie met de huidige meetopstelling correct werkt. Dit kan worden verklaard door de gemeten afwijking van de zuurstofsensoren, die niet accuraat genoeg is om het zuurstofverbruik vast te stellen. Daarom wordt geadviseerd om een meer accurate zuurstofsensoren aan de meetopstelling toe te voegen, deze op een andere plek in de meetopstelling te bevestigen en vervolgens meer data te verzamelen, zodat er een correcte uitspraak kan worden gedaan over de validiteit en de klinische toepasbaarheid van het systeem.

Afkortingenlijst

Afkorting	Betekenis
AF	Activiteitfactor
ATPS	Gemeten volume (<i>Ambient Temperature Pressure Saturated</i>)
BMI	<i>Body Mass Index</i>
EAC	Energieabsorptiecoëfficiënt
FeO ₂	Fractie zuurstof van de uitgeademde lucht (<i>Fraction of expired oxygen</i>)
FeO _{2, Sensor}	Fractie zuurstof van de uitgeademde lucht gemeten door de O ₂ -sensor
FiO ₂	Fractie zuurstof van de ingeademde lucht (<i>Fraction of inspired oxygen</i>)
GF	Groefactor
IC	Indirecte calorimetrie
kcal	Kilocalorieën
KIC	Kinder Intensive Care
PEM	<i>Protein-Energy Malnutrition</i>
REE	Rustmetabolisme (<i>Resting Energy Expenditure</i>)
RER	<i>Respiratory Exchange Ratio</i>
RQ	<i>Respiratory Quotient</i>
SS	Steady state
STPD	Gestandaardiseerd volume (<i>Standard Temperature Pressure Dry</i>)
TEE	Totale energieverbruik (<i>Total Energy Expenditure</i>)
VCO ₂	Volume van geproduceerde koolstofdioxide
VO ₂	Volume van verbruikte zuurstof
UMCG	Universitair Medisch Centrum Groningen
ZF	Ziektefactor

Inhoudsopgave

1	Aanleiding	6
2	Achtergrondinformatie	7
2.1	Gezonde metabolische werking	7
2.1.1	Energiebalans	7
2.1.2	Voedingsstoffen	8
2.2	Metabolische veranderingen bij kritische ziekte	8
2.2.1	Patiënten op de KIC	8
2.3	Ondervoeding	9
2.3.1	Pathofysiologie	10
2.3.2	Gevolgen	10
2.4	Overvoeding	11
2.5	Bepalen van voedingstoestand	11
2.6	Huidige bepalingen van energiebehoefte	12
2.6.1	Gouden standaard	12
2.6.2	Indirecte calorimetrie	13
3	Probleemstelling	15
4	Methode	16
4.1	Wiskundig model	16
4.1.1	Berekening tot energiebehoefte	16
4.1.2	Weergavescherf	17
4.2	Metingen	18
4.2.1	Onderzoekspopulatie	18
4.2.2	Meetopstelling	18
4.2.3	Kalibratiemetingen O ₂ -sensor	19
4.2.4	Meetprocedure	19
4.3	Validatie model	20
4.3.1	Aan de hand van meetresultaten	20
4.3.2	Aan de hand van gesimuleerde FeO ₂	20
5	Resultaten	21
5.1	Kalibratiemetingen O ₂ -sensor	21
5.2	Onderzoekspopulatie	21
5.3	Gouden standaard	24
5.4	Validatiemetingen	24
5.5	Analyse validatiemetingen	25
5.6	Validatiemetingen met gesimuleerde FeO ₂	25
5.7	Analyse validatiemetingen met gesimuleerde FeO ₂	26
6	Discussie	27
6.1	O ₂ -sensor	27
6.2	Interpretatie resultaten validatiemetingen	28
6.3	Interpretatie resultaten validatiemetingen met gesimuleerde FeO ₂	29
6.4	Limitaties	29
6.5	Toekomstbeeld	30
6.6	Aanbevelingen	30
7	Conclusie	32
	Appendices	35
A	Wiskundig model	35
B	Weergavescherf	36
C	Toelichting op de resultaten	37

1 Aanleiding

Ondervoeding, en soms ook overvoeding, is een veelvoorkomend probleem bij kritisch zieke kinderen die worden beademd op de Kinder Intensive Care (KIC). Van de kinderen die op de KIC liggen, is 20% tot 25% acuut of chronisch ondervoed [1]. Het adequaat voeden van kinderen op de intensive care is essentieel voor een zo goed en zo snel mogelijk herstel en voor een normale groei en ontwikkeling van het kind.

De populatie op de KIC is zeer divers en kinderen liggen er met veel uiteenlopende redenen. Gemiddeld duurt een opname op de KIC zes tot zeven dagen [2]. Meer dan de helft van de kinderen, ongeveer 55%, wordt mechanisch beademd. Wanneer een patiënt endotracheaal wordt beademd, is deze afhankelijk van enterale voeding. Dit betekent dat voeding wordt toegediend via een sonde, waarna de voeding in het gastro-intestinale stelsel wordt opgenomen [3]. Wanneer dit wegens omstandigheden niet mogelijk is, zal voeding parenteraal worden toegediend. De hoeveelheid voeding die wordt toegediend, wordt momenteel gebaseerd op de verwachte energiebehoefte van de patiënt. Deze wordt in de huidige praktijk slechts eenmalig, alleen bij opname, bepaald. Deze bepaling gebeurt in de meeste ziekenhuizen aan de hand van formules met voorspellende waarden, die zijn gebaseerd op gezonde kinderen [4]. Omdat deze formules niet realistisch zijn voor kritisch zieke patiënten op de KIC, wordt er gecorrigeerd voor de ernst van ziekte en een aantal andere patiëntgebonden factoren. Deze factoren zijn echter ook weer schattingen en daarbij het is soms moeilijk te bepalen in hoeverre deze factoren van toepassing zijn op een patiënt. Daarnaast wordt er met deze methode geen rekening gehouden met veranderingen in energiebehoefte in de loop van het verblijf op de KIC. Kinderen hebben een variërende energiebehoefte afhankelijk van hun leeftijd, maar ook van een aantal andere tijdsgebonden factoren [1]. Op de KIC in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) wordt daarnaast de vochtbalans van de patiënt in de gaten gehouden. Hierbij wordt per patiënt een inschatting gemaakt van de maximale hoeveelheid vocht die de patiënt per dag nodig heeft en er wordt gekeken hoeveel vocht de patiënt binnen krijgt per infuus, door middel van medicatie en de vloeistof waarmee de lijnen worden gespoeld. Door dit volume af te trekken van het maximaal toe te dienen volume, kan het volume dat daarna nog door middel van voeding gegeven mag worden berekend worden. Aan de hand hiervan kan bepaald worden welke concentratie de voeding moet hebben en zo wordt een keuze gemaakt van het type sondevoeding.

De verwachte energiebehoefte die aan de hand van de gouden standaard wordt bepaald en wordt gebruikt om de energie-inname op af te stemmen, is dus slechts een schatting en komt niet exact overeen met de werkelijke energiebehoefte van de patiënt. Omdat kritisch zieke kinderen nog maar geringe fysiologische reserves hebben en voldoende energie noodzakelijk is voor lichamelijk herstel, groei en ontwikkeling, is het van belang dat de energie-inname groter of gelijk is aan het energie verbruik. Overvoeding brengt echter ook complicaties met zich mee, waardoor een overschot aan voeding geven ook geen geschikte oplossing is. Hierdoor is het van belang om zo goed mogelijke overeenkomst te hebben van de energie-inname met de daadwerkelijke energiebehoefte.

Om de energie-inname beter op de patiënt af te stemmen, is het noodzakelijk om de energiebehoefte van de patiënt exacter te berekenen. De hoeveelheid dissimilatie in het lichaam kan worden geanalyseerd aan de hand van de ademgassen, welke bij beademde patiënten deels te verkrijgen zijn uit de beademingsapparatuur. Aangezien de energiebehoefte ook kan veranderen in de tijd, zou het van grote toegevoegde waarde zijn om deze continu en real-time te meten. In het kader van geïndividualiseerde gezondheidszorg ligt de uitdaging dus bij het real-time berekenen van de energiebehoefte van kritisch zieke beademde patiënten met een meetopstelling die continu aan de beademing van de patiënt aangesloten kan blijven, zodat de energiebehoefte tijdens de opname van het kind exact berekend kan worden.

2 Achtergrondinformatie

Kritische ziekte is een levensbedreigende toestand, ontstaan door een ernstige infectie, trauma of andere vormen van ernstig (weefsel)letsel [5]. Het belangrijkste kenmerk van kritische ziekte is de ontstekingsreactie van het lichaam, waarna de katabole respons wordt opgeroepen. Deze reeks gebeurtenissen wordt in stand gezet door een gecoördineerde neuro-endocriene en cytokine respons, die het energieverbruik verandert en het eiwitkatabolisme stimuleert [6]. De pro-inflammatoire respons op kritische ziekte kan grofweg worden ingedeeld in de “eb-fase” en “vloedfase” van de periode die volgt na letsel [5]. De vroege eb-fase treedt onmiddellijk na het letsel op en kan 24 tot 48 uur duren. Deze fase wordt gekenmerkt door hemodynamische instabiliteit met een verminderde cardiac output en zuurstofverbruik, lage kerntemperatuur en verhoogde niveaus van glucagon, catecholamines en vrije vetzuren. De daaropvolgende fase, de vloedfase, wordt gekenmerkt door een hypermetabolische toestand. Het zuurstofverbruik, de cardiac output en oxidatie van koolhydraten, aminozuren en vetten nemen toe.

De bovenbeschreven respons op infectie en weefsel schade is het mechanisme van het lichaam om zowel infecties te genezen als substraten te leveren voor genezing [5]. Wanneer deze pro-inflammatoire respons echter zeer ernstig is, kan deze schadelijk zijn. Om deze reden is er ook een ontstekingsremmende reactie die de pro-inflammatoire respons compenseert. Wanneer de balans onevenredig verschuift naar een ontstekingsremmende toestand, is het immuunsysteem niet in staat om ziekteverwekkers uit te roeien en herstellingsprocessen te starten. Het is dus van belang om een evenwicht tussen de pro- en anti-inflammatoire respons te hebben om het herstel te optimaliseren. Voeding speelt een belangrijke rol bij het optreden van ontstekingsreacties, het handhaven van de immuunfunctie, het vertragen van spierkatabolisme, het bevorderen van weefselherstel en het handhaven van de gastro-intestinale en pulmonale functie. Om voeding, dissimilatie en de rol van energieverbruik en -opslag in verband te kunnen brengen met de relatief hoge incidentie van onder- en overvoeding op de KIC, is het van belang om inzicht te krijgen in zowel de gezonde metabolische werking van het lichaam als de veranderde situatie bij kritische ziekte.

2.1 Gezonde metabolische werking

In een gezonde situatie is het lichaam zelf in staat om ervoor te zorgen dat er geen onder- of overvoeding plaatsvindt. Een goede energiebalans vereist het vermogen van de hersenen om de energie-inname af te stemmen op het energieverbruik, rekening houdende met de energiereserves die in het lichaam zijn opgeslagen [7]. Deze balans wordt gereguleerd door twee centra in de hypothalamus, die worden beïnvloed door hormonen en neurotransmitters en zorgen voor een gevoel van honger of verzadiging [8]. Het hongercentrum is tonisch actief en zorgt voor eetlust en het gevoel van honger. Het verzadigingscentrum zorgt voor het verminderen van voedselinname door het hongercentrum te inhiberen, wat voor een verzadigd gevoel zorgt. Efferente signalen van deze centra zorgen voor veranderingen in eetgedrag. Daarnaast hebben voornamelijk sociale factoren invloed op de voedselinname.

2.1.1 Energiebalans

Het metabolisme in het lichaam omvat alle chemische processen die plaatsvinden bij energieproductie, energie afgifte en groei en kunnen zowel anabolisch of katabolisch zijn [9]. Alle energie die het lichaam opneemt door voedselinname, wordt op een manier verbrand of opgeslagen. Volgens de eerste hoofdwet van de thermodynamica kan energie niet verloren gaan of uit het niets ontstaan [10]. Dit houdt in dat alle energie in het gehele universum constant is, maar daarmee ook dat alle energie die een biologisch systeem ingaat verklaard kan worden.

Energieopname is dat deel van de energie-inname dat door het lichaam wordt geabsorbeerd. De verhouding tussen de ingenomen en opgenomen energie wordt de energieabsorptiecoëfficiënt (EAC) genoemd. De opgenomen energie kan vervolgens worden opgeslagen of verbruikt [8]. Energieverbruik van het lichaam bestaat uit de energie die wordt gebruikt bij het verrichten van arbeid en de energie die wordt teruggebracht naar de omgeving in de vorm van warmte. De meeste vormen van arbeid, en daarmee dus het energieverbruik, zijn niet bewust te sturen door mensen. De energiebalans kan dus voornamelijk bewust worden beïnvloed door controle te nemen over de energie-inname, om zo de energieopname te veranderen.

2.1.2 Voedingsstoffen

De macrovoedingsstoffen in het menselijk dieet zijn vetten, koolhydraten en eiwitten, welke voor verschillende doeleinden kunnen worden gebruikt [8]. Bij elke vorm van verbranding in het menselijk lichaam is zuurstof noodzakelijk als oxidator. Na de verbranding komt energie vrij en ontstaat er koolstofdioxide als afvalproduct. Behalve voor arbeid, kunnen biomoleculen worden gebruikt voor synthese van componenten die nodig zijn voor groei of onderhoud van cellen en weefsels. Vetten worden primair geabsorbeerd als vetzuren en glycerol, welke gebruikt kunnen worden als energiebron of als vet opgeslagen kunnen worden in vetweefsel. Koolhydraten worden voornamelijk geabsorbeerd als glucose, wat de belangrijkste energiebron is voor de hersenen, nieren, leukocyten en erythrocyten [1]. Glucose is voornamelijk afkomstig uit de voeding, maar het lichaam kan ook zelf glucose aanmaken vanuit eiwitten en zelfs voor een klein deel uit vetten [8].

In een goede gemengde maaltijd waar vetten, koolhydraten en eiwitten beschikbaar zijn, zorgt een hogere insulineconcentratie in het plasma dus voor een verhoogde opslag van vet, glycogeen en eiwitten [9]. Dit wordt bereikt door glycogenolyse, het remmen van proteolyse en lipolyse en het bevorderen van de tegenovergestelde processen. Kleine maaltijden geven een kleinere insulinereactie, terwijl grotere maaltijden zorgen voor hogere insulineniveaus in het plasma, wat de energieopslag bevordert. Voor het goed en gezond functioneren van het lichaam is het van belang dat er energie wordt opgeslagen, maar dat dit niet in overmaat gebeurt. Daarom moeten de energieopname en het energieverbruik in balans zijn.

