

2014•2015
FACULTEIT GENEESKUNDE EN LEVENSWETENSCHAPPEN
*master in de revalidatiewetenschappen en de
kinesitherapie*

Masterproef

Hoogfrequente percussieventilatie bij prematuren met ademhalingsproblemen:
een meerwaarde?

Promotor :
dr. Monique VAN ERUM

Promotor :
Dr. MARIE-ROSE VAN HOESTENBERGHE

Annelien Bollen , Katrien Moermans

*Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen
en de kinesitherapie*

2014•2015
FACULTEIT GENEESKUNDE EN
LEVENSWETENSCHAPPEN
*master in de revalidatiewetenschappen en de
kinesitherapie*

Masterproef

Hoogfrequente percussieventilatie bij prematuren met
ademhalingsproblemen: een meerwaarde?

Promotor :
dr. Monique VAN ERUM

Promotor :
Dr. MARIE-ROSE VAN HOESTENBERGHE

Annelien Bollen , Katrien Moermans

*Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen
en de kinesitherapie*

Hoogfrequente percussieventilatie bij prematuren met ademhalingsproblemen: een meerwaarde?

Opgesteld volgens de richtlijnen van "American Journal of respiratory and critical care medicine":
http://www.atsjournals.org/page/AJRCCM/instructions_for_contributors

VOORWOORD

Deze masterproef is geschreven in het kader van het behalen van het diploma in de revalidatiewetenschappen en kinesitherapie. Ze kwam tot stand op vraag van dokter Van Hoestenbergh, neonatologe in het Ziekenhuis Oost-Limburg.

Bij het verwezenlijken van deze masterproef zijn er verschillende personen die ons geholpen en gesteund hebben. Deze willen wij dan ook hartelijk bedanken:

- ~ Onze promotor Dr. Monique Van Erum

- ~ Dr. Marie-Rose Van Hoestenbergh, neonatologe in het Ziekenhuis Oost-Limburg

- ~ David Schramme, kinesitherapeut op de dienst Intensieve Zorgen in het Ziekenhuis Oost-Limburg

- ~ Sandra Alenteys, medisch secretaresse op de dienst neonatologie in het Ziekenhuis Oost-Limburg

- ~ Francesca Solmi, statisticus aan de UHasselt

- ~ Dr. Wim Decaluwé en Dr. James D'Haese, verbonden aan het AZ Sint-Jan Ziekenhuis te Brugge

SITUERING

Het onderwerp van deze masterproef werd aangereikt door de neonatoloog van de afdeling Neonatale Intensieve Zorgen van het Ziekenhuis Oost-Limburg (ZOL), Campus Sint-Jan Genk. Hier wordt hoogfrequente percussieventilatie (HFPV) sinds augustus 2011 toegepast als kinesitherapeutische interventie bij prematuren met respiratoire insufficiëntie. Als kortdurende behandeling heeft HFPV tot doel het verwijderen van secreties en bijgevolg het verbeteren van de gasuitwisseling.

Op basis van de klinische ervaring met deze therapie werd de hypothese geformuleerd dat HFPV therapie bij prematuren leidt tot een versnelde afbouw van Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) behandeling en zuurstofsuppletie. Aangezien deze hypothese nog niet bevestigd kon worden via voorgaande masterproeven werd in het kader van deze masterproef een exploratieve studie opgezet waarin een groep van prematuren vanuit het ZOL te Genk, behandeld met HFPV, vergeleken werd met een groep prematuren, zonder HFPV behandeling, vanuit het AZ Sint-Jan te Brugge.

Deze masterproef is een alleenstaande studie en niet gekoppeld aan een lopend doctoraatsproject. De ontwikkeling van het onderzoeksdesign, de data-collectie en –verwerking werden zelfstandig door beide studenten, met een gelijkwaardige bijdrage, uitgevoerd.

INHOUD

1. <u>Abstract</u>	1
2. <u>Introductie</u>	3
3. <u>Methode</u>	5
3.1. <i>Medische Ethiek</i>	5
3.2. <i>Participanten</i>	5
3.3. <i>Datacollectie</i>	5
3.4. <i>Standaardbehandeling</i>	6
3.5. <i>Interventie</i>	6
3.6. <i>Statistische analyse</i>	7
4. <u>Resultaten</u>	9
5. <u>Discussie</u>	13
6. <u>Conclusie</u>	15
7. <u>Referenties</u>	17
8. <u>Bijlagen</u>	19

1. ABSTRACT

Motivering

Bij prematuren is er vaak sprake van immaturiteit van de longen waardoor het risico op ademhalingsproblemen zeer reëel is. Studies omtrent ademhalingskinesitherapie bij prematuren leveren controversiële resultaten op. Een relatief nieuwe techniek, namelijk hoogfrequente percussieventilatie (HFPV), lijkt veelbelovend. Echter, de positieve klinische ervaringen werden nog niet bevestigd door klinische studies.

Doelstelling

Met deze studie tracht men na te gaan of hoogfrequente percussieventilatie als kinesitherapeutische interventie bij prematuren met ademhalingsproblemen leidt tot een reductie van de nood aan Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), zuurstofsuppletie en de verblijfsduur op de dienst neonatale intensieve zorgen.

Methode

Een retrospectieve case-control studie werd uitgevoerd. Vierentachtig prematuren werden geïnccludeerd. De interventiegroep werd gerekruteerd in het Ziekenhuis Oost-Limburg. Vervolgens zocht men een geschikte match in het AZ Sint-Jan Brugge, deze vormden de controlegroep. Inclusiecriteria waren een postmenstruele leeftijd ≤ 32 weken en respiratoire insufficiëntie. De prematuren uit de interventiegroep werden behandeld met HFPV. De patiëntendossiers werden geraadpleegd door twee onderzoekers. Data werden verzameld omtrent de karakteristieken van de proefpersonen en de duur van CPAP-toediening, de duur van zuurstoftherapie en de verblijfsduur op de neonatale intensieve zorgen (NICU).

Metingen en resultaten

Men kon een statistisch significant verschil aantonen voor de verblijfsduur op NICU in het nadeel van de HFPV-groep. Wat betreft de duur van CPAP-toediening en zuurstofsuppletie kon geen statistisch significant resultaat aangetoond worden.

Conclusie

Op basis van onze resultaten kan men geen statistisch verantwoorde uitspraak doen over de meerwaarde van HFPV bij prematuren met ademhalingsproblemen. Er zijn echter aanwijzingen dat de toepassing van deze behandeling zorgt voor een langer verblijf op NICU.

Key words: Prematuur, hoogfrequente percussieventilatie, respiratoire insufficiëntie, respiratoir distress syndroom

2. INTRODUCTIE

Zeer prematuur geboren baby's – geboren op een zwangerschapsduur van tweeëndertig weken of minder – hebben vaak nood aan mechanische ondersteuning van de ademhaling en zuurstofsuppletie als gevolg van de structurele en functionele immaturiteit van het respiratoire systeem en eventuele onderliggende longaandoeningen (Moss 2006, Sweet, Carnielli et al. 2013).

Hyaline membraanziekte (HMZ), ook wel het respiratoir distress syndroom (RDS) genoemd, is een van de meest voorkomende aandoeningen bij prematuren, die nood aan extra zuurstof en ondersteuning van de ademhaling impliceert. De immunologische opruimreactie van hyaliene membranen, die ongeveer drie tot vijf dagen na de geboorte op gang komt, kan gepaard gaan met opeenstapeling van mucus en andere secreties. Dit kan vervolgens aanleiding geven tot obstructie van de luchtwegen die de respiratoire insufficiëntie opnieuw verhoogt. Daarnaast zijn prematuren sneller vatbaar voor obstructies door mucus als gevolg van een zwakke of afwezige hoestreflex en zeer smalle luchtwegen. Verschillende vormen van ademhalingskinesitherapie werden reeds toegepast bij prematuren voor het verwijderen van secreties. Men maakt een onderscheid tussen actieve technieken, zoals percussies en vibraties op de thorax, en niet-actieve technieken. Onder deze laatsten verstaat men bijvoorbeeld posturale drainage en het wegzuigen van de secreties. Studies naar het effect van de verschillende soorten ademhalingskinesitherapie leveren controversiële resultaten op (Giannantonio, Papacci et al. 2010). Er bestaat onzekerheid over de veiligheid van percussies en vibraties bij prematuren. Verschillende complicaties van ademhalingskinesitherapie werden reeds gerapporteerd, waaronder hypoxemie, ribfracturen en hersenlaesies (Bagley, Gray et al. 2005).

