

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

Masterproef

Hoogfrequente percussieventilatie bij premature baby's: een retrospectieve
case- control studie

Promotor :
dr. Monique VAN ERUM

Copromotor :
Dr. Marie-Rose VAN HOESTENBERGHE

Sanne Dielkens , Lore Lenaerts

*Proefschrift 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 premature baby's:
een retrospectieve case- control studie

Promotor :
dr. Monique VAN ERUM

Copromotor :
Dr. Marie-Rose VAN HOESTENBERGHE

Sanne Dielkens , Lore Lenaerts

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

VOORWOORD

Graag willen wij onze promotor, Dr. Monique Van Erum van de Universiteit Hasselt, van harte danken voor de hulp die zij ons geboden heeft.

Onze dank gaat ook uit naar Dr. Marie-Rose Van Hoestenbergh (neonatoloog en co-promotor), David Schramme (kinesitherapeut op de intensieve zorgen en de NICU), Sandra Alenteys (medewerkster medisch secretariaat NICU), Lieve Bringmans (medewerkster medisch secretariaat) en het verplegend personeel op de NICU van het Ziekenhuis Oost-Limburg.

Zij zijn een grote hulp geweest bij het verwerven van de informatie en het mogelijk maken van een vlotte dataverzameling.

SITUERING

Het onderwerp van deze masterproef situeert zich binnen het domein van de cardiorespiratoire revalidatie, meer specifiek de respiratoire revalidatie bij prematuur geboren baby's. Vaak worden deze baby's geboren met ademhalingsproblemen ten gevolge van een immature longontwikkeling. Zij hebben meestal nood aan bijkomende zuurstoftoediening en/of mechanische ondersteuning van de ademhaling, hetgeen hen mogelijk langdurig afhankelijk maakt van intensieve zorgen en de verdere longontwikkeling negatief kan beïnvloeden. Het zo snel mogelijk afbouwen van deze ondersteuning is daarom een belangrijk doel van de hoogfrequente percussieventilatie (HFPV)behandeling.

Sinds 1997 wordt in het Ziekenhuis Oost-Limburg (ZOL) HFPV in de vorm van Intrapulmonary Percussive Ventilation (IPV) gebruikt bij volwassenen. De behandelvorm met de Volumetric Diffusive Respirator (VDR, Percussionair[®]) werd slechts door één kinesitherapeut toegepast. Sinds januari 2011 wordt deze techniek aan meerdere kinesitherapeuten aangeleerd en geïmplementeerd als standaardbehandeling bij prematuur geboren baby's met ernstige respiratoire problemen op de dienst Neonatale Intensieve Zorgen (NICU).

Klinisch gezien worden gunstige effecten ten gevolge van deze therapie gerapporteerd, maar is er nog steeds onvoldoende wetenschappelijke evidentie voorhanden.

Om de effectiviteit van de HFPV-toepassing na te gaan werd in academiejaar 2011-2012 een retrospectieve case-control studie uitgevoerd in het kader van een gerelateerde masterproef revalidatiewetenschappen en kinesitherapie.

De resultaten van voorgaande case-control studie toonden aan dat de duur van de Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), evenals de nood aan zuurstofsupplementatie, niet significant verschilden in de interventiegroep vergeleken met de controlegroep. Wat de verblijfsduur op NICU betreft kon geen verschil tussen de groepen aangetoond worden. Omwille van een beperkte steekproefgrootte in deze masterproef werd gesuggereerd om de dossierstudie te hernemen met een groter aantal baby's, zonder matching en met klinisch relevante uitkomstmaten.

Uit een literatuurstudie van academiejaar 2011-2012 bleek de wetenschappelijke evidentie voor het gebruik van HFPV-therapie bij volwassenen en kinderen, maar niet bij prematuren.

**INTRAPULMONALE PERCUSSIEVENTILATIE BIJ PREMATURE BABY'S:
EEN RETROSPECTIEVE CASE-CONTROL STUDIE**

Opgesteld volgens de richtlijnen van 'The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine'
<http://www.atsjournals.org/journal/ajrccm>.

ABSTRACT

Motivering: Prematuur geboren baby's hebben vaak onvoldoende ontwikkelde longen. Hierdoor ontstaan vaak allerlei respiratoire problemen. Hoogfrequente percussieventilatie (HFPV) wordt als behandeling gebruikt om deze respiratoire problemen onder controle te krijgen. Niettegenstaande positieve klinische effecten is nog geen wetenschappelijke evidentie gevonden.