2.2 Metabolische veranderingen bij kritische ziekte

Een verstoorde energiebalans is een belangrijk verschijnsel dat optreedt bij kritische ziekte. Hoewel hypermetabolisme een typisch kenmerk is van katabole kritische ziekte, varieert het energieverbruik sterk in de verschillende fasen van de ziekte [5]. Het rustenergieverbruik (*Resting Energy Expenditure*, REE) is verhoogd tijdens de eerste week van de ziekte en dit kan drie weken aanhouden. Verhoogde catecholaminewaarden beïnvloeden de metabolische snelheid en het substraatkatabolisme. Daarnaast worden er veel processen geactiveerd die veel energie verbruiken, waaronder gluconeogenese, de Cori-cylus en lipolyse. Ook andere factoren als koorts, pijn, ademnood en onrust verhogen het energieverbruik [5]. Na grote chirurgische ingrepen bedraagt de REE gewoonlijk 120% tot 140% van de referentiewaarden. Bij ernstige trauma's en gecompliceerde medische en chirurgische infecties, kan de REE zich in het bereik van 120% tot 150% bevinden. De grootste mate van hypermetabolisme wordt gevonden bij patiënten met ernstige brandwonden (>40% van het lichaamsoppervlak), dan kan de REE waarden van 140% tot 160% bereiken.

2.2.1 Patiënten op de KIC

Bij kinderen kan het echter zo zijn dat er wordt afgeweken van bovengenoemde karakteristieke hypermetabolische respons [11]. Bij lange opnametijd zijn de metabolische veranderingen ten gevolge

van letsel, operatie of ziekte variabel, is de mate van hypermetabolisme onvoorspelbaar en is het onwaarschijnlijk dat deze dezelfde waarde aanhoudt. Het is mogelijk dat de REE binnen twaalf uur daalt tot de baseline. Daarnaast wordt bij kritisch zieke kinderen die worden gesedeerd en beademd een aanzienlijke vermindering van het totale energieverbruik (*Total Energy Expenditure*, TEE) gezien. Verminderde activiteit tijdens ziekte, verminderd vochtverlies door verdamping en achterblijven van groei tijdens de acute fase zorgen ervoor dat de REE dicht bij de baseline blijft. Omdat deze kinderen worden beademd en vaak ook gesedeerd zijn, zijn het honger- en verzadigingscentrum ook niet actief. Het is voor de kinderen in deze situatie niet mogelijk om aan te geven als ze honger hebben. Tot slot is bij kritisch zieke kinderen op de KIC het circadiaan ritme vaak ernstig verstoord. Het circadiaan ritme reguleert samen met het homeostatisch systeem de slaap van een mens [12]. Beide systemen zijn aangetast, mede door de medicatie die de slaap beïnvloedt en het ritme op de KIC. Daarnaast kan een verstoord slaap een delier veroorzaken, wat een verlengd verblijf op de KIC tot gevolg heeft [13]. De combinatie van een veranderde metabolische toestand, het inactieve honger- en verzadigingscentrum en een verstoord circadiaan ritme zorgt ervoor dat de kans op het ontstaan van een energiedisbalans toeneemt, waardoor er sprake is van onder- of overvoeding.

2.3 Ondervoeding

De *World Health Organization* heeft ondervoeding gedefinieerd als de cellulaire disbalans tussen het aanbod van voedingsstoffen en energie en de vraag naar energie van het lichaam op cellulair niveau om groei, onderhoud en specifieke functies te garanderen [14]. Er is sprake van ondervoeding wanneer wordt voldaan aan twee of meer van de volgende kenmerken: onvoldoende energie-inname, gewichtsverlies, verlies van spiermassa, verlies van subcutaan vet, gelokaliseerde of gegeneraliseerde vochtophoping of verminderde functionele status [5]. Ondervoeding kan op basis van alle meespelende aspecten op drie manieren worden geclassificeerd. De eerste manier is op basis van oorzaak, welke ofwel primair ofwel secundair is [15]. Primaire ondervoeding komt vooral voor in ontwikkelingslanden en kenmerkt zich door een combinatie van factoren, waaronder een laag geboortegewicht, gebrek aan adequate voeding en een hoge incidentie van infecties en enteropathieën. Secundaire ondervoeding kenmerkt zich door factoren die adequate toediening van voedingsstoffen aan het lichaam beperken. Deze factoren zijn onder andere ziektes die de gastro-intestinale functie beïnvloeden of omstandigheden die de metabole functie verhogen, zoals infecties, hyperthyreoïdie, andere endocriene aandoeningen, brandwonden, trauma en operatie. Omdat op de KIC het probleem vooral zit in de bepaling van de hoeveelheid voedselinname, wordt er dus gesproken van een primaire oorzaak van ondervoeding.

Naast de indeling in primaire en secundaire oorzaken, kan ondervoeding worden ingedeeld op basis van het soort tekort. Er wordt onderscheid gemaakt tussen een tekort aan eiwitinname, Kwashi-orkor, en een tekort aan calorie-inname, Marasmus [16, 17]. Deze classificatie in twee vormen van ondervoeding wordt echter veelal als subjectief beschouwd. De klinische kenmerken van eiwit- en calorietekort komen erg overeen en een combinatie van beide komt dan ook vaak voor. *Protein-Energy Malnutrition* (PEM), waarbij er sprake is van zowel een tekort aan calorie-inname als (in mindere mate) een tekort aan eiwitinname, is de meest voorkomende vorm van ondervoeding en is tevens de vorm van ondervoeding die wordt gezien op de KIC.

De laatste manier om ondervoeding te classificeren, is op basis van de fase van ondervoeding. Er wordt onderscheid gemaakt tussen acute en chronische ondervoeding [18]. Bij de acute fase daalt het gewicht, maar is lengtegroei (nog) niet achtergebleven. Acute ondervoeding gaat dus vooral samen met gewichtsverlies, dat optreedt door een veranderd metabolisme en verminderde voedselinname bij acute ziekte. Hierbij kan worden gedacht aan een verminderde eetlust en braken. Bij de chronische fase van ondervoeding wordt een achterstand in lengtegroei van het kind gezien. Dit kan optreden bij chronische ziekte, maar ook bij behandeling. Medicatie kan bijvoorbeeld misselijkheid als bijwerking hebben of een negatieve invloed hebben op de groei, zoals corticosteroïden bij astmapatiënten.

Er zijn enkele factoren die bijdragen aan een grotere kans op ontwikkeling van PEM bij kinderen die worden opgenomen op de KIC. De incidentie van ondervoeding is hoger bij kinderen jonger dan 2 jaar, bij kinderen met een langere opnametijd en bij kinderen die worden beademd [17]. Daarnaast hebben kinderen met aangeboren hartafwijkingen en ernstige brandwonden een groter risico op het ontwikkelen van ondervoeding. Een bijkomende factor is dat kritisch zieke kinderen vaak onvoldoende calorieën of eiwitten toegediend kunnen krijgen, omdat enterale of parenterale voeding niet kan worden gestart vanwege bijvoorbeeld gastro-intestinale intolerantie, de noodzaak om vloeistofinname te beperken, vertraagde initiatie of onderbrekingen in enterale voeding om medicatie of verdoving toe te dienen of door het uitvoeren van interventies [19].

2.3.1 Pathofysiologie

Bij ondervoeding treedt, in tegenstelling tot bij kritische ziekte, een hypometabolische toestand op [5]. De metabolische respons op ondervoeding is een afname in insulinesecretie en thyroïdhormonen, normale secretie van glucocorticoïden en catecholaminen en een afname in zuurstofverbruik [11]. Bij patiënten met PEM zonder inflammatoire systeemactivatie, zullen eiwitten worden gespaard tot een latere fase [20]. Het niveau van de eerste energiebron, glucose, zal worden gehandhaafd door productie door de lever [21]. Dit gebeurt via glycogenolyse (75%), waarbij het opgeslagen glycogeen in de lever binnen 24 tot 36 uur wordt uitgeput, en gluconeogenese (25%). De plasma glucoseconcentratie kan hierdoor oplopen tot 45 tot 60 mg/dL, een gehalte dat gedurende enkele weken kan worden behouden. Vervolgens wordt de grootste energiebron bij ondervoeding, vetweefsel, gebruikt. Deze energie wordt verkregen door lipolyse van triglyceriden voor mobilisatie van vetzuren. Deze fase van lipolyse is voornamelijk afhankelijk van een daling van de systemische insulinespiegel, omdat insuline het overheersende hormoon is dat de homeostase reguleert in perioden van ondervoeding [5]. Lipolyse helpt om het magere spierweefsel enigszins te behouden, omdat de lever vrije vetzuren omzet in acid-derived ketonen. Deze worden door hersenweefsel gebruikt voor metabolisme, waardoor de noodzaak voor skeletspieraminozuren om glucose te produceren wordt verminderd. Dit proces wordt ketoadaptatie genoemd en is een belangrijk mechanisme voor het behoud van spiereiwitten en dus vetvrije massa.

Bovenstaand beschreven eiwitbesparend mechanisme vermindert katabolisme van onder andere skeletspieren door toch de minimaal benodigde glucosewaarden voor vitale organen te behouden. Wanneer gedurende langere tijd ondervoeding optreedt, zal uiteindelijk echter toch proteolyse optreden. Een verhoogd eiwitkatabolisme bij ernstig zieke patiënten kenmerkt zich door een verhoogde eiwitafbraak en een (in mindere mate) verhoogde eiwitsynthese, netto resulterend in een negatieve eiwitbalans [22]. Het lichaam zal in eerste instantie eerder eiwitten uit skeletspieren afbreken dan viscerale eiwitten. Viscerale eiwitten zijn snelle-turnover eiwitten, die worden geproduceerd door de lever [19] en essentieel zijn voor vitale functies [21].

2.3.2 Gevolgen

De meest voorkomende fysiologische gevolgen van ondervoeding zijn onder andere gewichtsverlies, vetverlies en progressieve spierafbraak [20]. Ondervoeding wordt geassocieerd met veranderingen in spiereenergetica, Z-lijn degeneratie, toename van calcium-afhankelijke proteolyse en atrofie van spiervezels, wat invloed heeft op de spierkracht [21]. In kritisch zieke patiënten met een reeds bestaande cardiale en respiratoire disfunctie kunnen de effecten van ondervoeding fataal zijn [23]. Daarnaast kan vermindering van de hoeveelheid viscerale eiwitten leiden tot verminderde wondheling, immuunfunctie, mobiliteit en een hogere incidentie van decubitis, wat zal leiden tot een verlengde hersteltijd.

Pulmonale gevolgen

Zowel ondervoeding als afhankelijkheid van beademing kan leiden tot een afname in spiermassa van het diafragma en de ademhalingsspieren. Dit vindt bij bijna de helft van de kinderen op de KIC plaats [20, 24]. Atrofie van deze spieren zorgt voor een langer durende afhankelijkheid van beademing. Deze veranderingen hebben invloed op een viertal fysiologische processen in de longen [21]. Ten eerste wordt de ademhalingsprikkel verminderd. Bij patiënten in een hypometabolische toestand wordt een kleiner respiratoir minuutvolume en een verminderde respons op hypoxie gezien. Ten tweede verandert het ademritme: de ademfrequentie wordt hoger en het teugvolume kleiner. Ten derde treden er veranderingen op in het pulmonale parenchym. De abnormaliteiten die optreden zijn onder andere emfysemale veranderingen, verminderde lipogenese, eiwitverlies en biochemische veranderingen in bindweefselcomponenten, waaronder eiwitten, elastine en hydroxyproline. Als laatste fysiologisch gevolg treden er abnormaliteiten in elektrolytenconcentraties op. Hypofosfatemie houdt verband met skeletspierdisfunctie en ventilatoir falen.

Cardiale gevolgen

Het is bekend dat ondervoeding verband houdt met verlies van myocardmassa, bradycardie, afname van slagvolume en arteriële en veneuze drukken en hierdoor ook een verlaagde cardiac output [20]. De afname in hartvolume is evenredig met de afname in lichaamsgewicht [21]. Uit echografische data is gebleken dat deze afname in hartvolume voor ongeveer 60% wordt veroorzaakt door een afname in intern volume en voor 40% door afname in myocardmassa.

Gastro-intestinale gevolgen

Aanwezigheid van voedsel in het darmlumen is een grote stimulus voor mucosale celgroei [21]. Gedurende een periode van ondervoeding zal atrofie optreden, waardoor delen van het intestinale stelsel hun functie verliezen. Er treedt een afname op in grootte van de villi en de crypten van Lieberkühn. Daarnaast zal het aantal crypten dalen, met name in het antrum van de maag.

2.4 Overvoeding

Omdat ook overvoeding voorkomt ten gevolge van een verstoorde energiebalans, ligt de oplossing niet bij het toedienen van meer voedsel aan alle kinderen op de KIC. Door de verminderde groei en bewegingsactiviteit en de stabiele omstandigheden op de KIC, kan de energiebehoefte bij gesedeerde en beademde kinderen afnemen [11]. Overvoeding verhoogt de ventilatoire arbeid door verhoging van de koolstofdioxideproductie, waardoor de noodzaak tot beademing wordt verlengd. Door een grotere energieopname dan energieverbruik kan er hyperglycemie ontstaan, waardoor er een verhoogde kans op infecties ontstaat en wonden langzamer helen. Daarnaast kan leversteathose optreden, waardoor de leverfuncties afnemen, wat (zeker in het geval van jonge kinderen) resulteert in een abnormale metabolische werking op lange termijn [25]. Bovendien kan overvoeding leiden tot hyperlipidemie, verhoogde zuurstofbehoefte, hypercapnie, infecties, zuur-base-stoornissen, azotemie, leukopenie, reticulo-endotheel systeem disfunctie en refeeding-stoornissen [22].

2.5 Bepalen van voedingstoestand

Om te bepalen of er sprake is van onder- of overvoeding, is het van belang om de voedingstoestand in kaart te brengen. De eerste mogelijkheid om de voedingstoestand van een kind vast te stellen, is door met behulp van groeicurves te kijken naar de verhoudingen tussen lichaamsgewicht, lichaamslengte en leeftijd van het kind, ook wel de antropometrische parameters genoemd [18]. Bij het diagnosticeren van ondervoeding wordt gebruik gemaakt van het onderscheid op basis van de acute of chronische fase. Bij acute ondervoeding wordt er gekeken naar de mate van afbuiging van de groeicurve van gewicht naar lengte, vetpercentage, bovenarmomtrek, *body mass index* (BMI) en huidplooidikte van de triceps om de voedingstoestand te kunnen bepalen. Om chronische ondervoeding vast te kunnen stellen, wordt gebruik gemaakt van de groeicurve met lengte naar leeftijd.

Naast de gebruikelijke groeicurven bestaan er groeicurven voor kinderen van andere etnische afkomst, prematuren en bepaalde ziektebeelden. Andere factoren om de voedingstoestand te bepalen zijn bepaling van de hoeveelheid oedeem, volume-overload en diurese [11].