Sinds enkele jaren wordt op de dienst neonatale intensieve zorgen van het ZOL gebruik gemaakt van ademhalingskinesitherapie met behulp van HFPV. Men veronderstelt dat deze techniek bij prematuren helpt bij het mobiliseren en evacueren van secreties en daarenboven leidt tot een betere gasuitwisseling. Een mogelijk gevolg hiervan is een snellere afbouw van de zuurstoftoediening. Vanwege de toxiciteit van zuurstof is het uiterst belangrijk om de duur van de zuurstoftherapie te beperken tot een minimum. Prematuren in het bijzonder zijn uiterst gevoelig voor de schadelijke gevolgen van zuurstoftherapie. Zuurstoftoxiciteit kan leiden tot het ontstaan van bronchopulmonale dysplasie (BPD) en retinopathie van de prematuur (ROP) (Weinberger, Laskin et al. 2002).

HFPV is een techniek die voor het eerst werd toegepast door F.M. Bird in 1980 (Lucangelo, Fontanesi et al. 2003). Bij deze techniek maakt men gebruik van kleine teugvolumes, ook wel subtidal volumes genoemd, die aan een hoge snelheid in de longen worden geblazen door middel van een open circuit. Het systeem zet deze kleine volumes aan hoge druk om in grote volumes aan lage druk. Deze kleine lucht volumes creëren trillingen in de longen, en brengen lucht in de distale delen van de longen, achter het opgestapelde mucus waardoor secreties makkelijker worden gemobiliseerd en geëvacueerd. Vanwege het open circuit is het risico op barotrauma zeer klein, waardoor dit systeem uitermate geschikt is voor het gebruik bij prematuren (Lucangelo, Fontanesi et al. 2003). Een bijkomend voordeel van dit systeem is dat het probleemloos kan gebruikt worden bij niet-coöperatieve patiënten (Lucangelo, Fontanesi et al. 2003).

HFPV kan op twee manieren toegepast worden. Enerzijds als beademingstoestel waarbij de prematuur continu beademd wordt, anderzijds als kortdurende behandeling, geassocieerd aan respiratoire kinesitherapie, in geval van een obstructie in de luchtwegen. Het is reeds aangetoond dat hoogfrequente percussieventilatie als beademingsmethode even effectief is als, en in sommige gevallen zelfs beter is dan, conventionele ventilatie (Cortiella, Mlcak et al. 1999, Velmahos, Chan et al. 1999, Paulsen, Killyon et al. 2002, Rizkalla, Dominick et al. 2014). Verder werden reeds positieve effecten aangetoond van HFPV als kortdurende behandeling bij patiënten met cystische fibrose (Varekojis, Douce et al. 2003), COPD (Vargas, Boyer et al. 2009) en Duchenne spierdystrofie (Toussaint, De Win et al. 2003).

Omtrent het effect van HFPV bij prematuren met ademhalingsproblemen is nog maar weinig bekend. Bougateg et al. onderzochten het effect van hoogfrequente percussieventilatie als alternatief voor conventionele mechanische ventilatie bij prematuren met RDS. De resultaten van deze studie tonen aan dat de gasuitwisseling beter verloopt bij prematuren die beademd worden door middel van HFPV in vergelijking met prematuren die beademd worden met conventionele mechanische beademing. Bovendien lag de gemiddelde luchtwegdruk significant lager bij de prematuren die behandeld werden met HFPV. Dit kan een mogelijke verklaring zijn voor de lage incidentie van chronische longziekte en barotrauma in de groep die behandeld werd met HFPV. De auteurs van deze studie suggereren dat HFPV een veilige techniek is voor het gebruik bij prematuren. Zij vonden een lagere incidentie van intraventriculaire bloedingen, luchtlekken, chronische longziekte en een kortere nood aan mechanische ventilatie bij de groep die behandeld werd met HFPV. Eveneens kon de zuurstofsuppletie sneller afgebouwd worden in deze groep. Deze reductie van complicaties bij prematuren in de HFPV groep verklaart misschien ook het verschil in de duur van de ziekenhuisopname.

Dumas De La Roque et al. vergeleken het effect van nasale HFPV met conventionele nasale CPAP bij neonaten met Transient Tachypnea of the Newborn (TTN). De groep die behandeld werd met HFPV vertoonde een significante afname van de duur van respiratoire distress en zuurstofnood. HFPV helpt bovendien bij het verwijderen van secreties in de luchtwegen. Dit kan de resultaten van deze studie deels verklaren (Dumas De La Roque, Bertrand et al. 2011).

Geen enkel artikel werd gevonden omtrent het effect van HFPV als kortdurende, kinesitherapeutische interventie bij prematuren met ademhalingsproblemen. Met deze masterproef tracht men na te gaan of HFPV als adjuvante therapie bij prematuren met ademhalingsproblemen leidt tot een reductie van de duur van CPAP behandeling, de duur van zuurstofsuppletie en de verblijfsduur op de afdeling neonatale intensieve zorgen.

Om verwarring te voorkomen omtrent de terminologie, zal men in deze studie spreken over hoogfrequente percussieventilatie. Andere termen die gebruikt worden in de literatuur zijn onder andere Volumetric Diffusive Respirator®, Intrapulmonary Percussive Ventilation®, Sinusoidal Bronchotron® en Impulsator®. Deze verwijzen naar het toestel dat men gebruikt om hoogfrequente percussieventilatie toe te dienen.

3. METHODE

3.1 MEDISCHE ETHIEK

Het Comité Medische Ethiek van het ZOL en het Ethisch Comité van UHasselt hebben het betreffende protocol met dossiernummer 14/089U goedgekeurd.

3.2 PARTICIPANTEN

Voor deze retrospectieve case-control studie werden de proefpersonen gerekruteerd uit twee verschillende ziekenhuizen: de interventiegroep werd gerekruteerd in het Ziekenhuis Oost-Limburg, campus Sint-Jan in Genk. Voor elke proefpersoon uit de interventiegroep werd een match in het AZ Sint-Jan Brugge gezocht. De prematuren die behandeld werden in het AZ Sint-Jan Brugge vormen de controlegroep. Het matchen gebeurde aan de hand van volgende parameters: de postmenstruele leeftijd, het geslacht en het geboortegewicht van de prematuur.

De studie includeerde prematuren met een postmenstruele leeftijd van 24 tot en met 32 weken, die opgenomen werden op de afdeling intensieve neonatale zorgen van het Ziekenhuis Oost-Limburg, campus St-Jan in Genk, van augustus 2011 tot december 2014, waarbij er sprake was van ademhalingsproblemen en die behandeld werden met hoogfrequente percussieventilatie. De prematuren uit de controlegroep kregen deze behandeling niet.

Prematuren met ernstige congenitale afwijkingen werden geëxcludeerd. De overleden proefpersonen werden uit de statistische analyse gehaald.

In de interventiegroep werden 61 prematuren geïnccludeerd. Voor deze prematuren werd gezocht naar een geschikte match in het AZ Sint-Jan Brugge. Voor 42 prematuren werd een goede match gevonden. Voor de overige 19 prematuren werd ook een match gevonden. Echter, deze koppels werden eveneens uit de statistische analyse gehaald vanwege een te groot verschil in postmenstruele leeftijd, geboortegewicht of een verschil in geslacht.

In totaal werden 84 prematuren geïnccludeerd, 42 in de interventiegroep en nog eens 42 in de controlegroep.

3.3 DATACOLLECTIE

Voor het verzamelen van de data werden de patiëntendossiers van alle prematuren die tussen januari 2014 en december 2014 opgenomen werden op de dienst Neonatale Intensieve Zorgen van het Ziekenhuis Oost-Limburg, campus Sint-Jan, en die behandeld werden met HFPV geraadpleegd door twee onderzoekers. Datacollectie vond plaats van januari 2015 tot mei 2015.

De volgende gegevens werden voor iedere proefpersoon verzameld: postmenstruele leeftijd, geboortegewicht, geslacht, Apgar score na één en na vijf minuten, de ernst van de ademhalingsproblemen, eventuele toediening van surfactant, opgelopen infecties en tenslotte de duur

van de zuurstofsuppletie, CPAP behandeling en verblijf op de NICU, uitgedrukt in het aantal dagen. Vervolgens werden diezelfde gegevens van zevenentwintig subjecten uit twee voorgaande masterproeven overgenomen.