Doelstellingen: Het doel van deze studie bestaat erin na te gaan in welke mate HFPV als adjuvante therapie een verschil kan betekenen op het vlak van behandelingsduur met Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), Continue Mechanische Ventilatie (CMV), duur van sondevoeding, verblijfsduur op Neonatale intensieve zorgen (NICU), aantal bijkomende infecties en aantal intracraniale hemorragieën. Tevens wensen we correlaties tussen enerzijds intracraniale hemorragieën of infecties en anderzijds HFPV-behandeling na te gaan.

Methode: Er werd een retrospectieve case-control studie uitgevoerd in het Ziekenhuis Oost-Limburg (ZOL) op de dienst Neonatologie. Voor de insluiting van de subjectendossiers werden de volgende inclusiecriteria toegepast: zwangerschapsweken minder of gelijk aan 32 weken, respiratoire problemen en volledige dossiergegevens. De baby's uit de interventiegroep werden behandeld met de Volumetric Diffusive Respirator (VDR), een specifieke vorm van HFPV gecombineerd met autogene drainage en CPAP. Naast de subjectenkenmerken werden volgende parameters uit de dossiers geëxtraheerd: duur HFPV-behandeling (uren), behandelingsduur met CPAP (uren), CMV (uren), duur van sondevoeding (dagen), verblijfsduur op NICU (dagen), aantal bijkomende infecties en aantal intracraniale hemorragieën.

Metingen en resultaten: Voor geen enkele van bovenvermelde parameters kon een significant verschil aangetoond worden tussen de HFPV-groep en de controlegroep. De vooropgestelde negatieve correlaties tussen de HFPV-behandelingsduur en het aantal infecties of intracraniale hemorragieën konden evenmin worden aangetoond.

Conclusies: De vraag of HFPV als adjuvante therapie leidt tot versnelde afbouw van sondevoeding en/of ademhalingsondersteuning, tot een korter NICU-verblijf en tot minder bijkomende infecties en/of intracraniale hemorragieën kan niet beantwoord worden en dit omwille van een veel te kleine steekproef. Het is dan ook aangewezen om systematisch data te blijven verzamelen en eventueel data van verschillende centra te poolen.

Key words: hoogfrequente percussieventilatie, premature baby, respiratoir distress syndroom

INTRODUCTIE

Baby's, geboren op een leeftijd van minder dan 37 weken zwangerschapsduur, worden als prematuur geboren beschouwd. Een aantal gekende factoren die het risico op prematuriteit verhogen zijn: meerlingzwangerschappen, prematuur scheuren van membranen, hypertensie, placentaire problemen en infecties.

Prematuriteit gaat vaak gepaard met medische complicaties zoals respiratoire complicaties, geelzucht, infecties, hypoglycemie, open ductus arteriosus, intra-ventriculaire of andere bloedingen, necrotiserende enterocolitis en neonataal respiratoir distress syndroom¹.

HFPV is een behandelingsmethode die de laatste 20-30 jaar frequent wordt gebruikt bij respiratoire problemen. Deze methode combineert de voordelige effecten van High Frequency Ventilation (HFV) met conventionele ventilatoire ondersteuning. Ze verbetert de oxygenatie en ventilatie bij lagere piek-, gemiddelde- en eind-expiratoire drukken vergeleken met de conventionele ventilatie. De high-frequency percussive ventilator is een pneumatisch aangedreven en druk-gelimiteerde ventilator met een specifieke cyclustijd, die werkt met inspiratoire en expiratoire oscillaties².

HFPV kan toegepast worden met behulp van twee verschillende toestellen, de Intrapulmonaire Percussive Ventilator (IPV) of de Volumetric Diffusive Respirator (VDR). Het VDR-toestel kan zowel gehanteerd worden voor een kortdurende behandeling als voor een ventilatiemethode.

In deze studie wordt het als een kortdurende behandelingsmethode gebruikt.

Er is evidentie voorhanden die aantoont dat HFPV effectief is bij verschillende doelgroepen: o.a. bij rookinhalatieletsels bij brandwonden³, acuut respiratoir distress syndroom (ARDS)^{4,5}, cystic fibrosis⁶, neuromusculaire aandoeningen⁷ en de ziekte van Duchenne⁸.