Ook met behulp van biochemische parameters kan het metabolisme van een patiënt worden gemonitord [26]. Op het moment dat een kind wordt opgenomen op de KIC worden vaak lage plasmaconcentraties van cholesterol en triglyceriden gezien. Zodra er wordt gestart met enterale voeding, stijgen deze waarden vaak significant [27]. Daarnaast kan worden gekeken naar de hoeveelheid viscerale eiwitten, creatinewaarden en de stikstof- en elektrolytbalans [11]. Lage systemische concentraties van viscerale eiwitten worden gezien in het geval van ondervoeding, ontsteking en verminderde hepatische functie. Albumine, pre-albumine, transferrine, retinol-binding protein en fibronectine kunnen goede indicatoren zijn om ondervoeding te diagnosticeren. Met name pre-albumine en transferrine zijn vanwege hun korte halfwaardetijd goede markers om de voedingstoestand te bepalen. Wel wijken de waarden af bij aanwezigheid van bepaalde ziektebeelden, zoals nierfalen, veranderingen in ijzermetabolisme, leverziekten, infecties, sepsis en brandwonden. De elektrolytbalans is de laatste parameter om de voedingstoestand te kunnen bepalen. De incidentie van hypocalciëmie, hypofosfatemie en hypomagnesiëmie is hoog in kritisch zieke kinderen. Daarnaast kunnen operaties of infecties leiden tot een daling in de serumconcentraties van zink en ijzer. Er zijn dus veel verschillende parameters en methoden om de voedingstoestand te bepalen. Het verschilt erg per situatie op welke wijze dit gebeurt, zo wordt op de KIC van het UMCG voornamelijk gebruik gemaakt van antropometrische parameters.

2.6 Huidige bepalingen van energiebehoefte

2.6.1 Gouden standaard

De energiebehoefte van zieke kinderen wordt momenteel berekend met de formule van Stuurgroep Ondervoeding:

$$\text{Energiebehoefte} = \frac{REE * (AF + ZF - 1) * GF}{EAC} \quad (1)$$

Hierin worden de REE, een activiteitsfactor (AF), een ziektefactor (ZF), een groeifactor (GF) en de EAC samengenomen. De REE is een waarde die per patiënt verschilt, de andere factoren zijn afhankelijk van de situatie, leeftijd en activiteit van de patiënt. De REE wordt in de huidige praktijk berekend door middel van de formule van Schofield aan de hand van geslacht, leeftijd, gewicht, eventueel in combinatie met de lengte. Deze formule is oorspronkelijk afgeleid met behulp van data van gezonde mensen [4]. De verschillende vormen van de formule van Schofield worden weergegeven in tabel 1 [28], met gewicht in kilogram en lengte in meters.

De combinatie van de formule van Schofield en de formule van Stuurgroep Ondervoeding vormt momenteel de gouden standaard voor het bepalen van de energiebehoefte. De AF is het energieverbruik gedeeld door het REE en geeft een inschatting hoeveel energie er nodig is voor het ondernemen van activiteiten. De ZF is afhankelijk van de beïnvloeding van het REE door een onderliggende ziekte. De GF is de energie die nodig is voor normale groei en wordt bepaald aan de hand van de leeftijd en groeifase van het kind, eventueel kan hier ook nog een inhaal-groeifactor worden ingecalculeerd.

In formule 1 wordt veel gebruik gemaakt van aannames en daarnaast is de formule een momentopname [29]. De formule levert dan ook alleen een grove schatting op en houdt geen rekening met eventuele afwijkende lengte of gewicht van de patiënt, terwijl deze afwijkingen vaak voorkomen op de KIC. Daarnaast is er over de verschillende factoren veel controversie hoe accuraat ze zijn en zijn

Tabel 1: Formule van Schofield

Leeftijdscategorie	Geslacht	Schofield (G)	Schofield (G + L)
0-3 jaar	Man	$59,5 * G - 30,3$	$0,167 * G + 15,167 * L - 617,3$
	Vrouw	$58,3 * G - 31,1$	$16,2 * G + 10,227 * L - 413,3$
3-10 jaar	Man	$22,7 * G + 504,0$	$19,6 * G + 130,2 * L + 414,7$
	Vrouw	$20,3 * G + 486$	$161,7 * G + 161,7 * L - 371,0$
10-18 jaar	Man	$17,7 * G - 658$	$16,2 * G + 137,1 * L + 515,3$
	Vrouw	$13,4 * G + 692$	$8,4 * G + 465,4 * L + 200,0$
18-30 jaar	Man	$15,057 * G + 692,2$	$15,057 * G - 0,1 * L + 705,8$
	Vrouw	$13,384 * G + 692,6$	$13,623 * G + 2,83 * L + 98,2$

ze veelal op meerdere manieren te berekenen. De ZF wordt zelfs als irrelevant beschouwd en er zijn tegenstrijdige waarden voor gelijke ziekten bekend.

2.6.2 Indirecte calorimetrie

Een deel van de onzekerheid in het benaderen van de energiebehoefte door aannames kan al worden weggenomen door het gebruik van indirecte calorimetrie (IC) [30]. Met behulp van IC kan de REE worden berekend aan de hand van ademgassen, in plaats van gewicht en lengte, doordat in elke verbrandingsreactie in het lichaam een omzetting van O_2 naar CO_2 plaatsvindt. De verhouding waarin dit gebeurt, wordt de Respiratory Quotient (RQ) genoemd en hangt af van de reactie die plaatsvindt:

$$\text{RQ koolhydraten is } 6/6=1,0 \text{ wat volgt uit: } C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O \quad (2)$$

$$\text{RQ eiwitten is } 5/6=0,8 \text{ wat volgt uit: } 2C_3H_7O_2N + 6O_2 \rightarrow (NH_2)_2CO + 5CO_2 + 5H_2O \quad (3)$$

$$\text{RQ vetten is } 110/157=0,7 \text{ wat volgt uit: } 2C_{55}H_{106}O_6 + 157O_2 \rightarrow 110CO_2 + 106H_2O \quad (4)$$

De RQ blijkt in praktijk nog enigszins van deze formules af te kunnen wijken door de verschillende lengtes van eiwitten en vetten [30]. Het aantal kilocalorieën (kcal) dat bij elke verbrandingsreactie vrijkomt per gebruikte liter O_2 is ook bekend. De uiteindelijke data van de RQ en de kcal/liter O_2 zoals gebruikt door Weir staat in tabel 2 beschreven.

Tabel 2: Metabolische waarden voedingsstoffen

	Koolhydraten	Eiwitten	Vetten
RQ	$a = 1$	$b = 0,802$	$c = 0,718$
kcal/liter O_2	$h = 5,0478$	$i = 4,463$	$j = 4,735$
O_2 verbruikt	x	y	z

De verhouding tussen x , y en z geeft de verhouding tussen de verbranding van respectievelijk koolhydraten, eiwitten en vetten weer. De formules voor VO_2 voor koolhydraten, eiwitten en vetten kunnen gecombineerd worden tot: $VO_2 = x + y + z$. De formule voor VCO_2 geproduceerd kan dan worden geschreven als: $VCO_2 = ax + by + cz$, waarin: a = de RQ van koolhydraten, b = de RQ van eiwitten en c = de RQ van vetten. De formule van gebruikte energie kan worden opgeschreven als: $\text{Energieverbruik} = hx + iy + jz$, waarin: h = kcal vrijgekomen uit koolhydraten per liter O_2 , i = kcal vrijgekomen uit eiwitten per liter O_2 en j = kcal vrijgekomen uit vetten per liter O_2 . Deze formules kunnen worden samengevoegd tot formule 5.

$$Energieverbruik = \left(\left(h - (j - h) \left(\frac{1}{c - 1} \right) \right) VO_2 + (j - h) \left(\frac{1}{c - 1} \right) VCO_2 \right) \left(1 + \frac{(i - h) - (j - h) \left(\frac{b - 1}{c - 1} \right)}{i} p \right) \quad (5)$$

Hierin is p de fractie van de totale energie die is geproduceerd door eiwitten. Deze fractie van de totale energie geproduceerd door eiwitten kan alleen worden gemeten door de fractie ureum in de urine te meten. Vaak wordt deze term ook weggelaten, omdat in de situatie dat de totale energieproductie voor 12,5% uit eiwitafbraak bestaat, de formule maar 1% in totale energiebehoefte zal afwijken [31]. In de praktijk zal de afwijking niet verder oplopen dan 4% [32].

De verhouding tussen de VCO_2 en VO_2 kan ook worden gemeten aan de ademhaling, dit wordt de Respiratory Exchange Ratio (RER) genoemd. De RER is rechtstreeks om te schrijven naar de RQ, wanneer in een steady state (SS) wordt geademd. Hierdoor kan men aan de hand van de ademhaling niet alleen een idee krijgen van wat er wordt verbrand, maar ook of de RER een fysiologisch haalbare waarde aanneemt en of alle apparatuur goed is aangesloten en naar behoren werkt.

In sommige ziekenhuizen wordt IC nu al gebruikt om een eenmalige inschatting te maken van de REE [33]. Dit wordt gedaan door IC-apparatuur aan te sluiten op de patiënt en de patiënt in volledige rust vijf minuten in een steady state te laten ademhalen, waarbij er een variatie van minder dan 10% mag zijn in VCO_2 en VO_2 . Vervolgens wordt hieruit de REE per 24 uur benaderd [34]. Op deze manier wordt dus nog steeds een inschatting gemaakt van de totale energiebehoefte van de patiënt aan de hand van een momentopname, terwijl deze variabele kan zijn over de opnametijd. Deze variatie in de tijd is moeilijk in te schatten en alleen correct vast te stellen op het moment dat er continu wordt gemeten. Er is nu echter nog geen methode beschikbaar om de energiebehoefte continu te meten en real-time te verwerken. Daarnaast moet bij de huidige methode de patiënt vier uur voorafgaand aan het onderzoek nuchter zijn, omdat de metabolische factor bij deze inschatting niet meegenomen mag worden [35]. Ook moet de beademingsapparatuur worden losgekoppeld van de patiënt om de IC-apparatuur aan te kunnen sluiten, wat niet gewenst is bij patiënten die afhankelijk zijn van de beademing of worden beademd met hoge drukken. Bovendien is het best bevonden IC-apparaat, de metabole monitor Deltatrac IITM, niet meer in productie.

In eerder onderzoek is geprobeerd om de energiebehoefte alleen aan de hand van VCO_2 te berekenen [36]. Deze methode bleek echter te inaccuraat om te gebruiken, het had namelijk een accuratie van 10% en 5% bij respectievelijk 78% en 46% van de metingen.

3 Probleemstelling

In deze Multidisciplinaire Opdracht wordt onderzocht hoe de energiebehoefte bij kritisch zieke beademde patiënten continu en real-time kan worden gemeten. De hoofdvraag van dit onderzoek is als volgt:

“Hoe kan continu en real-time de energiebehoefte per tijdseenheid worden berekend en verwerkt met behulp van indirecte calorimetrie bij kritisch zieke beademde kinderen op de KIC van het UMCG?”

Om deze hoofdvraag te kunnen beantwoorden, zullen de volgende deelvragen uitgewerkt worden:

1. Hoe kan de energiebehoefte continu en real-time worden bepaald met behulp van indirecte calorimetrie?
 - (a) Welke parameters uit de ademhaling en formules zijn nodig om de energiebehoefte te berekenen?
 - (b) Welke apparatuur en sensoren zijn nodig om de waarden van de benodigde parameters te verkrijgen?
 - (c) In welke opstelling moeten deze apparatuur en sensoren worden aangesloten om continue indirecte calorimetrie te kunnen uitvoeren?
2. Hoe kunnen de verkregen signalen worden verwerkt in een wiskundig model om tot een output in calorieën per tijdseenheid te komen?
3. In hoeverre komt de gemeten energiebehoefte overeen met de verwachte energiebehoefte bepaald aan de hand van de huidige richtlijnen?
4. Hoe kan de gemeten real-time energiebehoefte worden geïnterpreteerd en vertaald naar de energie-inname op de KIC van het UMCG?
 - (a) In welke tijdsintervallen moet de energiebehoefte gemeten worden en indien nodig de energie-inname aangepast worden, rekening houdende met de accuraatheid en arbeidsintensiviteit?
 - (b) Hoe kan het model compenseren voor niet correcte energie-inname in de voorafgaande uren?

4 Methode

Het eerste onderdeel van de beantwoording van de hoofdvraag bestaat uit het ontwikkelen van een wiskundig model. Vervolgens is er een testopstelling en een meetopstelling gemaakt waarmee data kan worden verzameld, waarna een uitspraak kan worden gedaan over de accurate en validatie van het model.

4.1 Wiskundig model

4.1.1 Berekening tot energiebehoefte

Om continu en real-time de energiebehoefte bij kritisch zieke beademde kinderen uit ademgassen te kunnen bepalen en berekenen, is in het programma Polybench (Weener, Germany, Applied Biosignals GmbH) een wiskundig model gemaakt. Een afbeelding van het model (met downloadlink) wordt weergegeven in appendix A. Als inputs voor het gemaakte model zijn de parameters vermeld van tabel 3 vereist.

Tabel 3: Parameters model

Ingaande lucht	Uitgaande lucht
%O ₂	%O ₂
%CO ₂	%CO ₂
Temperatuur	Flow
Luchtvochtigheid	Druk

Omdat de samenstelling van de ingaande lucht bekend is door de instellingen van het beademings-apparaat en deze tevens constant is, zijn de volumepercentages O₂ en CO₂ van de ingaande lucht als instelbare constanten opgenomen in het model. Daarnaast worden de temperatuur en de luchtvochtigheid als bekend verondersteld, waardoor ook deze als constanten zijn opgenomen in het model. De waarden van de parameters van de uitgaande lucht zullen met behulp van sensoren moeten worden bepaald. Het model doorloopt enkele stappen met verschillende formules om uit bovengenoemde parameters uiteindelijk de energiebehoefte te bepalen.