In het AZ Sint-Jan Brugge zocht een derde onderzoeker naar een geschikte match voor het vormen van de controlegroep (zie bijlage: Matching tabel). De digitale patiëntendossiers van deze proefpersonen werden overgemaakt aan de studenten. Ook hier werden dezelfde parameters geëxtraheerd.

3.4 STANDAARDBEHANDELING

De standaardbehandeling van prematuren met hyaliene membraanziekte verschilt afhankelijk van de ernst van de ademhalingsproblemen. Men maakt een onderscheid tussen prematuren met milde ademnood – degenen die minder dan veertig procent extra zuurstof nodig hebben – en prematuren met hoge ademnood. Prematuren met milde ademnood worden behandeld met CPAP en krijgen aerosols toegediend. In het ZOL worden prematuren met hoge ademnood, gedefinieerd als prematuren die veertig procent of meer zuurstof nodig hebben, geïntubeerd en beademd met SIMV. Kort na de geboorte krijgen zij een eerste dosis surfactant toegediend. Vervolgens tracht men de beademing af te bouwen. Indien het afbouwen faalt, wordt er eventueel een tweede dosis surfactant toegediend en/of wordt de beademing overgeschakeld op HFOV. Indien het afbouwen ook dan niet lukt, worden corticosteroïden toegediend.

De standaardbehandeling in het AZ Sint-Jan Brugge verschilt lichtjes van deze die toegepast wordt in het ZOL. Bij prematuren met hoge ademnood tracht men de duur van de beademing zo kort mogelijk te houden. Daarbij wordt het INSURE principe gehanteerd. De meeste prematuren komen binnen de twaalf tot vierentwintig uur van de beademing. Nadien krijgen zij nasale CPAP. Indien nodig krijgen deze prematuren ademhalingskinesitherapie, één tot twee maal per dag.

3.5 INTERVENTIE

Naast de standaardbehandeling wordt in het ZOL HFPV toegediend bij prematuren die na extubatie een verhoogde ademarheid en zuurstofnood vertonen vanwege een obstructie in de luchtwegen. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van de Sinusoidal Bronchotron®. Het doel van deze behandeling is het mobiliseren en evacueren van secreties om zodoende de gasuitwisseling te verbeteren. De behandeling duurt gemiddeld twintig minuten, en wordt één tot twee keer per dag toegediend in combinatie met autogene drainage.

Tijdens de behandeling met HFPV kunnen drie parameters aangepast worden aan de noden van de prematuur, namelijk de frequentie, de druk en de ratio inspiratoire/expiratoire tijd. Voor het mobiliseren van de secreties wordt gebruik gemaakt van hoge frequenties, aangezien dit leidt tot meer trillingen, wat op zijn beurt mucus kan losmaken en secreties kan mobiliseren. Bij prematuren kan de frequentie oplopen tot gemiddeld 800 percussies per minuut. Voor het evacueren van de secreties, laat men de frequentie dalen tot gemiddeld 600 percussies per minuut. Bij het behandelen van prematuren met ademhalingsproblemen blijft de intrapulmonale druk relatief laag, om barotrauma te vermijden. Deze

schommelt tussen vijf en twaalf centimeter water. Een kleinere ratio inspiratoire/expiratoire tijd zorgt voor een grotere flow tijdens expiratie, wat kan helpen met het transport van mucus. Deze ratio kan men ook groter maken zodat men een langere inspiratietijd creëert. Dit is van toepassing bij prematuren die niet zelfstandig kunnen ademen.

3.6 STATISTISCHE ANALYSE

De statistische analyse werd uitgevoerd met IBM SPSS Statistics 22. De normale verdeling van de gegevens werd nagegaan via de Kolmogorov-Smirnov-Test. De independent samples t-test, de Mann-Whitney Test, de Fishers Exact Test en Chi Square Test werden gebruikt om na te gaan of de twee groepen vergelijkbaar waren aan het begin van de studie. Voor het vergelijken van de primaire en secundaire uitkomstmaten werd gebruik gemaakt van de Wilcoxon Signed Ranks Test. De resultaten worden weergegeven als gemiddelden en standaarddeviatie (SD) ingeval van normaal verdeelde data. Indien de data niet normaal verdeeld waren, werden de resultaten weergegeven als mediaan en interkwartielafstand (IQR). Correlatieberekeningen werden uitgevoerd met de Spearman Test. De steekproefgrootte werd berekend met G*Power. De power werd vastgelegd op 80%. Een p-waarde kleiner dan 0,05 werd aangenomen als een statistisch significant verschil.

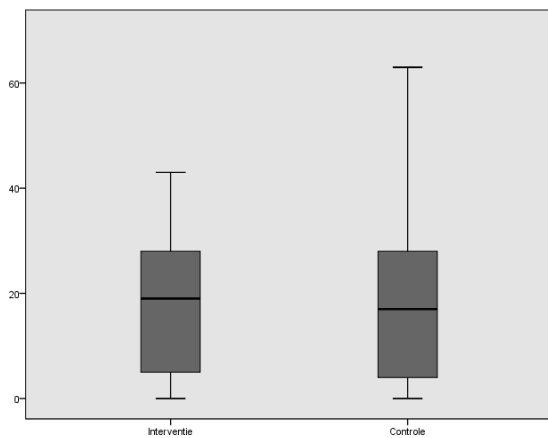
4. RESULTATEN

De karakteristieken van beide groepen waren aan het begin van de studie vergelijkbaar (Tabel 1). Het gemiddelde geboortegewicht bedroeg 1173 gram in de interventiegroep en 1154 gram in de controlegroep. In beide groepen bedroeg de postmenstruele leeftijd van de prematuren bij de geboorte gemiddeld 28 weken. De APGAR-scores na één en vijf minuten waren vergelijkbaar tussen beide groepen. Ook op vlak van behandeling met surfactant waren de twee groepen vergelijkbaar in het begin van de studie. Wat het type aandoeningen betreft kon eveneens geen verschil tussen de groepen aangetoond worden. Er mag dus geconcludeerd worden dat de steekproef van het ZOL vergelijkbaar is met deze van St. Jan op vlak van genoemde parameters.

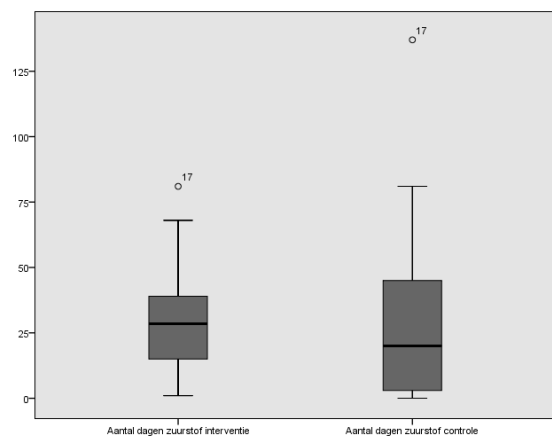
Tabel 1 - Primaire kenmerken van de onderzoekspopulatie			
	INTERVENTIEGROEP (n = 42)	CONTROLEGROEP (n = 42)	
	Gemiddelde (SD)	Gemiddelde (SD)	p-waarde ¹
Geboortegewicht (g)	1173 (369)	1154 (349)	0,813
Postmenstruele leeftijd (weken)	28 (2)	28 (2)	1,000
	Mediaan (IQR)	Mediaan (IQR)	p-waarde ²
APGAR 1'	7 (2)	7 (3)	0,174
APGAR 5'	8 (1)	8 (2)	0,145
	N (%)	N (%)	p-waarde
Surfactant	36 (86)	40 (95)	0,132 ³
Aandoeningen			
- RDS	38 (90)	41 (98)	0,180 ³
- BPD	10 (24)	12 (29)	0,402 ⁴
- Respiratoire insufficiëntie	4 (10)	1 (2)	0,180 ³
- Apnoe	1 (2)	0 (0)	0,500 ³

¹independent t-test; ²Mann Whitney U test, ³Fisher's Exact, ⁴Chi-square Test

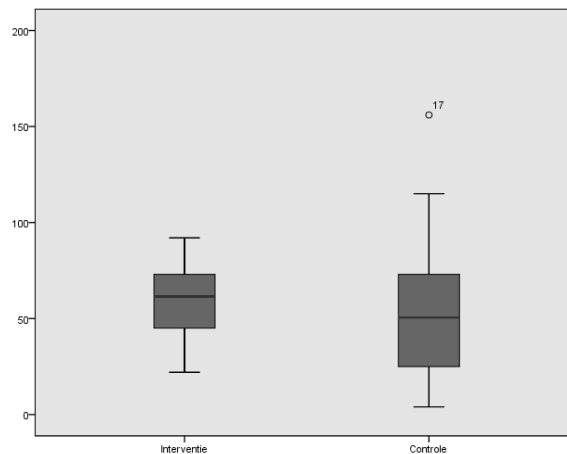
De verdeling van de data wordt weergegeven via boxplots (Figuur 1a, 1b en 1c).