Bij prematuur geboren baby's is er slechts een zeer beperkte evidentie. Bij pasgeboren baby's zijn er twee artikels, die het effect van HFPV op de duur van transiënte tachypnea van de pasgeborene, veiligheid en effect op incidentie van pulmonair luchttek, intraventriculaire hemorrhagieën, chronische longziekten en mortaliteit onderzoeken^{2,9}. In een studie van Bougataf et al. (2003)² werd een kleinere incidentie op luchttekken en intraventriculaire hemorrhagieën (IVH) vastgesteld evenals een afname in de behandelingsduur met continue mechanische ventilatie. Tevens bleek een korter hospitalisatieverblijf nodig voor de interventiegroep in vergelijking met de controlegroep, waarbij CMV toegepast werd. In een studie van Dumas et al. (2011)⁹ werd Nasal High Frequency Percussive Ventilation (NHFPV) vergeleken met Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) bij neonaten met Transient Tachypnea (TTN). Er werd een significante vermindering van de duur van de respiratoire distress vastgesteld, evenals een verminderde behoefte aan zuurstofsupplementatie. Uitgaande van bovenstaande bevindingen is er nood aan evidentie voor het toepassen van HFPV-behandeling bij premature baby's. De voorliggende studie heeft een retrospectief design en kan aldus slechts bijdragen tot een hypotheseformulering.

De klinisch gebaseerde hypothese dat premature baby's, die behandeld worden met HFPV, minder lang nood hebben aan CPAP en/of continue mechanische ventilatie, sneller sondevoeding kunnen afbouwen, minder bijkomende infecties oplopen en korter verblijven op de NICU zal men trachten te onderbouwen. Het optreden van intracraniale hemorragieën in relatie met het al of niet ontvangen van HFPV wordt eveneens geïnventariseerd.

METHODOLOGIE

Participanten

Allereerst werden alle dossiers van prematuren, die zijn opgenomen op de NICU van het ZOL tussen 1 augustus 2011, de start van de HFPV-behandeling, en 14 maart 2014 geselecteerd. Hierop werden volgende inclusiecriteria toegepast: zwangerschapsduur van 32 weken of minder, respiratoire problemen en volledige dossiergegevens. Een gedraineerde pneumothorax, trombocytopenie of stollingsproblemen golden als exclusiecriteria. Er werd een groep van 40 baby's weerhouden. Nadien werden op basis van dezelfde in- en exclusiecriteria eenzelfde aantal dossiers opgenomen uit de periode van 1 september 2009 tot en met 31 december 2010. In deze periode werd nog geen HFPV toegepast, maar wel een standaardbehandeling. Bij het verder analyseren van de groepen bleek dat er in de interventiegroep één en in de controlegroep 11 premature baby's niet behandeld werden met CPAP en deze baby's dus ook niet vergelijkbaar zijn met de rest van de groep. Er werd besloten om verder te gaan met 38 premature baby's in de interventiegroep en 28 in de controlegroep. Hierdoor werd de heterogeniteit in de groep verminderd.

Op 5 april 2013 gaf het Ethisch Comité van de Universiteit van Hasselt en van het ZOL de goedkeuring voor het uitvoeren van deze studie (13/025U).

Onderzoeksdesign

In deze studie wordt een retrospectief case-control design toegepast. De interventiegroep betreft premature baby's die de HFPV-behandeling toegediend kregen en de controlegroep heeft betrekking op premature baby's die behandeld werden met de traditionele behandelingsvormen.

Uitkomstmaten en data extractie

De parameters die geïnterpreteerd worden zijn: duur van CPAP en duur van continue mechanische ventilatie uitgedrukt in uren, aantal intracraniale hemorrhagieën, wel of niet optreden van bijkomende infecties, einde van de sondevoeding en verblijfsduur NICU uitgedrukt in aantal dagen.

De meeste parameters konden verzameld worden uit de ontslagbrieven. Enkel duur van CPAP en van continue mechanische ventilatie werd uit de verpleegdossiers geïnterpreteerd. Het aantal HFPV-behandelingen werd achterhaald aan de hand van facturatie van de toegediende behandelingen bij de baby's.

Interventie

Sinds augustus 2011 hanteert men op de NICU van het ZOL bij premature baby's met respiratoire problemen een standaardbehandeling met CPAP, autogene drainage en/of constante mechanische ventilatie, waarbij de HFPV-behandeling als een adjuvante therapie wordt toegepast.