De eerste stap in de berekening is het standaardiseren van het gemeten uitgeademde volume, berekend uit de integraal van de uitgaande flow. Om berekeningen te kunnen maken met het gemeten uitgeademde volume (*Ambient Temperature Pressure Saturated*, ATPS) moet deze naar een gestandaardiseerd volume (*Standard Temperature Pressure Dry*, STPD) worden omgezet, zodat deze universeel onafhankelijk is van temperatuur, druk en luchtvochtigheid. Om het gemeten uitgeademde volume te standaardiseren als gevolg van deze factoren, worden de berekeningen van respectievelijk formule 6, 7 en 8 uitgevoerd.

$$V_{ST} = V_{ATPS} * \frac{273^{\circ}K}{273^{\circ}K + T^{\circ}C} \quad (6)$$

$$V_{SP} = V_{ATPS} * \frac{P_B}{760mmHg} \quad (7)$$

$$V_{SPD} = V_{ATPS} * \frac{P_B - P_{H_2O}}{760mmHg} \quad (8)$$

Hierin is T de gemeten temperatuur in $^{\circ}C$, P_B de druk en P_{H_2O} de gemeten waterdampdruk in $mmHg$ van de uitgeademde lucht. Deze formules kunnen worden samengevoegd tot formule 9, waarbij er dus wordt gecorrigeerd voor temperatuur, druk en luchtvochtigheid.

$$V_{STPD} = V_{ATPS} * \frac{273^{\circ}K}{273^{\circ}K + T^{\circ}C} * \frac{P_B - P_{H_2O}}{760mmHg} \quad (9)$$

De volgende stap in de berekening is het omrekenen van het gestandaardiseerde uitgeademde volume naar het gestandaardiseerde ingeademde volume. Dit kan met behulp van de omgekeerde Haldane transformatie [8], beschreven in formule 10. Deze formule is gebaseerd op het feit dat er geen stikstof wordt verbruikt bij verbrandingsreacties. De geproduceerde stikstof zal voornamelijk renaal of fecaal worden uitgescheiden. Dit betekent dat het aantal ingeademde N_2 -moleculen nagenoeg gelijk is aan het aantal uitgeademde N_2 -moleculen. Wanneer een hoger volumepercentage N_2 in de uitademing wordt bevonden, betekent dit dus niet dat er meer N_2 is, maar veelal dat er minder andere bestandsdelen zijn. Anders dan bij het volume van lucht of het aantal CO_2 - en O_2 -moleculen, blijft de verhouding N_2 -moleculen en het STPD-volume lucht dus gelijk bij in- en uitademing. Door dit gegeven kan dit gestandaardiseerde ingeademde volume worden berekend zonder dat het nodig is om ook hier de temperatuur, luchtvochtigheid en druk te meten.

$$V_{I,STPD} = V_{E,STPD} * \frac{\%N_{2E}}{\%N_{2I}} \quad (10)$$

De derde stap in de berekening van het energieverbruik is het bepalen van het verbruikte volume O_2 en het geproduceerde volume CO_2 , respectievelijk VO_2 en VCO_2 . Dit kan worden gedaan met behulp van de gestandaardiseerde volumes en de volumepercentages O_2 en CO_2 , zoals weergegeven in formule 11 en 12.

$$VO_2 = \frac{(V_{I,STPD} * \%O_{2,in}) - (V_{E,STPD} * \%O_{2,uit})}{100} \quad (11)$$

$$VCO_2 = \frac{(V_{E,STPD} * \%CO_{2,uit}) - (V_{I,STPD} * \%CO_{2,in})}{100} \quad (12)$$

De vierde en tevens laatste stap is de omrekening van de VCO_2 en VO_2 naar energieverbruik in kcal. Dit wordt gedaan door middel van formule 13. Deze formule komt voort uit tabel 2 en formule 5 op pagina 14, waarbij de fractie kcal geproduceerd uit eiwitten is weggelaten.

$$Energieverbruik = 3,9406170212766 * VO_2 + 1,1063829787234 * VCO_2 \quad (13)$$

4.1.2 Weergavescherm

Verwerkte data door het model wordt gepresenteerd op het weergavescherm. Aangezien alle benodigde data bekend is, kan worden gekozen welke resultaten hierop worden weergegeven, afhankelijk van wat nodig wordt geacht voor de patiënt. Deze gegevens kunnen dan zowel grafisch als absoluut worden weergegeven. Appendix B geeft een voorbeeld van een mogelijk weergavescherm. Ten eerste zullen de verbruikte calorieën van het afgelopen uur en van de afgelopen 24 uur worden weergegeven, zodat de energie-inname van de patiënt hierop kan worden aangepast. Daarnaast wordt de RER-waarde gepresenteerd. Tijdens de testfase van het model kan de RER worden gebruikt om te controleren of de berekende uitkomsten van het model realistische waarden aannemen. Op het

moment dat er sprake is van overmatige lekkage of als de meetopstelling niet correct is aangesloten, zal er een onrealistische RER weergegeven worden. De metingen waarbij een RER hoger dan 1,15 is bereikt, worden als incorrect beschouwd, omdat een RER hoger dan 1,15 buiten het fysiologisch bereik van de mens valt [37]. Op het moment dat het ontwikkelde model in de kliniek wordt toegepast, kan er ook voor gekozen worden de RER weer te geven. Dit getal geeft dan een indicatie van de verhouding waarin de verschillende voedingsstoffen worden verbrand. Daarnaast kan er aan de hand van een 24-uurs meting een grafiek worden getoond om het circardiaan ritme van de patiënt in kaart te brengen. Door inzicht te krijgen in het circardiaan ritme, kan het ritme van de patiënt worden gecontroleerd en indien nodig beïnvloed.

Om de voeding correct op de energiebehoefte van de patiënt af te stemmen, is het van belang om de energie-inname te vergelijken met de energiebehoefte. Hierbij moet niet alleen worden gekeken naar de energiebehoefte op dit moment, maar ook naar het verschil tussen de energiebehoefte en de energie-inname over de afgelopen tijd. Dit verschil over de tijd wordt door het model bij elkaar opgeteld, waarna het cumulatieve verschil tussen de energie-inname en de energiebehoefte op het weergavescherm wordt gepresenteerd. Dit cumulatieve verschil geeft aan hoeveel calorieën de patiënt nog over heeft. Aan de hand van dit getal kan indien nodig gecompenseerd worden voor een tekort of een overschot aan voeding in de afgelopen uren.

4.2 Metingen

4.2.1 Onderzoekspopulatie

Om het model te kunnen testen en de resultaten te kunnen analyseren in realistische omstandigheden, is data verzameld door het uitvoeren van metingen op zes proefpersonen. Om een beeld te krijgen van de accurate en het model te testen in de praktijk, zijn ten eerste metingen uitgevoerd op vier gezonde studenten. Vervolgens zijn metingen uitgevoerd op twee patiënten van de Kinder IC. De patiënten werden geïncubeerd wanneer zij werden beademd op de KIC. Exclusiecriteria hierbij zijn het gebruik van hoogfrequente oscillerende beademing, NO-beademing (bij pulmonale hypertensie) en heliox beademing (bij status astmatics).

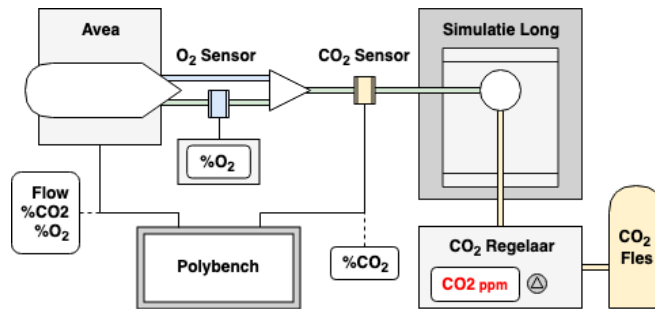
4.2.2 Meetopstelling

De eerste testen van het model zijn uitgevoerd met behulp van de testopstelling van figuur 1a. Een schematische weergave van de testopstelling is te zien in figuur 1b. Met behulp van een beademingsapparaat, de Avea (Mettawa, USA, Vyaire Medical), wordt lucht in de simulatielong gepompt. De fractie zuurstof van deze ingaande lucht (*Fraction of inspired oxygen*, FiO_2) is ingesteld op een vaste waarde van 0,21 en de hoeveelheid CO_2 bedraagt 0 vol%. Op de simulatielong is een CO_2 -fles aangesloten, waarmee met behulp van een regelaar CO_2 in de simulatielong wordt gepompt, zodat de uitgaande lucht wel CO_2 zal bevatten. Om deze hoeveelheid CO_2 te bepalen, is een volumetrische capnograaf, de Capnostat[®] 5 (Mettawa, USA, Vyaire Medical), aangesloten tussen de splitsing en de simulatielong. Om de hoeveelheid O_2 van de uitgaande lucht te meten, is op het expiratoire been, vlak achter de splitsing, een O_2 -sensor, de AX300-I (City of Industry, USA, Teledyne Analytical Instruments), aangesloten. Omdat het wiskundig model is aangesloten op de Avea, kunnen direct de flowcurve en de samenstelling van de in- en uitgaande lucht worden uitgelezen. Op deze manier is duidelijk geworden in welke eenheden de verschillende parameters worden uitgelezen, zodat het model kon worden aangepast om een correcte berekening van het energieverbruik te kunnen uitvoeren.

Voor de uiteindelijke meetopstelling voor het uitvoeren van metingen bij de proefpersonen is de simulatielong vervangen door een beademingsmasker of een beademingstube bij respectievelijk de



(a) Foto



(b) Schematisch

Figuur 1: Testopstelling

gezonde studenten en de patiënten. Daarnaast werd bij de patiënten de O_2 -sensor op een andere plek op het expiratoire been aangesloten, namelijk tussen de verbinding van de beademingsbuis en de Avea, ten behoeve van de patiëntveiligheid.

4.2.3 Kalibratiemetingen O_2 -sensor

Tijdens de eerste metingen die zijn uitgevoerd op de proefpersonen, bleken de uitkomsten van het model niet realistisch te zijn. De oorzaak ligt mogelijk bij de afwijkende waarden voor de VO_2 , veroorzaakt door de O_2 -sensor die hogere waarden voor de uitgeademde dan ingeademde lucht aangaf. Om de mate van afwijking van de waarden afkomstig van de O_2 -sensor te kunnen bepalen, zijn enkele kalibratiemetingen uitgevoerd. Voor deze metingen wordt de O_2 -sensor aangesloten op het inspiratoire been tussen de Avea en de beademingsbuis, zodat er wordt gemeten op de lucht die direct afkomstig is uit de Avea. De eerste kalibratiemeting is een observatiemeting bij een kalibratiepercentage op buitenlucht van 20,9 vol% [36], waarbij een tabel is gemaakt van FiO_2 (uit de Avea) tegen het gemeten volumepercentage O_2 op de sensor. De waarde is vastgesteld op het moment dat de sensor tien seconden lang dezelfde waarden aangaf. Bij de overige kalibratiemetingen (meting A, B en C) is de meetduur vastgesteld op vijf minuten. De sensor wordt hierbij gekalibreerd met O_2 -percentages van 100 vol% (meting A en B) of 20,9 vol% (meting C). De ingestelde FiO_2 op de Avea wordt vervolgens vanaf 1,0 steeds verlaagd in stappen van 0,1 totdat het minimum van 0,21 wordt bereikt. De reeks metingen bij de kalibratie met 100 vol% wordt twee keer uitgevoerd en bij de kalibratie met 20,9 vol% wordt deze reeks eenmaal uitgevoerd.

4.2.4 Meetprocedure

Voorafgaand aan de meting wordt de O_2 -sensor, die is aangesloten op het expiratoire been, gekalibreerd aan de buitenlucht (20,9 vol% O_2).

Om een accurate inschatting van het energieverbruik over 24 uur te maken vanuit een meting van

kortere duur, moet aan twee eisen worden voldaan. Een eventuele lekkage maximaal 10% bedragen en er moet een steady state worden bereikt gedurende een bepaalde periode [38]. Wanneer aan deze eisen wordt voldaan, kan het energieverbruik tijdens de steady state naar een 24-uurs energieverbruik worden gegeneraliseerd. De steady state wordt gedefinieerd als een periode waarin de variatie van de VCO_2 en de VO_2 minder is dan 10%. Hoewel meestal een minimale steady state-duur van vijf minuten wordt aangenomen, blijkt dat bij een kortere steady state-duur van drie minuten significant meer mensen de steady state bereiken en blijkt er geen significant verschil in resultaten over 24 uur te ontstaan [39]. Om deze reden wordt in dit onderzoek gekozen voor een steady state, waarbij de maximale afwijking 10% is, met een duur van drie minuten.

Wanneer de steady state niet kan worden bereikt gedurende de meting, kan als alternatief de gemiddelde REE over een halfuur aan metingen worden genomen. De meetduur in dit onderzoek wordt daarom bij patiënten vastgesteld op een halfuur. Omdat het ademen via een beademingsmasker door de studenten als onprettig wordt ervaren, is de meetduur bij de studenten gereduceerd tot een kwartier.

4.3 Validatie model

4.3.1 Aan de hand van meetresultaten

Om de resultaten van de validatiemetingen van het model te kunnen analyseren, worden deze vergeleken met de gouden standaard. Met behulp van de formule van Schofield kan een inschatting worden gemaakt van de REE [28]. De formule van Schofield maakt ofwel gebruik van alleen gewicht (G) ofwel van gewicht en lengte ($G + L$) en is verschillend voor mannen en vrouwen en per leeftijdscategorie. De relevante vormen van de formule worden weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Formule van Schofield (0-3, 18-30 jaar)

Leeftijdscategorie	Geslacht	Schofield (G)	Schofield ($G + L$)
0-3 jaar	Man	$59,5 * G - 30,3$	$0,167 * G + 15,167 * L - 617,3$
	Vrouw	$58,3 * G - 31,1$	$16,2 * G + 10,227 * L - 413,3$
18-30 jaar	Man	$15,057 * G + 692,2$	$15,057 * G - 0,1 * L + 705,8$
	Vrouw	$13,384 * G + 692,6$	$13,623 * G + 2,83 * L + 98,2$

De berekende waarden voor de REE worden vervolgens omgerekend naar de totale dagelijkse energiebehoefte. Dit wordt gedaan aan de hand van de formule van Stuurgroep Ondervoeding, formule 1 op pagina 12.

4.3.2 Aan de hand van gesimuleerde FeO_2

Bij de metingen met de O_2 -sensor, bleek deze grote afwijkingen te geven. Om het wiskundig model onafhankelijk van de O_2 -sensor te kunnen valideren, wordt de fractie zuurstof van de uitgeademde lucht (*Fraction of expired oxygen*, FeO_2) gesimuleerd. Dit gebeurt door middel van bewerking van het expiratoire CO_2 -signaal, zoals weergegeven in formule 14. Voor de “factor RER” is een waarde van 1,3 gekozen, omdat hierbij de RER een waarde van ongeveer 0,8 aanneemt. Dit is een waarde die wordt gezien bij een gebalanceerd dieet en die binnen het fysiologische bereik valt [40], wat een voorwaarde is om de resultaten van de meting te kunnen interpreteren. Om de resultaten van de validatiemetingen met een gesimuleerd FeO_2 -signaal te kunnen analyseren, worden ook deze vergeleken met de gouden standaard.

$$FeO_2 = FiO_2 - FeCO_2 * factorRER \quad (14)$$

5 Resultaten

5.1 Kalibratiemetingen O₂-sensor

De resultaten van de kalibratiemetingen van de O₂-sensor worden uitgezet in figuur 2 t/m 5 op pagina 22 en 23. In figuur 2 is het maximale verschil (in absolute volumepercenten) van de kalibratiemetingen uitgezet. Het maximale verschil is 4,5 vol% en 5,5 vol% bij respectievelijk een kalibratie op 100 vol% en 20,9 vol% O₂. In figuur 3 is het gemiddelde verschil van de kalibratiemetingen uitgezet. Dit varieert tussen de -3,85 vol% en -0,24 vol% bij een kalibratie op 100 vol% O₂ en tussen de -0,85 vol% en 4,75 vol% bij kalibratie op 20,9 vol% O₂. In figuur 4 wordt de gemiddelde afwijking (in relatieve procenten) van de kalibratiemetingen weergegeven. Figuur 5 laat het maximale verschil van kalibratiemeting C en de observatiemeting zien. De exacte waarden van de observatiemeting en de vijf minuten-durende kalibratiemetingen worden weergegeven in respectievelijk tabel 12 en tabel 13 in appendix C.