Figuur 1a – Aantal dagen CPAP toediening



Figuur 1b – Aantal dagen O₂ toediening



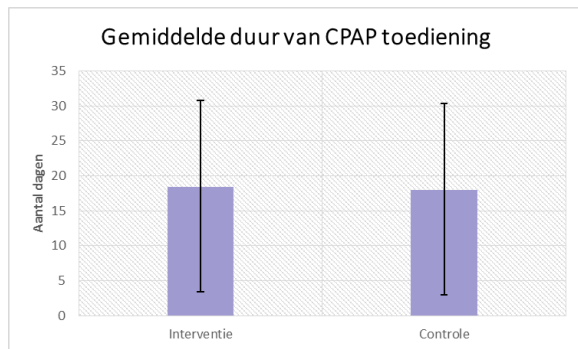
Figuur 1c – Aantal dagen verblijf NICU

De nood aan CPAP heeft een mediaan van 19 dagen in de interventiegroep en 17 dagen in de controlegroep. De spreiding van de data is opvallend groter in de controlegroep dan in de interventiegroep. Echter, de spreiding van de middelste helft van de gegevens – de interkwartielafstand – is vergelijkbaar in beide groepen (Figuur 1a).

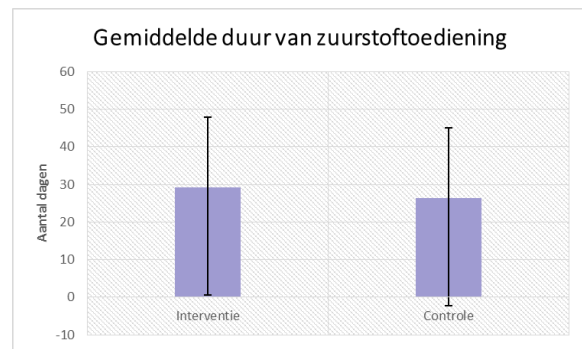
De nood aan zuurstofsuppletie heeft een mediaan van 29 dagen in de interventiegroep en 20 dagen in de controlegroep. De interkwartielafstand is beduidend kleiner in de interventiegroep dan in de controlegroep. In de controlegroep liggen de lagere waarden minder ver uit elkaar dan de hogere waarden. We zien een rechtsscheve verdeling in de controlegroep. Eén uitschieter is waar te nemen in zowel de interventie- als de controlegroep (Figuur 1b).

De verblijfsduur op de dienst neonatale intensieve zorgen heeft een mediaan van 62 dagen in de interventiegroep en 51 dagen in de controlegroep. De spreiding van de data is eveneens groter in de controlegroep dan in de interventiegroep. Ook hier is een rechtsscheve verdeling waarneembaar in de controlegroep, met één uitschieter waarbij een prematuur 156 dagen op de NICU verbleef. De verdeling van de data in de interventiegroep is linksscheef.

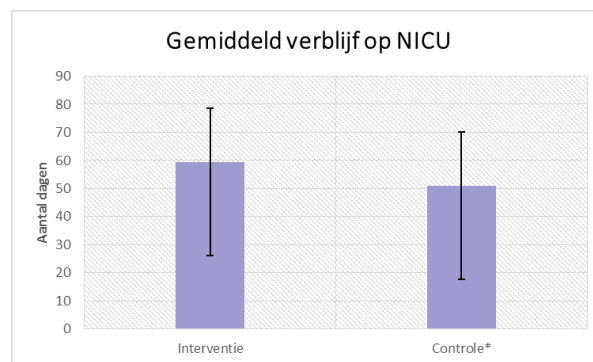
De resultaten van de primaire en secundaire uitkomstmaten worden als gemiddelden en standaarddeviatie weergegeven in Figuur 2a, 2b en 2c.



Figuur 2a



Figuur 2b



Figuur 2c (* statistisch significant)

Er kon geen statistisch significant verschil ($p = 0.703$) aangetoond worden in het aantal dagen nood aan CPAP. De proefpersonen in de interventie- en controlegroep hadden gemiddeld 18 dagen nood aan CPAP. In de interventiegroep was een standaarddeviatie van 12 dagen en in de controlegroep van 15 dagen.

In het aantal dagen extra zuurstofnood kon eveneens geen statistisch significant verschil ($p = 0.307$) aangetoond worden. De proefpersonen in de interventiegroep hadden gemiddeld drie dagen langer nood aan extra zuurstof vergeleken met de controlegroep. Er was in beide groepen sprake van een grote standaarddeviatie, namelijk 29 dagen in de controlegroep en 19 dagen in de interventiegroep.

Voor de secundaire uitkomstmaat kon wel een statistisch significant verschil ($p = 0.02$) aangetoond worden in het nadeel van de interventiegroep. De prematuren in de interventiegroep verbleven gemiddeld 9 dagen langer op de dienst Neonatale Intensieve Zorgen in vergelijking met deze in de controlegroep.

Op vlak van opgelopen infecties was er geen significant verschil tussen beide groepen ($p = 0.500$). In de interventiegroep hadden 29 prematuren (69%) een infectie opgelopen en in de controlegroep 28 prematuren (67%).

5. DISCUSSIE

Met deze studie trachtte men na te gaan in welke mate hoogfrequente percussieventilatie als adjuvante therapie een meerwaarde heeft op vlak van behoefte aan CPAP en zuurstofsuppletie en dit bij prematuren met ademhalingsproblemen. Tevens werd nagegaan in welke mate er een verschil is in verblijfsduur op de NICU tussen prematuren die wel en niet behandeld worden met HFPV. De hypothese, gestoeld op klinische ervaring, bestond erin dat HFPV een reductie van het aantal dagen CPAP en zuurstof tot gevolg had.

Uit de resultaten bleek echter geen significant verschil in het aantal dagen dat prematuren nood hadden aan CPAP en extra zuurstof. Bovendien verbleven de prematuren uit de HFPV-groep significant langer op de dienst neonatale intensieve zorgen in tegenstelling tot de hypothese. Echter, enige voorzichtigheid is vereist bij het interpreteren van deze resultaten. Uit de poweranalyse blijkt dat de grootte van de steekproef voor de resultaten van CPAPtoediening, zuurstoftoediening en optredende infecties onvoldoende is om statistisch verantwoorde uitspraken te kunnen doen. De steekproef is bij deze parameters te klein om de nulhypothese met voldoende power te verwerpen, wat kan leiden tot een type twee fout. Uit de berekeningen blijkt wel dat de steekproefgrootte voor de parameter "aantal dagen verblijf op NICU" voldoende groot was bij deze studie. De gewenste steekproefgrootte bedroeg tweeënzeventig proefpersonen.

De resultaten uit eerdere studies omtrent het effect van HFPV bij prematuren op de duur van zuurstofsuppletie en ziekenhuisverblijf konden niet bevestigd worden (Bougatef et al. 2003, Dumas De la Roque, Bertrand et al. 2011). Bougatef et al. onderzochten het effect van HFPV als een vorm van continue mechanische ventilatie, in tegenstelling tot de huidige studie, waar HFPV als kortdurende kinesitherapeutische interventie werd toegediend. In de studie van Bougatef et al. werden de proefpersonen in de HFPV-groep exclusief met deze techniek behandeld en werd geen enkele vorm van conventionele mechanische ventilatie toegediend. Uit deze studie bleek dat de incidentie van chronische longziekte lager was bij de prematuren die behandeld werden met HFPV in vergelijking met de prematuren die behandeld werden met conventionele mechanische ventilatie. De proefpersonen in de huidige studie werden in geval van ernstige respiratoire distress wel behandeld met conventionele mechanische ventilatie, waardoor het risico op het ontstaan van chronische longziekte toeneemt. Chronische longziekte leidt vervolgens tot een verhoogde zuurstofnood. Dit kan een mogelijke verklaring zijn waarom er in de huidige studie geen verschil kan aangetoond worden in de duur van zuurstoftherapie.