Voor de HFPV-behandeling wordt gebruik gemaakt van het VDR-toestel waarbij volgende parameters worden ingesteld: een werkdruk van ongeveer twee bar (eventueel aan te passen aan nood of tolerantie van de neonaat), een frequentie van 600-800 cycli/min. (afhankelijk van de grootte van het kind), een maximale en minimale inspiratietijd bij spontane ademhaling, een piekdruk ongeveer 5-10 cm H₂O en een Positive End Expiratory Pressure (PEEP) van ongeveer 5-10 cm H₂O.

Naargelang de situering van de sputa in de longen gaat men hoge en lage percussiefrequenties afwisselen. De frequentie wordt verlaagd naar 500 cycli/min.

Bij de behandeling op een tube of indien de neonaten last hebben van hypoventilatie of atelectase wordt de inspiratietijd maximaal ingesteld en de expiratietijd minimaal. De piekdrukken worden ingesteld op ongeveer 15 cm H₂O en de PEEP op ongeveer 5 cm H₂O. Tevens worden hier hoge en lage percussiefrequenties afgewisseld naargelang de signalen uit de longen: hoge frequenties om de fluïmen los te maken en lage frequenties om ze te verplaatsen.

Statistische Analyse

Voor de statistische analyse werd het statistisch verwerkingsprogramma IBM SPSS Statistics 22 gebruikt. De normaliteit werd berekend met de Kolmogorov-Smirnov-test.

De verschillen tussen de interventie-en controlegroep werden geëvalueerd aan de hand van de Mann-whitney U-test en de Chi-Square-test.

De correlatiecoëfficiënten werden berekend m.b.v. de Spearman Rank-test en de survivalanalyse werd via de Kaplan Meier-methode uitgevoerd.

Een statistisch significantieniveau van 5 % werd gehanteerd.

De poweranalyse werd uitgevoerd met G*POWER.

RESULTATEN

Subjectenkenmerken

Uit tabel 1a blijkt dat er geen significant verschil tussen de groepen gevonden wordt wat betreft geboortegewicht ($p = 0.400$) en zwangerschapsduur ($p = 0.354$). Wel vertoonde de controlegroep een trend voor een hoger geboortegewicht en een langere zwangerschapsduur.

De APGAR-score was niet significant verschillend tussen de interventie- en de controlegroep.

De HFPV-behandeling werd gemiddeld 25 dagen toegepast met een range van vier tot 70 dagen.

In beide groepen was de verhouding meisjes/jongens identiek (tabel 1b).

In elke groep overleed één baby. De gegevens van deze baby's werden mee opgenomen in de data-analyse.

Na inventarisatie van de geassocieerde pathologieën (tabel 2) blijkt dat alle baby's lijden aan het respiratoire distress syndroom. Voor de andere pathologieën wordt geen significant verschil gevonden tussen de interventie- en de controlegroep.

Tabel 3 geeft een weergave van de toegediende medicatie waarbij er geen significant verschil tussen de groepen wordt vastgesteld.

TABEL 1a. Subjectenkenmerken

	Interventiegroep (n = 38)	Controlegroep (n = 28)	<i>p</i> -waarde
	<i>Gemiddelde (SD)</i>	<i>Gemiddelde (SD)</i>	
Geboortegewicht (g)	1074 (334)	1132 (310)	0,400
Postmenstruele leeftijd (dagen)	28 (2)	28 (2)	0,354
APGAR 1' (*)	7 (2)	7 (2)	0,690
APGAR 10' (*)	8 (1)	8 (1)	0,725
HFPV (dagen)	25 (15)	/	/

Mann-Whitney U-test

* Eén APGAR-score kon niet worden teruggevonden o.w.v. geboorte in ander ziekenhuis.

TABEL 1b. Subjectenkenmerken

	Interventiegroep (n = 38)	Controlegroep (n = 28)	<i>p</i> -waarde
	aantal (%)	aantal (%)	
Geslacht (V)	17 (45)	13 (45)	0,392

Chi-Square-test

TABEL 2. Pathologieën

	Interventiegroep (n = 38)	Controlegroep (n = 28)	<i>p</i> -waarde
	aantal (%)	aantal (%)	
Pulmonale hypertensie	1 (3)	0 (0)	0,379
Pulmonaal interstitieel emfyseem	1 (3)	0 (0)	0,379
Bronchopulmonaire dysplasia	9 (24)	5 (17)	0,520
Hyaline membraanziekte	35 (92)	23 (79)	0,128
Long hypoplasia	1 (3)	0 (0)	0,379
Apneu	1 (3)	0 (0)	0,379
Longhemorragie	1 (3)	1 (3)	0,846