In tabel 5 wordt FeO_{2,Sensor} tegen FiO₂ weergegeven. Hoewel er nog niet is gecorrigeerd voor druk, temperatuur en luchtvochtigheid, geeft dit een indicatie van resultaten uit de ruwe data. In drie gevallen is FeO_{2,Sensor} hoger dan de FiO₂.

Tabel 5: Verschil FiO₂ en FeO_{2,Sensor}

	FiO ₂	FeO _{2,Sensor}	(FiO ₂ - FeO _{2,Sensor}) * 100
Student 1	0,21	0,1707	3,93
	0,21	0,2129	-0,29
Student 2	0,21	0,1763	3,37
	0,21	0,1824	2,76
Student 3	0,21	0,1796	3,04
	0,21	0,1699	4,01
Student 4	0,21	0,2134	-0,34
Patiënt 1	0,30	0,2910	0,90
Patiënt 2*	0,25	0,3495	-9,95

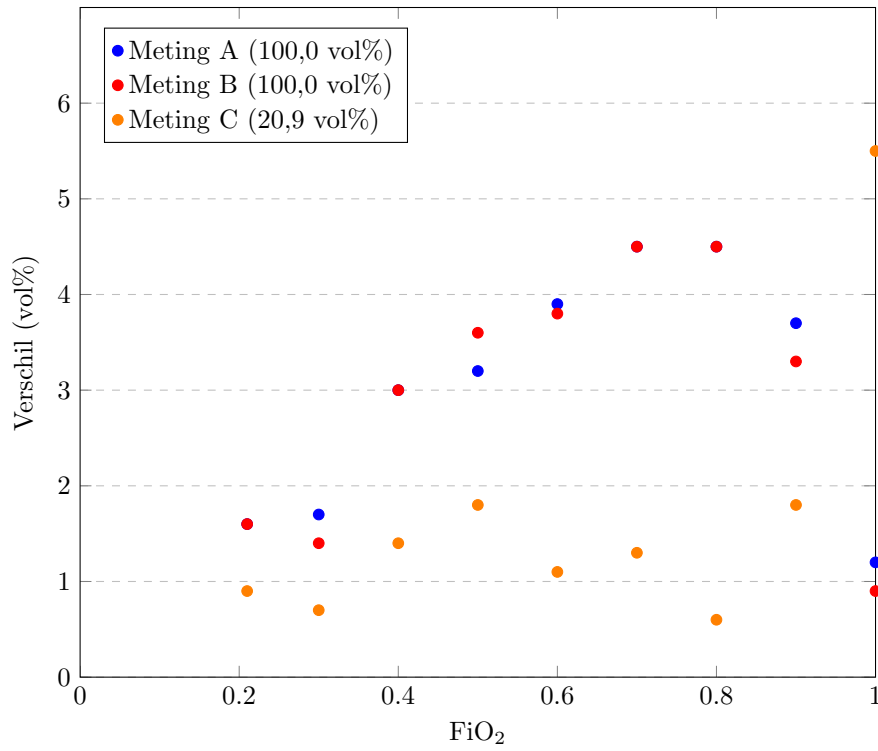
*FiO₂ gaat enkele malen tijdens meting naar 1,0

5.2 Onderzoekspopulatie

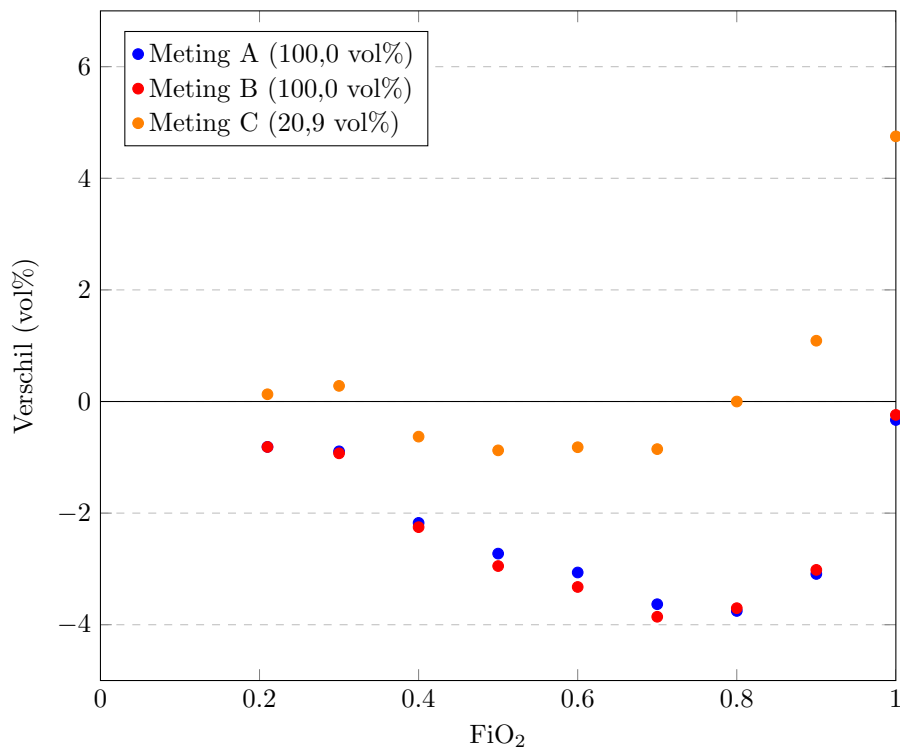
De gegevens over de zes proefpersonen worden weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Informatie onderzoekspopulatie

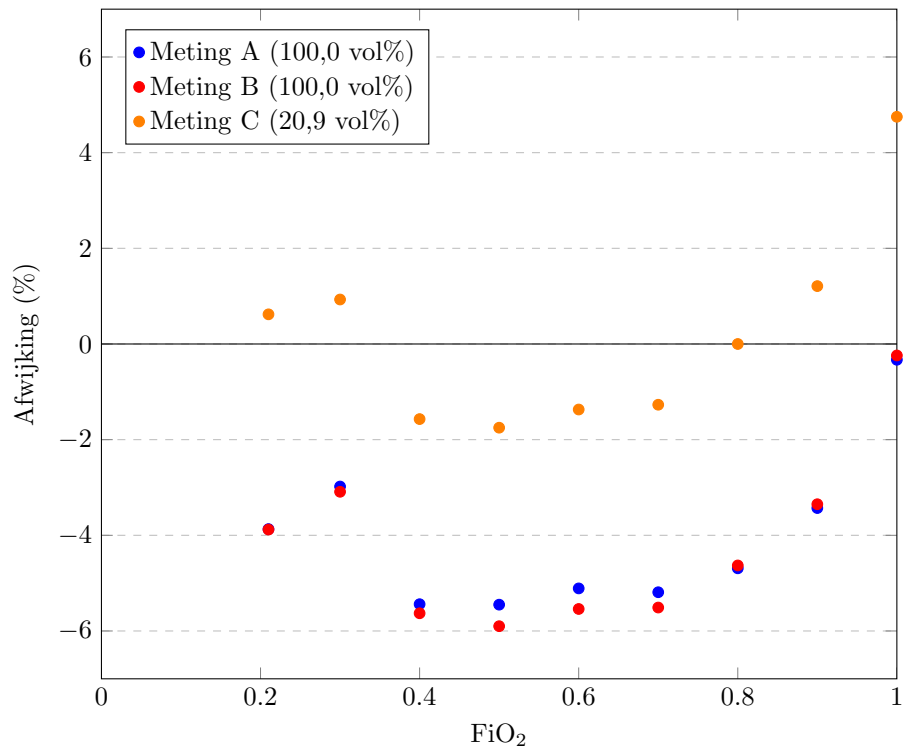
	Geslacht	Leeftijd	Lengte	Gewicht	FiO ₂	Ziektestatus
Student 1	V	23 jaar	170,0 cm	62,0 kg	0,21	Gezond
Student 2	V	20 jaar	180,0 cm	70,0 kg	0,21	Gezond
Student 3	M	21 jaar	178,0 cm	74,0 kg	0,21	Gezond
Student 4	M	21 jaar	179,0 cm	75,0 kg	0,21	Gezond
Patiënt 1	M	9 maanden	69,2 cm	9,4 kg	0,30	Syndroom van Noonan, Pulmonalis stenose met hypertrofische cardiomyopathie
Patiënt 2	M	3 jaar	84,6 cm	9,7 kg	0,25	Syndroom van Alagille, Post-operatief na relaparotomie na volledig ischemische ileum



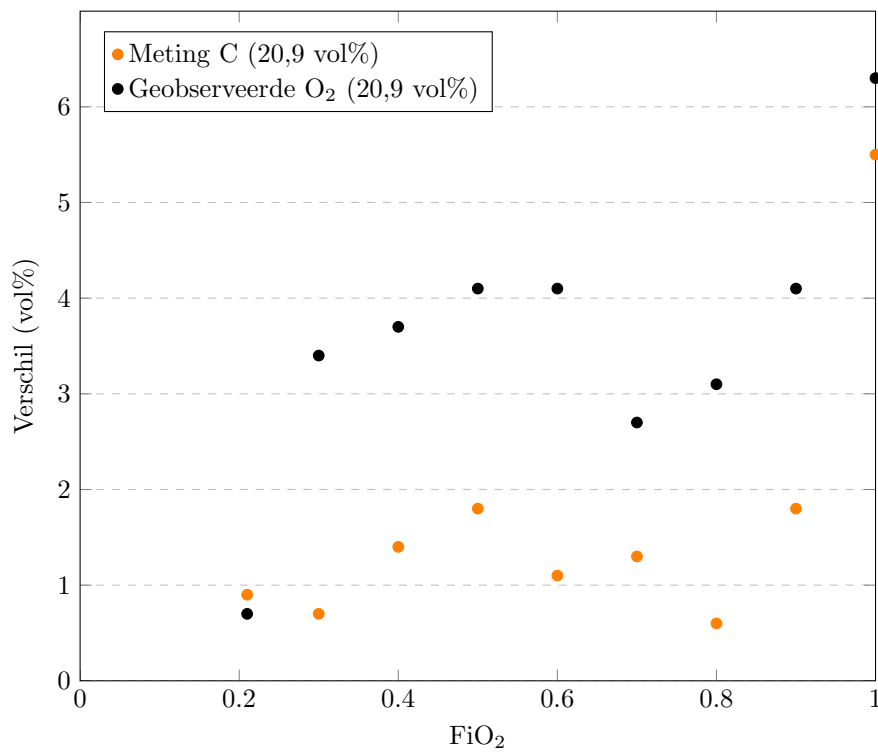
Figuur 2: Maximale verschil O₂ (zoals beschreven in tabel 13 in appendix C)



Figuur 3: Gemiddelde verschil O₂ (zoals beschreven in tabel 13 in appendix C)



Figuur 4: Gemiddelde afwijking O₂ (zoals beschreven in tabel 13 in appendix C)



Figuur 5: Maximale verschil (zoals beschreven in tabel 13 in appendix C) uitgezet tegen verschil geobserveerde O₂ (zoals beschreven in tabel 12 in appendix C)

5.3 Gouden standaard

In tabel 7 worden de berekende uitkomsten weergegeven voor de REE, die zijn bepaald met de formules van Schofield en de aan de hand daarvan berekende totale dagelijkse energiebehoefte, berekend met de formule van Stuurgroep Ondervoeding. De waarden worden weergegeven in kcal. Deze berekening bevat enkele factoren met vaste waarden, die worden weergegeven in tabel 14 in appendix C. De EAC wordt in de berekening voor validatie van de meetresultaten echter niet meegenomen, omdat deze waarde geen invloed heeft op het energieverbruik, maar enkel iets zegt over het gedeelte van de ingenomen energie dat daadwerkelijk wordt opgenomen.

Tabel 7: Resultaten gouden standaard

	Schofield (G)	St.Ondervoeding (G)	Schofield (G+L)	St.Ondervoeding (G+L)
Student 1	1522,41	2283,61	1423,93	2135,89
Student 2	1629,48	2444,22	1561,25	2341,82
Student 3	1806,42	2709,63	1802,22	2703,33
Student 4	1821,48	2732,21	1817,18	2781,39
Patiënt 1	529,00	581,90	433,83	477,21
Patiënt 2	546,85	836,86	667,45	1021,20

5.4 Validatiemetingen

In tabel 8 worden de gegevens en resultaten van de validatiemetingen weergegeven. Omdat de metingen op twee verschillende dagen zijn uitgevoerd en de O₂-sensor dus twee keer (op buitenlucht) is gekalibreerd, wordt er onderscheid gemaakt tussen kalibratiemoment α en β . In tabel 15 in appendix C wordt een overzicht gegeven van de duur en het begintijdstip van de metingen. Van de zeven metingen bij de studenten is er slechts drie keer een steady state bereikt, bij de patiënten werd in beide metingen een steady state bereikt.

Zoals blijkt uit tabel 8 hebben alle metingen met kalibratiemoment β , met uitzondering van de eerste meting op student 1, een RER boven de fysiologische grens van 1,15. De metingen met een RER buiten het fysiologisch bereik worden als incorrect beschouwd.

Tabel 8: Resultaten validatiemetingen

	Lekkage	SS	Duur SS	RER SS	kcal SS	RER meting	kcal meting	Kalibratie- moment
Student 1	3%	Nee				0,89	2321,4	β
	2%	Ja	3 min	3,63*	885,6	4,82*	785,9	β
Student 2	3%	Ja	3 min	0,75	2161,4	0,73	2301,6	α
	4%	Ja	3 min	1,01	2652,9	1,02	2615,7	α
Student 3	4%	Nee				1,25*	2381,9	α
	5%	Nee				0,98	2613,8	α
Student 4	2%	Nee				5,13*	850,6	β
Patiënt 1	3%	Ja	5 min	1,79*	278,5	1,74*	274,1	β
Patiënt 2	5%	Ja	5 min	2,90*	175,6	2,35*	428,6	β

* RER > 1,15 en daarmee buiten het fysiologisch bereik.