Deze studie werd gekenmerkt door een aantal beperkingen. Met het oog op het bekomen van een voldoende grote steekproef, werden de proefpersonen uit twee ziekenhuizen gerekruteerd. Enig verschil in de toegepaste standaardbehandeling was onvermijdelijk. In het AZ Sint-Jan Brugge tracht men het gebruik van conventionele mechanische ventilatie tot een minimum te beperken. De prematuren worden voornamelijk behandeld met CPAP. In het ZOL werden de prematuren met ernstige respiratoire distress nog vaker behandeld met conventionele mechanische ventilatie. Dat zou een verschil kunnen geven in de ernst van de secretie-vorming en hyperreactiviteit van de luchtwegen na de extubatie. Het kan tevens

een mogelijke verklaring zijn voor het significante verschil in de verblijfsduur op de neonatale intensieve zorgen.

Een andere beperking van deze studie betreft het matchen van de proefpersonen. Het matchen werd uitgevoerd door een arts in het AZ Sint-Jan Brugge. Omwille van praktische redenen was het niet mogelijk om dit proces door een onafhankelijke onderzoeker te laten uitvoeren. Het is onduidelijk welke proefpersoon geselecteerd werd, indien meerdere matches gevonden werden. Ook dit kan het resultaat beïnvloed hebben indien telkens de proefpersoon geselecteerd werd die in het algemeen een betere toestand had.

Gezien de retrospectieve aard van deze studie was het ontbreken of onduidelijk noteren van data een belangrijke beperking. De correcte verblijfsduur op de dienst neonatale intensieve zorgen kon niet bepaald worden voor de proefpersonen die overgebracht werden naar een ander ziekenhuis. Dit kan vermeden worden in een prospectief onderzoek met gestandaardiseerde formulieren voor beide ziekenhuizen zodat de data op dezelfde manier kunnen verzameld worden.

Initieel werd er overwogen om parameters zoals zuurstofsaturatie en bloedgaswaarden op te nemen in de studie aangezien deze in direct verband staan met ademhalingsproblemen en de behandeling hiervan. Dit bleek praktisch niet haalbaar te zijn in het tijds kader van deze masterproef.

Voor vervolgonderzoek is het noodzakelijk dat men beschikt over een voldoende grote steekproef, zodat men statistisch verantwoorde uitspraken kan doen. Verder is het ook belangrijk dat de proefpersonen in de interventie- en de controlegroep dezelfde standaardbehandeling ontvangen. In de toekomst kan men best gebruik maken van gestandaardiseerde formulieren om de dataverzameling zo correct mogelijk te laten verlopen.

6. CONCLUSIE

Met dit onderzoek kan men niet aantonen of HFPV als adjuvante therapie zinvol is bij prematuren met ademhalingsproblemen. Deze studie heeft onvoldoende power om een betrouwbare uitspraak te doen. Echter, in tegenstelling tot de hypothese zijn er aanwijzingen dat HFPV een langer verblijf op NICU tot gevolg heeft. Verder onderzoek is nodig om de meerwaarde van HFPV bij prematuren met ademhalingsproblemen te achterhalen.

7. REFERENTIES

1. Bagley, C. E., et al. (2005). "Routine neonatal postextubation chest physiotherapy: a randomized controlled trial." J Paediatr Child Health **41**(11): 592-597.
2. Bougatef A., F. Cools, E. Bruneel, C. Theyskens, A. Casteels, and Y. Vandenplas. (2003). "High-frequency percussive ventilation: principle and fifteen years of experience in preterm infants with respiratory distress syndrome." European journal of clinical pharmacology **59**(1): 17
3. Cortiella, J., et al. (1999). "High frequency percussive ventilation in pediatric patients with inhalation injury." J Burn Care Rehabil **20**(3): 232-235.
4. Dumas De La Roque, E., et al. (2011). "Nasal high frequency percussive ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in transient tachypnea of the newborn: a pilot randomized controlled trial (NCT00556738)." Pediatr Pulmonol **46**(3): 218-223.
5. Giannantonio, C., et al. (2010). "Chest physiotherapy in preterm infants with lung diseases." Ital J Pediatr **36**: 65.
6. Lucangelo, U., et al. (2003). "High frequency percussive ventilation (HFPV). Case reports." Minerva Anesthesiol **69**(11): 853-857, 858-860.
7. Moss, T. J. (2006). "Respiratory consequences of preterm birth." Clin Exp Pharmacol Physiol **33**(3): 280-284.
8. Paulsen, S. M., et al. (2002). "High-frequency percussive ventilation as a salvage modality in adult respiratory distress syndrome: a preliminary study." Am Surg **68**(10): 852-856; discussion 856.
9. Rizkalla, N. A., et al. (2014). "High-frequency percussive ventilation improves oxygenation and ventilation in pediatric patients with acute respiratory failure." J Crit Care **29**(2): 314 e311-317.
10. Sweet, D. G., et al. (2013). "European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update." Neonatology **103**(4): 353-368.
11. Toussaint, M., et al. (2003). "Effect of intrapulmonary percussive ventilation on mucus clearance in duchenne muscular dystrophy patients: a preliminary report." Respir Care **48**(10): 940-947.
12. Varekojis, S. M., et al. (2003). "A comparison of the therapeutic effectiveness of and preference for postural drainage and percussion, intrapulmonary percussive ventilation, and high-frequency chest wall compression in hospitalized cystic fibrosis patients." Respir Care **48**(1): 24-28.
13. Vargas, F., et al. (2009). "Effect of intrapulmonary percussive ventilation on expiratory flow limitation in chronic obstructive pulmonary disease patients." J Crit Care **24**(2): 212-219
14. Velmahos, G. C., et al. (1999). "High-frequency percussive ventilation improves oxygenation in patients with ARDS." Chest **116**(2): 440-446.
15. Weinberger, B., et al. (2002). "Oxygen toxicity in premature infants." Toxicol Appl Pharmacol **181**(1): 60-67.

8. BIJLAGEN

8.1 MATCHING TABEL

# MATCH	INTERVENTIEGROEP							CONTROLEGROEP						
	Geslacht	Leeftijd (PMA)	Gewicht (gram)	Aandoening				Geslacht	Leeftijd (PMA)	Gewicht (gram)	Aandoening			
				RDS	BPD	Apnoe	RI				RDS	BPD	Apnoe	RI
1	V	31	1685	X				V	31	1668	X			
2	M	27	1215	X				M	27	1240	X			
3	V	30	1500				X	V	30	1520	X			
4	V	30	1432				X	V	30	1430	X			
5	V	26	795	X				V	26	805	X			
6	M	28	1200	X				M	28	1200	X			
7	M	27	1060	X	X			M	27	1100	X	X		
8	V	25	780	X	X			V	25	720	X	X		
9	M	31	1590	X				M	31	1580	X			
10	M	31	1490	X				M	31	1460	X			
11	V	26	780	X				V	26	780	X	X		
12	V	26	1390	X	X			V	26	1050	X	X		
13	V	27	790	X				V	27	795	X	X		
14	V	24	640	X				V	24	620	X	X		
15	M	28	1250	X				M	28	1120	X			
16	V	25	616	X				V	25	650	X			
17	M	25	740	X	X			V	25	740	X	X		
18	V	28	937	X				V	28	920	X	X		
19	M	29	1000	X				M	29	1030	X			
20	M	27	1050	X				M	27	1090	X			
21	V	30	1340				X	V	30	1330	X			
22	V	32	1850				X	V	32	1790	X			
23	M	29	1380	X				M	29	1370	X			
24	M	27	1022	X				M	27	1025	X			
25	M	27	524	X	X			M	27	540	X	X		
26	V	29	1052	X				V	29	1130	X			
27	M	28	950	X				M	28	960	X			
28	M	31	1400	X				M	31	1400	X			
29	M	30	1893	X				M	30	1850	X			
30	M	28	1249	X				M	28	1205	X			
31	V	26	925	X				V	26	950	X	X		
32	M	28	1180	X				M	28	1120	X			

33	M	28	1435	X				M	28	1495	X			
34	V	31	1630	X				V	31	1640	X			
35	M	26	828	X	X			M	26	840	X			
36	V	27	880	X				V	27	900	X			
37	M	30	1635	X	X	X		M	30	1630	X			
38	V	28	959	X				V	28	940	X			
39	M	26	1050	X	X			M	26	1040	X	X		
40	V	24	750	X	X			V	24	710	X	X		
41	M	32	1375	X				M	32	1360				X
42	V	30	2000	X	X			V	30	1720	X			

Afkortingen

- PMA Postmenstruele leeftijd
RDS Respiratoir Distress Syndroom
BPD Bronchopulmonale Dysplasie
RI Respiratoire insufficiëntie

8.2 GUIDELINES VOOR PUBLICATIES IN HET AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE

CONTRIBUTORSHIP

For original research manuscripts, the contributions of each person named in the author line and their participation in the study must be listed on the title page of the manuscript. Please see the ICMJE Uniform Requirements for more information.