Chi-Square-test

TABEL 3. Medicatie

	Interventiegroep (n = 38) aantal (%)	Controlegroep (n = 28) aantal (%)	p-waarde
O ₂	38 (100)	28 (100)	/
Surfactant	30 (79)	20 (69)	0,352
Solu-Cortef	34 (90)	26 (90)	0,981
Dexametasone	10 (26)	10 (35)	0,469
Cafeïne	37 (97)	28 (100)	0,846
Euphylline	13 (34)	14 (50)	0,245
Aerosol	24 (63)	18 (62)	0,972

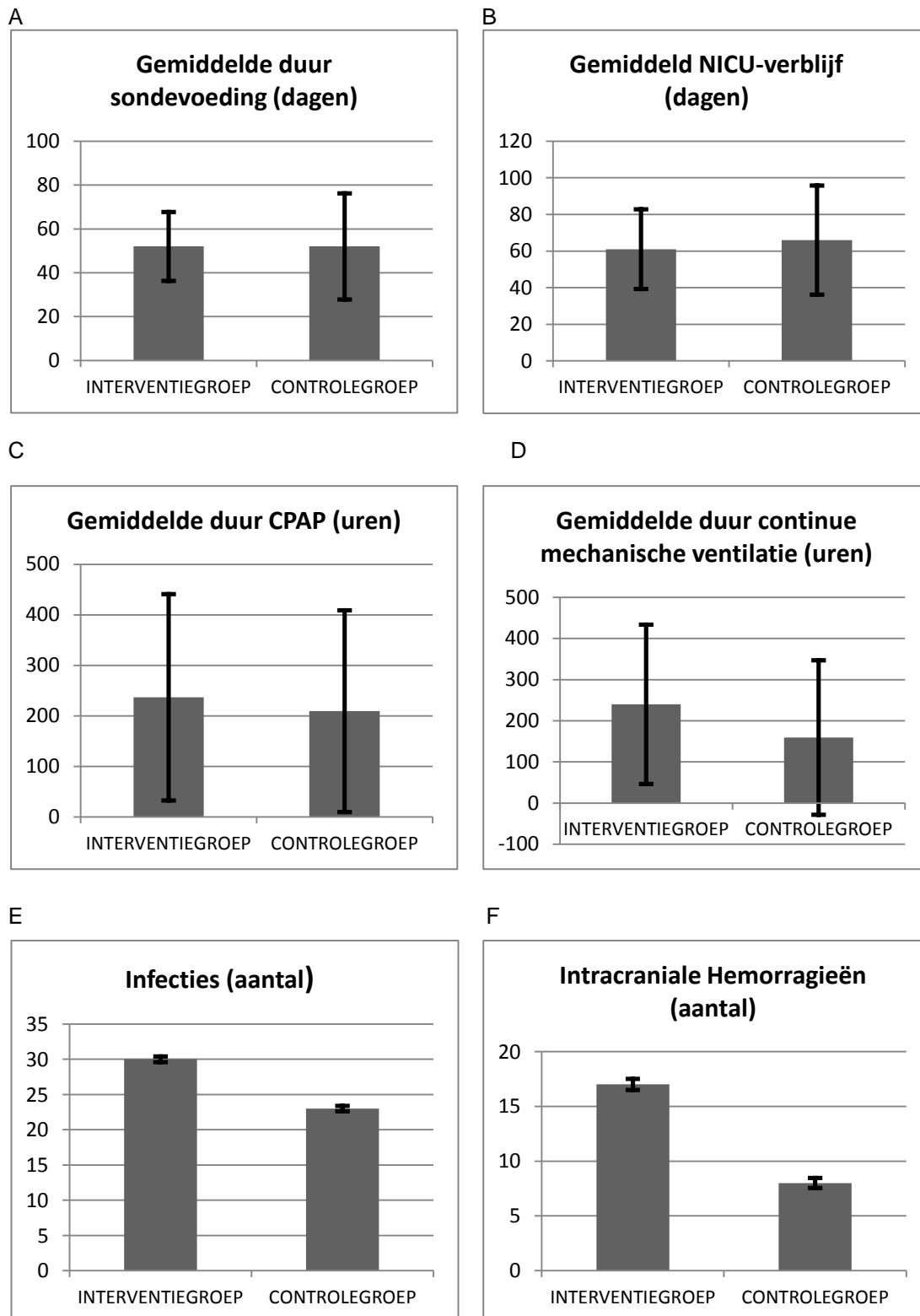
Chi-Square-test

Primaire uitkomstmaten

Figuur 1 geeft per primaire uitkomstmaat het gemiddelde en de standaarddeviatie weer.