5.5 Analyse validatiemetingen

In tabel 9 worden de absolute verschillen weergegeven tussen het gemeten energieverbruik en het energieverbruik berekend met de gouden standaard. De gemiddelde absolute afwijking tussen de metingen en de formule volgens Stuurgroep Ondervoeding (G) is 26,11%. Op het moment dat er alleen naar de metingen met steady state wordt gekeken, is de gemiddelde absolute afwijking 40,27%. De gemiddelde absolute afwijking tussen de metingen en de formule volgens Stuurgroep Ondervoeding (G + L) is 29,58% en 40,79% op het moment dat er wordt vergeleken met de metingen met steady state. Op het moment dat er alleen wordt gekeken naar de metingen waarbij een fysiologisch haalbare RER is bereikt, is de gemiddelde absolute afwijking tussen de metingen en de formule volgens Stuurgroep Ondervoeding (G) 3,48%. Wanneer er alleen naar de metingen met steady state wordt gekeken, is de gemiddelde absolute afwijking 10,05%. De gemiddelde absolute afwijking tussen de metingen en de formule volgens Stuurgroep Ondervoeding (G + L) is 5,28% en 10,49% wanneer er wordt vergeleken met de metingen met steady state.

Tabel 9: Resultaten validatiemetingen ten opzichte van gouden standaard

	Gemeten waarde	St. Ondervoeding (G)	Verschil	Afwijking (%)	St. Ondervoeding (G+L)	Verschil	Afwijking (%)
St. 1 met. 1	2321,10	2283,61	37,49	1,64	2135,89	185,21	8,67
St. 1 met. 2*	785,90	2283,61	-1497,71	-65,59	2135,89	-1349,99	-63,21
St. 1 met. 2 SS*	885,60	2283,61	-1398,01	-61,22	2135,89	-1250,29	-58,54
St. 2 met. 1	2301,60	2444,22	-142,62	-5,83	2341,82	-40,22	-1,72
St. 2 met. 1 SS	2161,40	2444,22	-282,82	-11,57	2341,82	-180,42	-7,70
St. 2 met. 2	2515,70	2444,22	71,48	2,92	2341,82	173,88	7,42
St. 2 met. 2 SS	2652,90	2444,22	208,68	8,54	2341,82	311,08	13,28
St. 3 met.1*	2381,90	2709,63	-327,73	-12,10	2703,33	-321,43	-11,89
St. 3 met. 2	2613,80	2709,63	-95,83	-3,54	2703,33	-89,53	-3,31
St. 4 met. 1*	850,60	2732,21	-1881,61	-68,87	2781,39	-1930,79	-69,42
Pat. 1 met. 1*	274,10	581,90	-307,8	-52,90	477,21	-203,11	-42,56
Pat. 1 met. 1 SS*	278,50	581,90	-303,4	-52,14	477,21	-198,71	-41,64
Pat. 2 met. 1*	428,60	546,85	-118,25	-21,62	1021,2	-592,6	-58,03
Pat. 2 met. 1 SS*	175,60	546,85	-371,25	-67,89	1021,2	-845,6	-82,80

* RER >1,15 en daarmee buiten het fysiologisch bereik

Waarin St.= student, Pat.=patiënt en met.=meting

5.6 Validatiemetingen met gesimuleerde FeO₂

In tabel 10 wordt een overzicht gegeven van de waarden van de verschillende validatiemetingen bij een aangepast, gesimuleerd FeO₂ signaal.

Tabel 10: Resultaten validatiemetingen met gesimuleerd FeO₂

	Lekkage	SS	Duur SS	RER SS	Kcal SS	RER Meting	Kcal meting	FiO ₂
Student 1	3%	Nee				0,81	2522,2	0,21
	2%	Ja	3	0,82	2566,3	0,82	2698,0	0,21
Student 2	3%	Ja	3	0,80	1939,8	0,82	2118,1	0,21
	4%	Ja	3	0,81	3268,6	0,82	3211,0	0,21
Student 3	4%	Nee				0,81	3464,2	0,21
	5%	Nee				0,81	2942,9	0,21
Student 4	2%	Nee				0,82	2889,4	0,21
Patiënt 1	3%	Ja	5	0,83	520,9	0,86	509,3	0,30
Patiënt 2	5%	Ja	5	0,82	463,2	0,84	479,4	0,25

5.7 Analyse validatiemetingen met gesimuleerde FeO₂

Tabel 11 geeft de absolute verschillen en de relatieve afwijkingen tussen het gemeten energieverbruik met een gesimuleerd FeO₂ en gouden standaard. De gemiddelde absolute afwijking tussen de metingen en de formule volgens Stuurgroep Ondervoeding (G) is 19,67%. Op het moment dat er alleen naar de steady state wordt gekeken is de gemiddelde absolute afwijking 24,38%. De gemiddelde absolute afwijking tussen de metingen en de formule volgens Stuurgroep Ondervoeding (G + L) is 21,70% en 27,91% op het moment dat er wordt vergeleken met de steady state.

Tabel 11: Resultaten validatiemetingen met gesimuleerd FeO₂ ten opzichte van gouden standaard

	Gemeten Waar- den	St Onder- voeding (G)	Vershil	Afwijking (%)	St. Onder- voeding (G + L)	Vershil	Afwijking (%)
St. 1 met. 1	2522,20	2283,61	-238,59	10,45	2135,89	-386,31	18,09
St. 1 met. 2	2798,00	2283,61	-514,39	22,53	2135,89	-662,11	31,00
St. 1 met. 2 SS	2566,30	2283,61	-282,69	12,38	2135,89	-430,41	20,15
St. 2 met. 1	2118,10	2444,22	326,12	-13,34	2341,82	223,72	-9,55
St. 2 met. 1 SS	1939,80	2444,22	504,42	-20,64	2389,61	449,81	-18,82
St. 2 met. 2	3211,00	2444,22	-766,78	31,37	2389,61	-821,39	34,37
St. 2 met. 2 SS	3268,60	2444,22	-824,38	33,73	2389,61	-878,99	36,78
St. 3 met. 1	3464,20	2709,63	-754,57	27,85	2703,33	-760,87	28,15
St. 3 met. 2	2942,90	2709,63	-233,27	8,61	2703,33	-239,57	8,86
St. 4 met. 1	2889,40	2732,21	-157,19	5,75	2781,39	-108,10	3,88
St. 1 met. 1	509,30	581,90	72,60	-12,48	477,21	-32,09	6,72
Pat. 1 met. 1 SS	520,90	581,90	61,00	-10,48	477,21	-43,69	9,16
Pat. 2 met. 1	479,40	836,86	357,46	-42,71	1021,20	541,80	-53,06
Pat. 2 met. 1 SS	463,20	836,86	373,66	-44,65	1021,20	558,00	-54,60

Waarin st.= student, pat.=patiënt en met.=meting

6 Discussie

In dit onderzoek is een wiskundig model gemaakt en zijn testmetingen uitgevoerd om te onderzoeken of de energiebehoefte van kritisch zieke beademde patiënten op de KIC continu en real-time kan worden gemeten, om zo onder- of overvoeding te voorkomen. Hiermee zou uiteindelijk de (par)enterale voeding, die het kind krijgt toegediend, aangepast kunnen worden op de daadwerkelijke energiebehoefte en hoeven er geen inschattingen meer gemaakt te worden aan de hand van formules die gebruik maken van voorspellende waarden. Bij de dataverwerking van dit onderzoek bleek echter dat de resultaten van de metingen geen realistische waarden aannemen en in grote mate afwijken van de uitkomsten van de gouden standaard. De meest waarschijnlijke oorzaak ligt bij de O₂-sensor. Deze bleek tijdens de metingen namelijk al grote afwijkingen aan te geven, waarna is besloten kalibratiemetingen uit te voeren. Een tweede mogelijke oorzaak is het feit dat de vergelijking met de huidige gouden standaard zeer dubieus is, omdat hiervoor veel inschattingen moeten worden gemaakt. Ondanks het feit dat het product op dit moment nog niet in de kliniek kan worden gebruikt, zijn het model en de meetopstelling veelbelovend. Daarom is het van belang dat er in de toekomst meer onderzoek wordt gedaan, waardoor uiteindelijk een product kan worden ontwikkeld waarmee onder- en overvoeding op de KIC kunnen worden voorkomen.

6.1 O₂-sensor

Alle apparatuur die in dit onderzoek voor de test- en meetopstelling wordt gebruikt, is momenteel in gebruik op de afdeling KIC in het UMCG, met uitzondering van de O₂-sensor. De O₂-sensor is wel in bezit van de onderzoeksgroep op de afdeling. In de specificaties staat dat de O₂-sensor een vertraging heeft van maximaal zes seconden en een verschil heeft van maximaal 2 vol% [41]. Uit de metingen van dit onderzoek blijkt echter dat deze verschillen waarden tot 5,5 vol% kunnen aannemen. Bij de meting wordt gebruik gemaakt van het verschil in volumepercentage tussen de in- en uitgaande lucht, wat theoretisch rond de 4 vol% ligt. In tabel 5 komen verschillen voor in volumepercentage O₂ tussen in- en uitgaande lucht van 2,76 vol% tot 4,01 vol%, waarbij de RER binnen het fysiologische bereik ligt en er gesproken kan worden van een accurate meting. Het maximale verschil is dus groter dan het te meten volumepercentage. Dit wijst erop dat de patiënt meer O₂ uitademt dan inademt, wat fysiologisch niet mogelijk is. Als gevolg hiervan is de FeO₂-sensor niet bruikbaar in het model. Op het moment dat door een inaccurate sensor wordt waargenomen dat de patiënt zowel 21 vol% O₂ inademt als uitademt, terwijl er daadwerkelijk 17 vol% O₂ uitgeademd wordt, verschilt de berekende energiebehoefte een factor 0,41 met de daadwerkelijke energiebehoefte. Dit zou in de kliniek betekenen dat de patiënten mogelijk maar 41% van de benodigde energie zouden krijgen toegediend als gevolg van een inaccurate O₂-sensor. Het is daarom van belang om een zeer accurate O₂-sensor aan de meetopstelling toe te voegen.

In eerste instantie werd gedacht dat kalibratie van de O₂-sensor aan de buitenlucht minder nauwkeurig zou zijn dan een kalibratie aan 100 vol% O₂. Dit omdat er een verwachting was dat de O₂-concentratie in de onderzoeksruimte zou kunnen afwijken van de verwachte 20,9 vol% door de geringe omvang van de ruimte en het veelvuldig gebruik van beademingsapparatuur, waardoor 100% zuurstof in de kamer is vrijgekomen. Daarom is de O₂-sensor tijdens een volgend bezoek aan het UMCG gekalibreerd aan 100% O₂ en is opnieuw gekeken naar het verschil tussen de waarde gemeten door de O₂-sensor en de ingestelde FiO₂ op de beademingsapparatuur. Bij deze kalibratiemetingen was er bij alle FiO₂-waarden, uitgezonderd van 1,0, een kleinere afwijking wanneer gekalibreerd werd op buitenlucht dan wanneer er gekalibreerd werd op 100 vol% O₂. Hierdoor kan niet worden bevestigd dat kalibratie op 100 vol% O₂ voor een verhoging in accuratie van de O₂-sensor zal zorgen. Bij de twee kalibratiemetingen bij 100% O₂, lijkt de afwijking consistent te zijn. Echter, in figuur 5 op pagina 23 en tabel 13 blijken de geobserveerde verschillen O₂ vol% veelal veel groter te zijn dan de gemeten verschillen en dus niet overeen te komen. Dit doet vermoeden dat er een variëteit in de afwijking tussen verschillende kalibraties bestaat wanneer er wordt gekalibreerd op

buitenlucht. Hierdoor is het niet mogelijk om een omrekenfactor te kunnen bepalen. Bij een kalibratie op buitenlucht en een FiO_2 van 0,21 lijken er wel voldoende accurate metingen, door het lage gemiddelde verschil van 0,13 vol%, het geobserveerde verschil van slechts 0,7 vol% en de maximale gemeten verschil van 0,9 vol%. In tabel 5 kan worden waargenomen dat er bij enkele metingen een negatieve waarde voor het verschil in FiO_2 en $\text{FeO}_{2,\text{Sensor}}$ is, wat erop wijst dat ook hier meer O_2 wordt uitgeademd dan ingeademd. Ook hebben deze metingen een RER die boven het fysiologisch bereikt ligt, wat kan worden verklaard door het hoge uitgaande O_2 vol%. Al deze metingen zijn na dezelfde O_2 -kalibratie uitgevoerd, wat doet vermoeden dat deze onrealistische waarden een gevolg kunnen zijn van de inaccuratie van de O_2 -sensor. Het gevolg hiervan is dat de O_2 -sensor dus niet altijd bij een kalibratie op buitenlucht en een FiO_2 van 0,21 bruikbare waarden geeft. Er zal nog moeten worden onderzocht of dit een eenmalige fout in de kalibratie is geweest of dat dit een vaker optredend probleem is.

Als mogelijke oplossing voor de gevolgen van de afwijkende waarden van de O_2 -sensor, kan wellicht zowel de in- als de uitgeademde lucht met dezelfde O_2 -sensor worden gemeten. Het is niet mogelijk om dit met twee verschillende O_2 -sensoren te doen, omdat is gebleken dat de uitkomsten erg verschillen per kalibratiemoment. Wanneer de sensor wordt geplaatst op dezelfde plek als de capnograaf (dus tussen de splitsing en de tube of masker), kan met deze sensor het volumepercentage O_2 van zowel de in- als uitgeademde lucht en het verschil hiertussen worden bepaald, zonder dat het kalibratiemoment dit beïnvloedt. Voor de berekening is immers alleen het verschil in volumepercentage O_2 van belang, aangezien de exacte waarden niet worden gebruikt in het ontwikkelde model. Uit figuur 5 op pagina 23 blijkt echter dat de afwijking niet lineair is, maar dat deze verandert afhankelijk van de FiO_2 . Dit betekent dat er nog een klein verschil in afwijking zal zitten tussen de in- en uitgeademde lucht, waardoor deze meting ook niet volledig accuraat zal zijn. Met deze methode zal het verschil tussen in- en uitgaande O_2 wel vele malen dichter bij de werkelijkheid liggen dan de resultaten die uit de metingen van dit onderzoek zijn gekomen. Er wordt daarom geadviseerd om te onderzoeken of de metingen accuraat genoeg worden bevonden op het moment dat er een sensor wordt gebruikt om zowel het in- als uitgaande volumepercentage O_2 te meten.

6.2 Interpretatie resultaten validatiemetingen

Bij de interpretatie van de meetresultaten worden alleen de resultaten met een RER binnen het fysiologisch bereik meegenomen. Hiervoor is gekozen, omdat een RER buiten het fysiologisch bereik duidt op een onjuist gemeten volumepercentage O_2 in de uitgaande lucht en dus uiteindelijk een onjuiste energiebehoefte. De gemeten waarden met een fysiologisch haalbare RER hebben een afwijking tussen de -11,57% en de 8,54% ten opzichte van de uitkomsten van de formules van Schofield en Stuurgroep Ondervoeding (G), en tussen de -7,70% en 13,28% ten opzichte van de formules (G+L). Opvallend hierbij is dat de twee grootste afwijkingen worden gezien tijdens een steady state. Een oorzaak hiervan zou kunnen zijn dat de O_2 -sensor geen correcte waarde gaf. Doordat de steady state maar drie minuten wordt gemeten, in tegenstelling tot de volledige metingen van een kwartier, kan het zijn dat de afwijkende O_2 -waarden tijdens de steady state een groter effect op de uitkomst hebben. Een tweede oorzaak zou kunnen zijn dat de metingen zittend en niet nuchter zijn uitgevoerd, waardoor er een hogere metabole activiteit is geweest dan in het geval dat het lichaam in volledige rust verkeerde. Er is echter te weinig data beschikbaar om daar uitsluitsel over te kunnen geven.