CRITERIA FOR AUTHORSHIP

Each author should have participated sufficiently in the work, the data analysis, and the preparation of the manuscript, and have reviewed and approve the manuscript as submitted to take public responsibility for it. This would include substantial participation in some or all of the following aspects of the work relating to the manuscript:

- involvement in the conception, hypotheses delineation, and design of the study
- acquisition of the data or the analysis and interpretation of such information
- writing the article or substantial involvement in its revision prior to submission

MANUSCRIPT PREPARATION

Manuscripts should be typed in 12-point type with margins of 2.5 centimeters (1 inch). The journal has instituted a maximum word count of 3500 words. Longer manuscripts will be returned to the authors for shortening. Double spacing should be used throughout. All papers should be organized to include: title page, abstract, text, acknowledgments, references, figure legends, footnotes, tables, and figures. Each of the preceding elements should begin on a separate page. While the Introduction should begin on a separate page, it is not necessary for the Methods, Results, and Discussion section to begin on a separate page; instead, they should follow after the Introduction, with two spaces separating each section. Pages should be numbered consecutively, beginning with the abstract.

Abbreviations and Acronyms

The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine discourages the use of abbreviations and acronyms, and requires authors to avoid them completely in the abstract. Abbreviations impose a burden on a reader because the reader must first decipher the writer's code. This task distracts the reader from concentrating on the science in an article. A reader should not need a glossary to understand an article. If a reader is already familiar with an abbreviation and the writer uses it skillfully, it can ease communication. It is acceptable to substitute a standard abbreviation for an unwieldy word or phrase appearing more than five times in a manuscript. An abbreviation should never replace one short word: for example, do not use ETX for endotoxin or AR for arousal, whereas LAM for lymphangiomyomatosis is acceptable. A simple way of avoiding abbreviations is to use a substitute word. Instead of writing "IRL" for "inspiratory resistive load", simply write "load" after first stating what type.

If an abbreviation is used, the term should always be first written in full with the abbreviation in parentheses immediately after it. Do not invent new abbreviations where pre-existing ones exist. If you use an abbreviation, make it a sensible one, such as three capital letters without periods. Avoid using terms like Group 1 or Group A; readers should not have to remember what Group 1 or Group A stands for. Instead, write the "treated patients" or the "control group."

Specialized jargon should also be avoided.

Title Page

The title page should include a concise and descriptive title (limited to 100 characters, including spaces); the first name, middle initial, and last name of each author; the departmental and institutional affiliation of each author; and the telephone and fax numbers as well as the e-mail address of the corresponding

author. (The corresponding author listed on the title page does not have to be the same person listed as the corresponding author for Peer Review in the ScholarOne system.) A running title of no more than 50 characters (including characters and spaces) should be included. Please note that the title that appears on the manuscript itself must be identical to the manuscript title entered into the ScholarOne site. Authors should state in 2-3 sentences what impact this research will have on clinical medicine and basic science and how the research adds to our knowledge base of the disease process and include this on the title page of the manuscript.

List all of the following items.

1. Title, which should be limited to 100 characters (count letters and spaces, use no abbreviations)
2. First name, middle initial, and last name of each author
3. Name of department(s) and institution(s) to which the work should be attributed linked to each author with a corresponding number
4. Name and address of the Corresponding Author to whom requests for reprints and correspondence should be addressed (this can be a different Corresponding Author than the Corresponding Author listed in ScholarOne)
5. Please detail each author's contributions to the study on the title page. Please see the ICMJE Uniform Requirements (http://www.icmje.org/ethical_1author.html) for more information
6. All source(s) of support in the form of grants, gifts, equipment, and/or drugs
7. A short running head of no more than 50 characters (count letters and spaces)
8. List ONE descriptor number that best classifies the subject of your manuscript, using the Subject Category List for Authors (<http://www.thoracic.org/journals/ajrccm/subject-code-list-for-classification-of-articles-submitted.html>)
9. State the total word count for the body of the manuscript. This must not exceed 3500 words. The total word count should exclude the abstract, references, and legends. State the word count for the abstract, which should not exceed 250 words, at the bottom of the abstract (numbered page 1).
10. Include an "At a Glance Commentary" which addresses the following two issues: Scientific Knowledge on the Subject, and What This Study Adds to the Field. Please note that this same text should be included at the end of your Manuscript Details in the appropriate boxes when submitting your paper online.
11. If material is being submitted for the Online Data Supplement, please include the following statement on the title page of the main manuscript, "This article has an online data supplement, which is accessible from this issue's table of content online at www.atsjournals.org"

Abstract

The second page (numbered page 1) should carry an abstract of not more than 250 words and labeled Abstract. The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine requires that the abstract be written in a structured format for original research articles. An abstract is required for State of the Art, Workshop reports, Clinical Commentaries, Critical Care Perspectives, and Pulmonary Perspectives, but need not be structured. An abstract is not required for manuscripts of the types Occasional Essay and Pro and Con.

A structured abstract must include the following headings: Rationale, Objectives, Methods, Measurements and Main Results, and Conclusions. Avoid a long introductory section. A clear conclusion is imperative, and all speculation should be avoided. The abstract should be written in a format that can be understood by both researchers and clinicians.

Do not use abbreviations, acronyms, footnotes or references in the abstract.

At the bottom of the page, state the number of words in the abstract and list 3 to 5 key words for use as indexing terms. These terms should not include words in the title of the manuscript. Key words are best expressed as MeSH (Medical Subject Headings) terms, the controlled vocabulary used by Pub Med.

The MeSH browser available at (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) provides an online guide to the selection of key words.

Text

The text of articles should usually, but not necessarily, be divided into the following sections: Introduction, Methods, Results, and Discussion. Long articles may require subheadings within some sections to clarify the contents, especially the Results and Discussion sections. There should not be more than two levels of subheadings. Subheadings must never be used in the Introduction section.

Manuscripts should be concise. Verbose reports containing excessive redundancy and repetition are less likely to be accepted.

Manuscripts must be no longer than 3500 words. This word count should exclude the abstract, references, and legends. Authors will be asked to revise their text if the 3500 word limit is exceeded, thereby potentially delaying the completion of the submission process.

The Introduction should contain background material, and, most importantly, a clear rationale and hypothesis or central question. With rare exceptions, the introduction should contain less than 450 words (one and a half typed pages).

Statements referring to work in progress that implies future publication, in the Journal or elsewhere, should not be used. Unpublished work should not be cited in References, but may be cited in full parenthetically within the text. Written permission from the author for citation of unpublished work should be mailed to the Peer Review Office.

All cases of tuberculosis and all designators of mycobacteria should be classified according to the 1990 edition of Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis, published by the American Lung Association.

Generic names of drugs should be used instead of trade names. The location (city, state, country) of a manufacturer listed in the text should be provided after the first reference to the manufacturer.

Units of measurement should conform to current scientific usage and can be abbreviated when they follow a number (e.g., cm, nm, ml, g, mg, nmol) but not otherwise. Unusual units should be defined.

Statistical methods must be described and the program used for data analysis, and its source, should be stated. Summary statistics should define whether standard deviation (\pm SD), variability of the sample, or standard error of the mean (\pm SEM), uncertainty about the average, is being used.

Clinical trials must follow the CONSORT guidelines. The authors should ensure that their manuscript complies with the 25-item CONSORT checklist and flow diagram. The first figure in a report of a clinical trial must contain information regarding progress through the phases of the trial, including enrollment, patient allocation, follow-up, and analysis.

Methods in the Print Version

Materials and Methods should be limited to essential new information. Information that is available in previous publications should be cited rather than repeated. A limit of 500 words is recommended. Authors are encouraged to submit additional detail on Methods as a supplement for the Journal's Online Repository. Exceptions to the 500-word limitation for Methods in the print version of the paper will be granted if authors make a convincing case in a letter in the "Author Comments" area on the website that the use of novel methodologies is central to the main point of the article. The availability of the Online Repository makes it possible for authors to describe their Methods in greater detail than was ever possible in the past. Many manuscripts are declined for publication because authors fail to describe their methods in sufficient detail. To indicate the presence of supplementary material being submitted for the Online Repository, authors should include sentences at appropriate points in the main manuscript to alert the reader; for example, "additional detail on the method for making these measurements is provided in an online data supplement."

Online Data Supplement

Authors may submit materials supporting the manuscript for posting in the Online Data Supplement of the American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.

Additional text, tables (and supporting information), figures (and supporting information), and video and soundtrack files can be included in this section. Whenever possible, large video files should be broken down into separate files of five megabytes or less.

The supplementary material must be submitted simultaneously with the rest of the manuscript and will undergo peer review and be judged by the same criteria as the rest of the manuscript. The supplementary material (text, figures, tables) must be appended to the main manuscript being submitted for consideration in the print journal. The cover sheet of material being submitted for the Online Data Supplement should give only the manuscript title, list the authors (not affiliations), and include the statement "Online Data Supplement."

Material in the Online Data Supplement is independent from the manuscript and will appear online only. In contrast, material in the main manuscript will appear in both the print version and the online version of the Journal.

When writing material for the Online Data Supplement, authors are allowed to repeat sentences included in the manuscript submitted for the print journal if this will make comprehension easier. The figures and tables in the Online Data Supplement should be labeled Figure E1, Table E1, and so on. To indicate the presence of these items, the author must make a statement in the main manuscript, such as "see Figure E1 in the online data supplement."

If citations are made in the Online Data Supplement, this supplement must contain its own independent reference section with the references numbered sequentially, even if some of these references duplicate those in the print version. The references should be numbered E1, E2, and so on.

If supplementary material was initially submitted for consideration for posting in the Online Data Supplement, the material needs to be included again when a revised manuscript is being submitted.

The Editorial Office staff is not responsible for extracting supplementary material from the main manuscript for posting in the Online Data Supplement. All information included in the Online Data Supplement should be carefully reviewed, as it will not be copyedited or proofread by the Journal staff. The Editorial Office staff will create the hypertext link between the Online Data Supplement and the online version of the American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.

Acknowledgments

All acknowledgments should be grouped into one paragraph and placed after the Discussion. Information about grants, funding, financial support, or previous publication of an article as an abstract should not appear in the acknowledgements; it should appear as a footnote on the first page of the article.

References and Supplemental Information

Please ensure that your references include the most current articles and information. References should be limited to 50; exceeding this limit may delay manuscript processing. References should be typed double-spaced beginning on a separate sheet and numbered in the order that they appear in the text. All authors' names (do not use "et al."), complete article titles, and inclusive page numbers should be cited. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus. If an article cited in the References is in press, one copy must be attached at the end of the manuscript submitted online. Unpublished observations and personal communications should be referred to as such in the text and not be referred to in the reference list. Submit written permission when citing a personal communication. Manuscripts "submitted for publication" are considered unpublished work and should

not be included in the reference list. They should be cited in parentheses in the text as "unpublished data" or "unpublished observations." If overlapping work or supplemental information is discussed within the manuscript text, a labeled copy of the overlapping article or supplemental information should be attached at the end of the submitted manuscript file.

Authors should make every effort to discuss their work in the context of the most recent research in their field of inquiry. Before submitting a manuscript (including a revised manuscript), authors are encouraged to consult the annual Pulmonary and Critical Care Update series in the Journal, as well as the Journal online search engine (<http://ajrccm.atsjournals.org/search.dtl>), and other literature search engines. Use abbreviations for the names of all journals as provided in Index Medicus (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>). Spell out the names of journals that are not listed.

A reference for the statistical methods used should be cited.

Examples of References

Journal Articles

Gandevia SC, Gorman RB, McKenzie DK, DeTroyer A. Effects of increased ventilatory drive on motor unit firing rates in human inspiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1598-1603.

In Press

Lakatos E, DeMets DL, Kannel, WB, Sorlie P, MacNamara P. Influence of cigarette smoking on lung function and COPD incidence. *Chronic Dis.* (In press)

Abstracts

Carr MJ, Undem BJ. Trypsin-induced, neurokinin-mediated contraction of guinea pig isolated bronchus [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A466.

Books

Lang TA, Secic M. How to report statistics in medicine. Philadelphia: American College of Physicians; 1997.

Articles in Books

Voyce SJ, Urbach D, Rippe JM. Pulmonary artery catheters. In: Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Fink MP, editors. *Intensive care medicine*, 2nd ed. Boston, MA: Little Brown; 1991. p. 48-72.

Government or Association Report

U.S. Public Health Service. Smoking and Health. A Report on the Surgeon General. Washington, DC.: U.S. Government Printing Office; 1979. DHEW Publication No. (PHS)79-50066.

Journal Article in Electronic Format

Manoloff ES, Francioli P, Taffé P, van Melle G, Bille J, Hauser PM. Risk for *Pneumocystis carinii* transmission among patients with pneumonia: a molecular epidemiology study. *Emerg Infect Dis* [serial online] 2003 Jan [cited 2004 Jul 14]; vol. 8. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no1/02-0141.htm>

Citation Managers

If you use a citation manager to organize and style your references, you must make sure that you have downloaded the corrected style. For EndNotes you may go directly to <http://www.endnote.com/support/enstyledetail.asp>; for Reference Manager, go to <http://www.refman.com/> and select "Get the Latest Styles and Filters" in the yellow box on the left.

Tables

Each table should constitute a single unit of communication, completely informative in itself. It should be possible to understand the information in a table without reading the text. The information in a very small table can be presented more economically as one or two sentences of text.

Tables should be configured to fit vertically on the printed page. They will be typeset to fit a width of 3½ inches (9 centimeters) for single column or up to 7¼ inches (18½ centimeters) for double column. Tables that do not fit into this format will be returned for reworking.

With Revisions, each table should be typed double-spaced on a separate sheet. Do not submit tables as photographs or figures. Tables should be numbered consecutively, have a brief title, and be cited in text. Compare the titles of tables with one another, and remove redundant words. Avoid very broad and very narrow tables. All tables should be rotated through 90 degrees to determine the orientation that achieves the best presentation. Do not insert horizontal or vertical lines in a table. Large collections of data in a table are of interest to very few readers. Such tables should be submitted for consideration for the Journal's Online Repository rather than for the print version of the Journal.

Avoid arbitrary labels or classifications, such as groups A and B, when specific descriptors, such as "control" and "hypoxia", can be used.

All non-standard abbreviations used in each table should be explained in footnotes. For footnotes, use the following symbols in this sequence: *, †, ‡, §, ||, , **, ††, etc.

Illustrations

The size of the symbols and lettering should be in scale with the figure. Lettering on figures should have a sans serif font, such as Helvetica, and be of uniform size. All figures within a manuscript should be the same point size.

Multipart figures should be submitted as single composites, with each panel labeled (e.g., A, B). Labels indicating subparts of a figure (A, B, C, etc.) should be boldface and capitalized, but should not be larger than the type used in the text of the published article (i.e., after the figure is reduced to fit the width of one column, the labels and text in the figure should not be larger than 10 points [3-4 mm in height]).

Do not put a caption above a figure. The title for a figure should be described only in the figure legend, and not appear on the figure. Explanations of symbols should appear only in the figure legend, and not in the actual figure. Labels should be placed within the body of the figure, not outside it. The abscissa and ordinate of each graph should be labeled clearly.

Minimize the number of tick marks on the axes, and do not number each tick. Design figures so that you need the least possible number of letters. Avoid bold lettering, because this looks unpleasantly dark when printed. The style and format of lettering except for indicating subparts of figures should be uniform throughout all the figures in a manuscript. Use lower case rather than capital letters in the labels of a figure. Make letters and numbers of a size that will enable them to appear about 2 to 3 mm high after reduction. Leave adequate space between the lettering and the axis.