Uit de volledige metingen met een fysiologisch haalbare RER volgt een gemiddelde absolute afwijking van 3,48% ten opzichte van de uitkomsten van de formules op basis van gewicht en van 5,28% ten opzichte van de formules op basis van lengte en gewicht. Deze relatief kleine afwijkingen geven een hoopvol beeld over de werking van het model op het moment dat er goed werkende apparatuur wordt gebruikt. Dit kan echter niet worden bewezen worden in dit onderzoek, omdat er bij slechts vier metingen een RER binnen het fysiologisch bereik is behaald. Om meer uitsluitsel te geven over de werking van het model en de meetopstelling, zal een grotere studie moeten worden opgezet.

6.3 Interpretatie resultaten validatiemetingen met gesimuleerde FeO₂

Omdat de resultaten die volgen uit de validatiemetingen met gesimuleerde FeO₂ allemaal een RER binnen het fysiologisch bereik hebben, kunnen alle resultaten worden gebruikt voor interpretatie. De afwijkingen van de volledige metingen variëren tussen de -42,71% tot 31,37% ten opzichte van de formule van Stuurgroep Ondervoeding (G). Ten opzichte van de formule van Stuurgroep Ondervoeding (G + L) variëren de afwijkingen tussen de -53,06% tot 34,37%. Voor enkel de steady state is er een variatie van de afwijking van -44,65% tot 33,37% ten opzichte van de formule van Stuurgroep Ondervoeding (G). Ten opzichte van de formule van Stuurgroep Ondervoeding (G + L) zijn afwijkingen die variëren van -54,64% tot 36,78% te zien. Bovengenoemde afwijkingen kunnen deels worden verklaard doordat de daadwerkelijke RER waarschijnlijk varieert tussen de 0,7 en 1, waardoor de daadwerkelijke RER hoger kan liggen, wat vervolgens weer voor een lagere energiebehoefte zorgt. De afwijkingen bij Patiënt 2 zijn hierin wel opvallend groot. Dit kan worden verklaard door een mogelijk te hoog ingeschatte ziektefactor van 1,5. Door de afwijkingen kan met het op deze manier nabootsen van het FeO₂-signaal niet worden aangetoond dat het wiskundig model werkt. Het is niet bekend of dit ligt aan het gesimuleerde FeO₂-signaal of het model zelf.

6.4 Limitaties

Gedurende het onderzoek is data verzameld van vier gezonde studenten en twee patiënten van de KIC. De gegevens van de gezonde studenten tonen een aantal grote verschillen ten opzichte van de patiënten op de KIC. Ten eerste zijn de kritisch zieke beademde patiënten nog jong (baby's), waardoor ze een kleiner teugvolume en hogere ademfrequentie hebben dan gezonde jongvolwassenen [42]. Ten tweede zijn de patiënten kritisch ziek, waardoor het metabolisme en fysiologische systemen zullen verschillen van gezonde proefpersonen. Ten derde zijn de patiënten vaak verslapt en gesedeerd, wat betekent dat ze een zeer lage energiebehoefte hebben. Hierdoor kan een afwijking van een paar tientallen calorieën in energiebehoefte een significante afwijking in energie-inname veroorzaken.

Op de zes proefpersonen zijn in totaal negen metingen uitgevoerd. Het is echter lastig om een uitspraak over de meetresultaten te doen. Enkele factoren spelen hierin een rol. Ten eerste worden de resultaten van de validatiemetingen vergeleken met de gouden standaard. Omdat de resultaten van de huidige gouden standaard slechts een schatting van de daadwerkelijke energiebehoefte vormen, is het lastig om te bepalen of de resultaten van de uitgevoerde validatiemetingen beter zijn. Ten tweede speelt op de KIC in het UMCG de vochtbalans een grote rol in de bepaling van de hoeveelheid voeding. Omdat deze niet bekend is in dit onderzoek, kan hiermee niet worden vergeleken. Ten derde is de groep proefpersonen in dit onderzoek te klein om een correcte uitspraak te kunnen doen over de validiteit van het model. Voordat dit model in de kliniek toegepast kan worden, zal eerst een grotere studie met meer proefpersonen moeten worden opgezet, zodat met behulp van meer data bekeken kan worden of dit model een correcte energiebehoefte berekent. Van belang is dat er eerst metingen op gezonde proefpersonen worden uitgevoerd, omdat dan de verwachte energiebehoefte beter te bepalen is dan bij patiënten. Uiteindelijk kan het model dan uiteraard ook op patiënten worden getest. Tot slot hebben de metingen in dit onderzoek een meetduur van een kwartier tot een halfuur. Het uiteindelijke doel is echter om patiënten real-time en vooral continu te kunnen meten gedurende opname op de KIC. Hiervoor kunnen ook al eerder testmetingen over een periode van 24 uur worden gedaan, zodat getest kan worden of het model over een langere tijd ook nauwkeuriger de energiebehoefte van de patiënt kan berekenen.

Bij de berekening van de energiebehoefte in het model wordt geen rekening gehouden met het feit dat niet alle ingenomen energie ook daadwerkelijk wordt opgenomen door het lichaam. Een deel van de energierijke voedingsstoffen verlaat het lichaam weer bijvoorbeeld in de vorm van ontlasting. De verhouding tussen de energie-inname en energie-opname kan weergegeven worden met behulp van de EAC. Bij gezonde kinderen van nul tot drie jaar ligt de EAC tussen 0,85 en 0,95 [4].

Bij verschillende ziektebeelden kan dit echter afwijken. Om een correcte omrekening te kunnen maken van energiebehoefte naar energie-inname, is het nodig om door middel van onderzoek meer inzicht te krijgen in de verschillende EAC's in verschillende situaties. Als hier in de toekomst meer over bekend is, kunnen deze gegevens worden verwerkt in het ontwikkelde model, zodat aan de hand van de berekende energiebehoefte ook de benodigde energie-inname kan worden berekend en weergegeven. Daarbij is het van belang dat de benodigde energie-inname zo wordt weergegeven dat de resultaten gemakkelijk kunnen worden toegepast in de kliniek.

6.5 Toekomstbeeld

Het uiteindelijke doel van dit onderzoek is om continu en real-time een betrouwbare energiebehoefte te berekenen, om daar vervolgens direct de energie-inname op af te kunnen stemmen. De uitkomstwaarden zullen worden gepresenteerd op een weergavescherm, dat aan de beademingsapparatuur wordt aangesloten. Op basis van deze informatie kan de verpleegkundige de energie-inname dan zo nodig aanpassen. In de toekomst zou het wellicht mogelijk kunnen zijn om het model zo te programmeren dat het direct op de sondevoeding kan worden aangesloten, waardoor het toedienen van voeding dus volledig automatisch wordt bediend. Dit verlaagt de arbeidsintensiviteit aanzienlijk en zorgt ervoor dat de voeding continu kan worden aangepast, waardoor ook niet hoeft te worden gecompenseerd voor incorrecte voeding van de afgelopen uren. Hiermee wordt echter wel de menselijke controle volledig weggenomen. Dit is dus alleen mogelijk indien het systeem zo goed is onderzocht en getest dat het volledig te vertrouwen is. Daarnaast houdt het systeem nog steeds geen rekening met de vochtbalans van de patiënt. Het is dus van belang dat er een geïntegreerd model komt, dat ook rekening houdt met vochttoediening, door bijvoorbeeld medicatie en het spoelen van de lijnen, om te voorkomen dat een patiënt overvuld raakt. Dit zou kunnen worden verwezenlijkt door alle hoeveelheden noodzakelijk toegediend vocht af te trekken van de ideale hoeveelheid toe te dienen vocht. De hoeveelheid die over is mag in de vorm van voeding toegediend worden. Eventueel kan er dan worden gekozen voor een meer geconcentreerde vorm van voeding.

6.6 Aanbevelingen

Voordat het ontwikkelde systeem in de kliniek kan worden toegepast, zal het verder moeten worden ontwikkeld. Een aantal factoren is hierbij van belang. Ten eerste valt er veel winst te behalen op de O_2 -sensor. De O_2 -sensor die in dit onderzoek is gebruikt, bleek een te grote afwijking te vertonen om een realistisch en betrouwbaar beeld van de VO_2 te vormen. Het model met O_2 -sensor zou accurater moeten kunnen zijn dan een model waarbij alleen CO_2 wordt gebruikt. Uit eerder onderzoek blijkt dat bij een meting met enkel CO_2 slechts ongeveer 46% binnen de klinisch relevante afwijking van 5% valt [36]. Om dit te verbeteren is het van belang dat de O_2 -sensor niet voor een grotere afwijking dan 5% in de berekende energiebehoefte kan zorgen. In omstandigheden waarin de ingeademde lucht 21 vol% O_2 en 0,04 vol% CO_2 bevat en de uitgeademde lucht 16 vol% O_2 en 4 vol% CO_2 , zorgt elke afwijking van 0,1 vol% O_2 van de meting voor een afwijking van 1,6% in de energie-inname. Dit betekent dat voor een maximale afwijking van 5% van de berekende energiebehoefte, er een maximale afwijking van 0,325 vol% in de O_2 -sensor mag zitten. Er zijn O_2 -sensoren waar dit theoretisch mogelijk zou zijn, zoals de PacCheck MAP Headspace Analyzer with CO (Cohasset, USA, Topac Inc). Er zal nog moeten worden onderzocht of dit ook in praktijk mogelijk is. Wanneer een patiënt in ongelijke teugen ademt, zou daarnaast een vertraging van minder dan één ademteug al voor een verhoging in accurate kunnen zorgen. Mogelijk zou er al een grote verbetering kunnen worden bereikt door de sensor tussen de mond en de splitsing te plaatsen, in plaats van na het uitgaande ventiel, zodat zowel de in- als uitgaande lucht door dezelfde O_2 -sensor worden geanalyseerd en dezelfde afwijking vertonen. Hiervoor is het wel noodzakelijk dat er aanpassingen worden gedaan in het huidige model.

Daarnaast zal er een grotere studie moeten worden opgezet, waarbij een grotere populatie proefpersonen meerdere malen voor een langere tijd gemeten worden, bijvoorbeeld 24 uur lang. Hiermee kan dan nauwkeuriger gekeken worden naar de energiebehoefte per dag en zal er genoeg data verzameld kunnen worden om een uitspraak te kunnen doen over de validiteit van het ontwikkelde model. Om vanuit dit model direct de benodigde energie-inname te berekenen, moet meer inzicht verkregen worden in de verschillende EAC's bij patiënten van verschillende leeftijden met verschillende ziektebeelden.

7 Conclusie

Uit dit onderzoek kan worden geconcludeerd dat het theoretisch mogelijk is om continu en real-time de energiebehoefte van beademde patiënten te berekenen, om hier uiteindelijk de voeding op aan te passen en zo onder- en overvoeding op de KIC te voorkomen. Met behulp van een wiskundig model worden O_2 -verbruik en CO_2 -productie met de formules van Weir omgerekend tot energieverbruik in kcal. Aangezien de patiënten aan de beademing liggen, kunnen het O_2 -verbruik en de CO_2 -productie continu worden gemeten, waarna deze gegevens real-time door het wiskundig model worden verwerkt. De uitkomsten van de metingen, met een realistische RER en een meetduur van een kwartier, geven een hoopvol beeld van de mogelijkheid om de energiebehoefte in de praktijk met het model in combinatie met de meetopstelling te berekenen. Wanneer echter naar alle resultaten wordt gekeken, blijkt de afwijking van de berekende energiebehoefte in vergelijking met de gouden standaard te groot te zijn om in de kliniek te gebruiken. Om deze reden kan niet worden bewezen of het model in combinatie met de huidige meetopstelling werkt. Een mogelijke verklaring voor het te grote verschil in energiebehoefte is de gemeten afwijking van de O_2 -sensor, welke te groot is gebleken voor het accuraat vaststellen van de VO_2 . Daarom zal er een meer accurate O_2 -sensor geplaatst moeten worden op een andere locatie, namelijk tussen het mondstuk en de splitsing van de beademingsbuizen in de meetopstelling. Wanneer er gebruik wordt gemaakt van een meer accurate O_2 -sensor, een gewijzigde meetopstelling en een grotere onderzoekspopulatie, zou een correcte uitspraak kunnen worden gedaan over de validatie van het model en de klinische toepasbaarheid van het systeem.

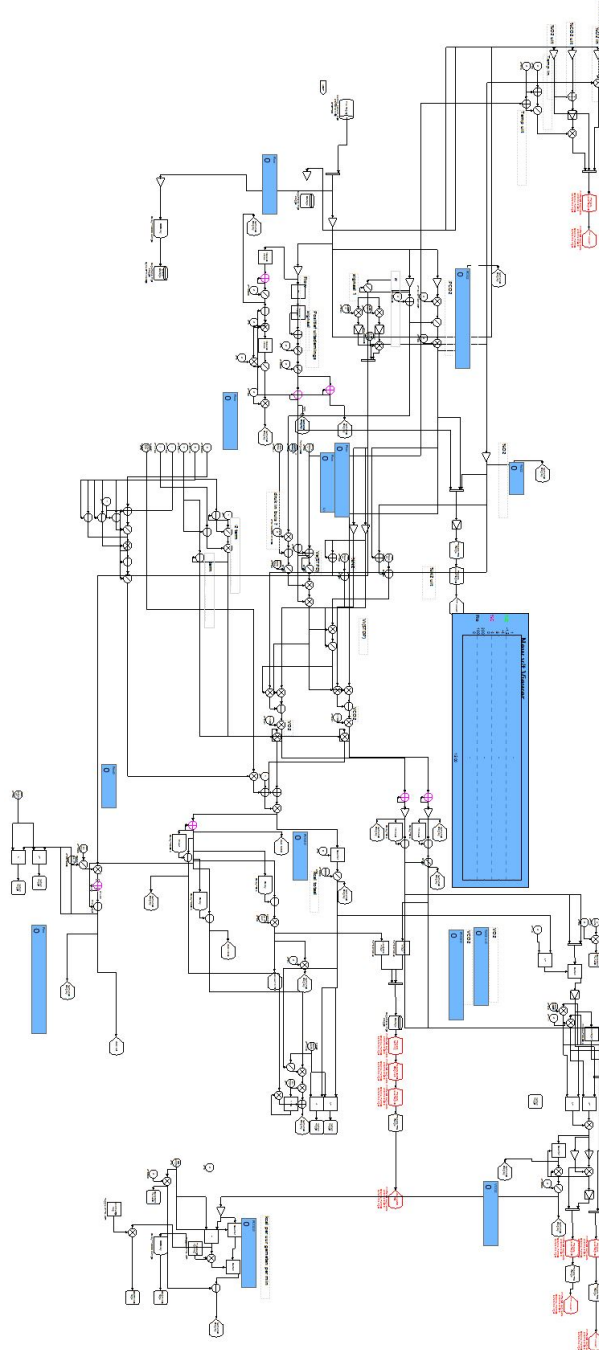
Referenties

- [1] KFM Joosten. „Voeding bij ernstig zieke kinderen”. In: *Tijdschrift voor kindergeneeskunde* 69.2 (2001), p. 179–183.
- [2] PICE werkgroep I Visser. „De Pediatrische Intensive Care Evaluatie: Resultaten van 5 jaar dataregistratie van de kinder-IC’s in Nederland”. In: *Pediatrische Intensive Care Evaluatie* (2007), p. 7.
- [3] Pierre Singer e.a. „ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit”. In: *Clinical nutrition* 38.1 (2019), p. 48–79.
- [4] Stuurgroep Ondervoeding. *Energiebehoefte bij kinderen*. (2010, geraadpleegd op 28 april 2019). URL: http://www.stuurgroepondervoeding.nl/wp-content/uploads/2015/02/Energiebehoefte_bij_kinderen.pdf.
- [5] Kavita Sharma, Kris M Mogensen en Malcolm K Robinson. „Pathophysiology of Critical Illness and Role of Nutrition”. In: *Nutrition in Clinical Practice* 34.1 (2019), p. 12–22.
- [6] Didace Ndahimana en Eun-Kyung Kim. „Energy requirements in critically ill patients”. In: *Clinical nutrition research* 7.2 (2018), p. 81–90.
- [7] Rexford S Ahima en Daniel A Antwi. „Brain regulation of appetite and satiety”. In: *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 37.4 (2008), p. 811–823.
- [8] William D McArdle, Frank I Katch en Victor L Katch. *Essentials of exercise physiology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- [9] Walter F Boron en Emile L Boulpaep. *Medical physiology, 2e updated edition: with student consult online access*. Elsevier health sciences, 2012.
- [10] DC Giancoli. *Physics for Scientists and Engineers with Modern Physics*. Physics for Scientists & Engineers with Modern Physics. Pearson Prentice Hall. ISBN: 9780131495081.
- [11] Nilesh M Mehta. „Nutrient metabolism and nutrition therapy during critical illness”. In: *Pediatric Critical Care*. Elsevier, 2011, p. 1073–1088.
- [12] Irene Telias en Mary Elizabeth Wilcox. „Sleep and Circadian Rhythm in Critical Illness”. In: *Critical Care* 23.1 (2019), p. 82.
- [13] Yuliya Boyko, Poul Jennum en Palle Toft. „Sleep quality and circadian rhythm disruption in the intensive care unit: a review”. In: *Nature and science of sleep* 9 (2017), p. 277.
- [14] Romi Nangalu e.a. „Impact of malnutrition on pediatric risk of mortality score and outcome in Pediatric Intensive Care Unit”. In: *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 20.7 (2016), p. 385.
- [15] Lubaba Shahrin, Mohammad Jobayer Chisti en Tahmeed Ahmed. „3.1 Primary and secondary malnutrition”. In: *Pediatric Nutrition in Practice*. Deel 113. Karger Publishers, 2015, p. 139–146.
- [16] Ian Brown. „The pathology of malnutrition and malabsorption”. In: *Morson and Dawson’s Gastrointestinal Pathology* (2013), p. 373–396.
- [17] Marta Botrán Prieto en Jesús López-Herce Cid. „Malnutrition in the critically ill child: the importance of enteral nutrition”. In: *International journal of environmental research and public health* 8.11 (2011), p. 4353–4366.
- [18] Stuurgroep Ondervoeding. *Herkenning van ondervoeding bij kinderen*. (2009, geraadpleegd op 9 mei 2019). URL: http://www.stuurgroepondervoeding.nl/wp-content/uploads/2015/02/Factsheet_Herkenning_van_ondervoeding_bij_kinderen.pdf.
- [19] Nilesh M Mehta en Christopher P Duggan. „Nutritional deficiencies during critical illness”. In: *Pediatric Clinics* 56.5 (2009), p. 1143–1160.
- [20] Lisa L Kirkland. „Extent and Impact of Malnutrition in Critically Ill Patients”. In: *Diet and Nutrition in Critical Care* (2015), p. 265–278.

- [21] MM McMahon en BR Bristrian. „The physiology of nutritional assessment and therapy in protein-calorie malnutrition”. In: *Disease-a-Month* 36.7 (1990), p. 378–417.
- [22] SDW de Groot e.a. *Naar een optimaal voedingsbeleid op de intensive care. Het effect van het energie-eiwit-algoritme*. In: *Nederlands Tijdschrift voor Voeding & Diëtetiek* 66.2 (2011).
- [23] Joanne Quirk. „Malnutrition in critically ill patients in intensive care units”. In: *British journal of nursing* 9.9 (2000), p. 537–541.
- [24] Ryan W Johnson e.a. „Muscle atrophy in mechanically-ventilated critically ill children”. In: *PloS one* 13.12 (2018), e0207720.
- [25] Koen Joosten e.a. „ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy”. In: *Clinical Nutrition* 37.6 (2018), p. 2309–2314.
- [26] César Sánchez e.a. „The effect of enteral nutrition on nutritional status in the critically ill child”. In: *Clinical Intensive Care* 16.2 (2005), p. 71–78.
- [27] M Tamiolaki, J Maropoulos, J Papadatos e.a. „Nutritional assessment and related biochemical changes in the critically ill child”. In: *Intensive Care Med* (1995), p. 539.
- [28] WN Schofield. „Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work.” In: *Human nutrition. Clinical nutrition* 39 (1985), p. 5–41.
- [29] A Brinksmā. „Nutritional status in children with cancer: Prevalence, related factors, and consequences of malnutrition”. In: *UMCG research database* (2014), p. 13–15.
- [30] Sectie Diëtetiek Voedingwetenschappen. „Indirecte Calorimetrie / Resting Energy Expenditure”. In: *Focus op Voeding* (2013), p. 1–2.
- [31] JB de V Weir. „New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism”. In: *The Journal of physiology* 109.1-2 (1949), p. 1–9.
- [32] Riddhi Das Gupta e.a. „Indirect calorimetry: from bench to bedside”. In: *Indian journal of endocrinology and metabolism* 21.4 (2017), p. 594.
- [33] Nilesh M Mehta e.a. „Energy imbalance and the risk of overfeeding in critically ill children”. In: *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 12.4 (2011), p. 398.
- [34] Stephen A McClave, Robert G Martindale en Laszlo Kiraly. „The use of indirect calorimetry in the intensive care unit”. In: *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 16.2 (2013), p. 202–208.
- [35] Martin Sundström Rehal e.a. „Measuring energy expenditure in the intensive care unit: a comparison of indirect calorimetry by E-sCOVX and Quark RMR with Deltatrac II in mechanically ventilated critically ill patients”. In: *Critical Care* 20.1 (2016), p. 54.
- [36] Taku Oshima e.a. „Can calculation of energy expenditure based on CO₂ measurements replace indirect calorimetry?” In: *Critical Care* 21.1 (2017), p. 13.
- [37] P Deuster en Y Heled. „Testing for maximal aerobic power”. In: *The sports medicine resource manual* (2008), p. 520–528.
- [38] Stephen A McClave e.a. „Achievement of steady state optimizes results when performing indirect calorimetry”. In: *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 27.1 (2003), p. 16–20.
- [39] Craig D Smallwood en Nilesh M Mehta. „Accuracy of abbreviated indirect calorimetry protocols for energy expenditure measurement in critically ill children”. In: *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 36.6 (2012), p. 693–699.
- [40] Eric P Widmaier, Hershel Raff en Kevin T Strang. „Vander’s human physiology: the mechanisms of body function”. In: (2006).
- [41] *Operating & service instructions FORAX300-importable oxygen analyzer*. English. Teledyne Analytical Instruments. 27 p. November 16, 2011.
- [42] Susannah Fleming e.a. „Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies”. In: *The Lancet* 377.9770 (2011), p. 1011–1018.

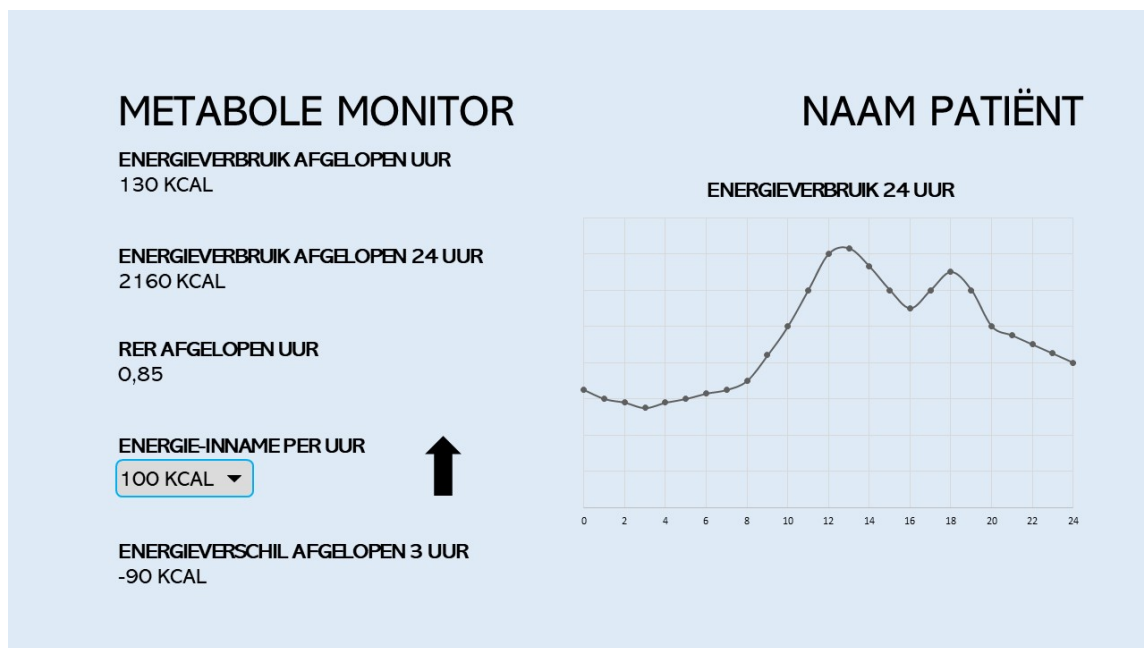
Appendices

A Wiskundig model



Beschikbaar via: <https://tinyurl.com/MD02019-Model>

B Weergavescherm



C Toelichting op de resultaten

Tabel 12: Geobserveerde verschillen kalibratiemeting O₂-sensor

FiO ₂	Geobserveerde O ₂ (vol%)	Vershil geobserveerde O ₂ (vol%)	Afwijking geobserveerde O ₂ (%)
1,00	106,3	6,3	6,30
0,90	94,1	4,1	4,56
0,80	83,1	3,1	3,87
0,70	72,7	2,7	3,86
0,60	64,1	4,1	6,83
0,50	54,1	4,1	8,20
0,40	43,7	3,7	9,25
0,30	33,4	3,4	11,33
0,21	21,7	0,7	3,33

Metingen met kalibratie op buitenlucht met 20,9 vol%

Tabel 13: Gemeten gemiddelde en maximale afwijking kalibratiemeting O₂-sensor over 5 minuten

Meting, vol%	FiO ₂	Gemiddelde gemeten O ₂ (vol%)	Gemiddelde verschil O ₂ (vol%)	Gemiddelde afwijking O ₂ (%)	Maximale verschil O ₂ (vol%)
A, 100,0	1,00	99,6690	-0,3310	-0,33	1,2
100,0	0,90	86,9099	-3,0901	-3,43	3,7
100,0	0,80	76,2468	-3,7532	-4,69	4,5
100,0	0,70	66,3677	-3,6323	-5,19	4,5
100,0	0,60	56,9362	-3,0638	-5,11	3,9
100,0	0,50	47,2744	-2,7256	-5,45	3,2
100,0	0,40	37,8247	-2,1753	-5,44	3,0
100,0	0,30	29,1073	-0,8927	-2,98	1,7
100,0	0,21	20,1871	-0,8129	-3,87	1,6
B, 100,0	1,00	99,7600	-0,2400	-0,24	0,9
100,0	0,90	86,9827	-3,0173	-3,35	3,3
100,0	0,80	76,2967	-3,7033	-4,63	4,5
100,0	0,70	66,1428	-3,8572	-5,51	4,5
100,0	0,60	56,6767	-3,3233	-5,54	3,8
100,0	0,50	47,0516	-2,9484	-5,90	3,6
100,0	0,40	37,7485	-2,2515	-5,63	3,0
100,0	0,30	29,0716	-0,9284	-3,09	1,4
100,0	0,21	20,1854	-0,8146	-3,88	1,6
C, 20,9	1,00	104,7515	4,7515	4,75	5,5
20,9	0,90	91,0893	1,0893	1,21	1,8
20,9	0,80	79,9996	-0,0004	0,00	0,6
20,9	0,70	69,1469	-0,8531	-1,22	1,3
20,9	0,60	59,1808	-0,8192	-1,37	1,1
20,9	0,50	49,1247	-0,8753	-1,75	1,8
20,9	0,40	39,3705	-0,6295	-1,57	1,4
20,9	0,30	30,2801	0,2801	0,93	0,7
20,9	0,21	21,1300	0,1300	0,62	0,9

Tabel 14: Vastgestelde factoren onderzoekspopulatie

	Activiteitsfactor	Ziektefactor	Groeifactor	Energieabsorptiecoëfficiënt
Student 1	1,5	1,0	1,00	0,98
Student 2	1,5	1,0	1,00	0,98
Student 3	1,5	1,0	1,00	0,98
Student 4	1,5	1,0	1,00	0,98
Patiënt 1	1,0	1,0	1,10	0,88
Patiënt 2	1,0	1,5	1,02	0,95

Tabel 15: Informatie metingen

	Duur (min)	Datum	Start meting	Kalibratiemoment
Student 1	15,0	5-6-2019	13:52	β
	15,7	5-6-2019	15:22	β
Student 2	15,0	3-6-2019	11:21	α
	15,1	3-6-2019	15:11	α
Student 3	15,1	3-6-2019	15:29	α
	17,2	3-6-2019	12:56	α
Student 4	15,2	5-6-2019	15:40	β
Patiënt 1	31,7	5-6-2019	12:22	β
Patiënt 2	33,3	5-6-2019	14:26	β