The legend and figure form a separate unit and must be fully self-explanatory. By reading the legend, the reader should be able to understand the main findings in an illustration without looking at the text of an article.

Additional figures may be submitted as supplementary information, subject to peer review, for publication in the Online Data Supplement.

Color

The cost of publishing color art in the Journal is partially subsidized by the ATS with a portion of the costs billed to authors. In addition, authors are offered discounts depending on their ATS membership status. Nonmembers are billed \$700 (first color page)/\$425 (each additional page that contains color).

Full U.S. ATS members are billed \$400/\$200, U.S. affiliate members are billed \$450/\$250, and U.S. trainee members are billed \$300/\$150. International Level A members are billed \$400/\$200, international Level B members are billed \$300/\$150, international Level C members are billed \$100/\$75 and international trainee members are billed \$100/\$75. Member discounts are based solely on the corresponding author's membership status in the Society. (If you are not a member of the ATS and would like to join, please visit the "Become a Member" page at www.thoracic.org, or contact membership@thoracic.org or 212-315-8685).

Corresponding authors with manuscripts accepted for publication will be asked to confirm in writing their acceptance and responsibility for payment of this color art billing. If the color quote is not accepted, the author must indicate whether the figure should be printed in black and white or be deleted. There is no charge for having color figures appear in an online data supplement. However, if a figure in the main part of the article appears in color online, it must also appear in color in the printed version of the article.

Legends for Illustrations

Legends for illustrations should convey the findings and be typed double-spaced. The text included in each legend should be sufficient to enable a reader to understand the information in an illustration without reading the body of the text. Start the legends section on a separate page with Arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of the illustrations, each one should be identified and explained clearly in the legend. In photomicrographs, explain internal scale and identify the method of staining. Each figure should be cited in numerical order in the text.

IMAGE MANIPULATION

Electronically submitted figures must be accurate representations of actual research images. Specific features within an image should not be enhanced, obscured, moved, deleted, or added. The grouping of images from different parts of the same gel, or from different gels, fields, or exposures must be made explicit by using dividing lines (or other graphic means of demarcation) and must also be stated in the figure legend. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if applied to the entire image, as long as these techniques do not obscure, eliminate, or misrepresent any information present in the original, including backgrounds (backgrounds should not be faded out to the extent that they are undetectable). Nonlinear adjustments (e.g., changes to gamma settings) as well as other manipulations such as pseudo-coloring must be disclosed in the figure legend. If there are any questions about a figure, the Editor may contact the corresponding author at any point, even after the publication of the article. All papers are subject to routine forensic analysis. Should a paper be provisionally accepted, the authors are required to submit all data and original blots within 7 days if requested.

The American Thoracic Society follows the Committee on Publication Ethics (COPE) Guidelines for issues of fraud, image manipulation, and duplicate publication.

COVER

Color cover illustrations will be chosen each month from an article appearing in the Journal. The choice of cover art illustration will be made by the Editor. Authors are also encouraged to submit suitable high-quality color figures that do not appear in the actual article for consideration as cover illustrations. These figures should be related to the topic of their article and be accompanied by a short explanatory legend. Color figures will be published on the cover without additional charge; normal plate charges will continue to apply for color figures used within an article. The dimensions of cover illustrations should be 7-1/2 X 10 inches (width X height). These figures should be submitted according to the Submission of Digital Art Guidelines for the American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.

IMAGES IN PULMONARY, CRITICAL CARE, SLEEP MEDICINE AND THE SCIENCES

The AJRCCM now welcomes submissions of images for a newly added feature in the online and/or print versions of the Journal. The images should be related to pulmonary, critical care, or sleep medicine, and/or be scientific images providing advances and/or unusual contributions to our field. In addition to seeking photomicrographs and images of gross pathology, we are also looking for other interesting

types of images, including radiographs, CTs, MRIs, polysomnographic tracings, lab setups, etc. Authors are also encouraged to submit accompanying videos. Please compose a few sentences (of approximately 120 words) describing your submitted images and the techniques used to capture them. In addition, include a statement affirming that the images have not been previously published.

Please include a title page with your submission. The title page should include the title of your submission, the authors' names, and the authors' affiliations, precisely as you wish these to appear in the Journal. Failure to include a title page with your submission could delay matters.

Please upload high quality images for consideration to the AJRCCM submission site (<http://mc.manuscriptcentral.com/ajrccm>) and select the submission type "IM – Images" from the drop-down menu. You can enter N/A for any questions that do not apply to submission of an image. When you upload the image file, please be sure to upload the original source file. The system will convert the file to a quick-view PDF and the original source file will be available for editors' evaluation.

The text should start on a separate page. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of the illustrations, each one should be identified and explained clearly in the legend. In photomicrographs, explain internal scale and identify the method of staining. Please remember to crop all white or otherwise unnecessary space from the figure before uploading.

If a photograph of an identifiable patient is used, the patient must sign a waiver indicating their agreement to be published in the Journal. Any information in photographs that might identify a patient or hospital (including date or city) must be removed or otherwise edited out of the image. Halftones (photographs or continuous tone images with no added labels or graphics) should ideally be submitted as TIFF at a minimum resolution of 300 dots per inch (d.p.i.), or 118 dots per cm (d.p.c.); JPEGs are acceptable if the image was originally captured as a large JPEG file with minimal or no compression. Color figures should be saved as RGB (red/green/blue), not CMYK (cyan/magenta/yellow/black).

If you are adding labels, or combining halftones with other graphics (combo) or with other halftones, this should be done in PhotoShop (.psd files) or Illustrator (.ai files). Please send us the source files (.pds or .ai), although Illustrator EPS files are acceptable. If you only have a TIFF for a combo, it must be between 500–900 d.p.i. (197–354 d.p.c.). If you are adding in labels or combining figures or graphics in a Microsoft program (Word, PowerPoint, etc.)--which is not recommended--then upload the source Word or PowerPoint files; do not create TIFFs in this case because they will be low resolution files if generated directly from the Microsoft program. Line art (graphs and charts with no photographic images) must have a minimum resolution of 1,000 d.p.i. [394d.p.c.].

If you are submitting art that you have created in a program or file format that we do not support (i.e., other than Illustrator, PhotoShop, or a Microsoft program), the preferred solution is to send us a PDF that must be configured to "press quality" settings (you must have Acrobat Distiller installed, not just the free reader). To create a high quality PDF in Windows, click "Print," under "Printer Name" select "Adobe PDF," click "Preferences," then select "Press Quality" (remember to change your settings back for regular printing).

Please ensure that all the guidelines in the section on image manipulation are carefully followed.

Auteursrechtelijke overeenkomst

Ik/wij verlenen het wereldwijde auteursrecht voor de ingediende eindverhandeling:

Hoogfrequente percussieventilatie bij prematuren met ademhalingsproblemen: een meerwaarde?

Richting: **master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie-revalidatiewetenschappen en kinesitherapie bij musculoskeletale aandoeningen**

Jaar: **2015**

in alle mogelijke mediaformaten, - bestaande en in de toekomst te ontwikkelen - , aan de Universiteit Hasselt.

Niet tegenstaand deze toekenning van het auteursrecht aan de Universiteit Hasselt behoud ik als auteur het recht om de eindverhandeling, - in zijn geheel of gedeeltelijk -, vrij te reproduceren, (her)publiceren of distribueren zonder de toelating te moeten verkrijgen van de Universiteit Hasselt.

Ik bevestig dat de eindverhandeling mijn origineel werk is, en dat ik het recht heb om de rechten te verlenen die in deze overeenkomst worden beschreven. Ik verklaar tevens dat de eindverhandeling, naar mijn weten, het auteursrecht van anderen niet overtreedt.

Ik verklaar tevens dat ik voor het materiaal in de eindverhandeling dat beschermd wordt door het auteursrecht, de nodige toelatingen heb verkregen zodat ik deze ook aan de Universiteit Hasselt kan overdragen en dat dit duidelijk in de tekst en inhoud van de eindverhandeling werd genotificeerd.

Universiteit Hasselt zal mij als auteur(s) van de eindverhandeling identificeren en zal geen wijzigingen aanbrengen aan de eindverhandeling, uitgezonderd deze toegelaten door deze overeenkomst.

Voor akkoord,

Bollen, Annelien

Moermans, Katrien