Tabel 4a. beschrijft de volgende uitkomstparameters: duur van de sondevoeding, verblijf op de NICU (in dagen) en aantal uren waarin CPAP en continue mechanische ventilatie werden toegepast in zowel interventie- als controlegroep. Het gemiddeld aantal dagen sondevoeding verschilt niet tussen de interventiegroep (52; SD = 16) en de controlegroep (52; SD = 24) en is met een p -waarde van 0,717 niet-significant. Daarnaast is er een niet-significant verschil van de verblijfsduur op de NICU met vijf dagen langer in de interventiegroep (61; SD = 22) in vergelijking met de controlegroep (66; SD = 33) ($p = 0,467$). Tevens werd een verschil in het gemiddeld aantal uren CPAP geobserveerd in de interventiegroep (237; SD = 193) in vergelijking met de controle groep (210; SD = 200). Ook dit blijkt echter niet significant ($p = 0,482$). Als laatste is ook het gemiddeld aantal uren continue mechanische ventilatie hoger in de interventiegroep (240; SD = 193) dan in de controlegroep (160; SD = 188) met een p -waarde van 0,467, wat duidt op een niet-significant verschil.

Uit tabel 4b blijkt dat het krijgen van infecties in de interventiegroep (79%) niet significant verschilt van deze in de controlegroep (82%) ($p = 0,696$). Daarnaast worden er meer, maar niet significant verschillend intracraniale hemorrhagieën vastgesteld in de interventiegroep (44%) in vergelijking met de controlegroep (28%) ($p = 0,286$).



Figuur 1. Gemiddelden met standaarddeviatie per uitkomstparameter

TABEL 4a. Verschillen tussen de groepen Uitkomstparameters

	Interventiegroep (n = 38) Gemiddelde (SD)	Controlegroep (n=28) Gemiddelde (SD)	p-waarde
Sondevoeding (dagen)	52 (16)	52 (24)	0,717
CPAP (uren)	237 (204)	210 (200)	0,482
Continue mechanische ventilatie (uren)	240 (193)	160 (188)	0,060
Verblijf NICU (dagen)	61 (22)	66 (30)	0,467

Mann-Whitney U-test

TABEL 4b. Uitkomstparameters

	Interventiegroep (n = 38) aantal (%)	Controlegroep (n = 28) aantal (%)	p-waarde
Infecties	30 (79)	23 (82)	0,696
Intracran. Hem. links + rechts (*)	17 (45)	8 (28)	0,286

Chi-square-test

* Intracraniale hemorrhagieën

Correlaties

Uit de resultaten werd het omgekeerde vastgesteld van wat er verwacht werd. Voor de parameters intracraniale hemorrhagieën en infectie kon geen correlatie met de HFPV-behandeling gevonden worden.

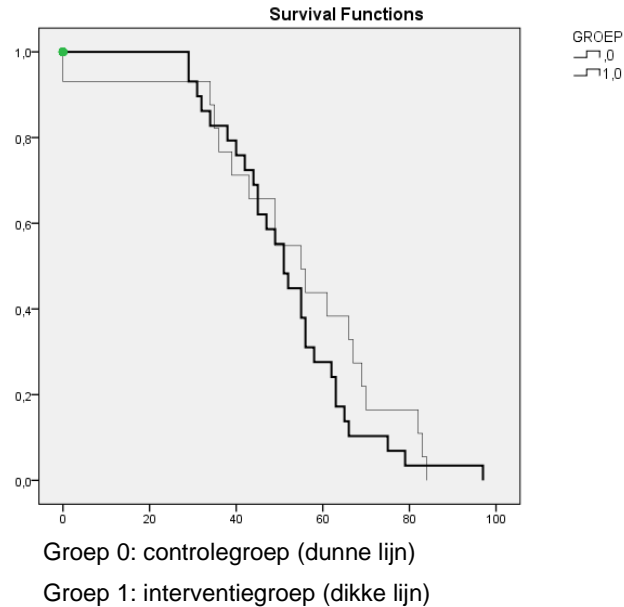
TABEL 5. Correlatie tussen parameters

		Interventiegroep (n = 28)		
		p-waarde	Correlatiecoëfficiënt	Correlatie
Dagen HFPV	Intracran. Hem. Links + Rechts (aantal)	0,874	/	/
Dagen HFPV	Infectie	0,345	/	/

Spearman Rank Correlation Coefficient

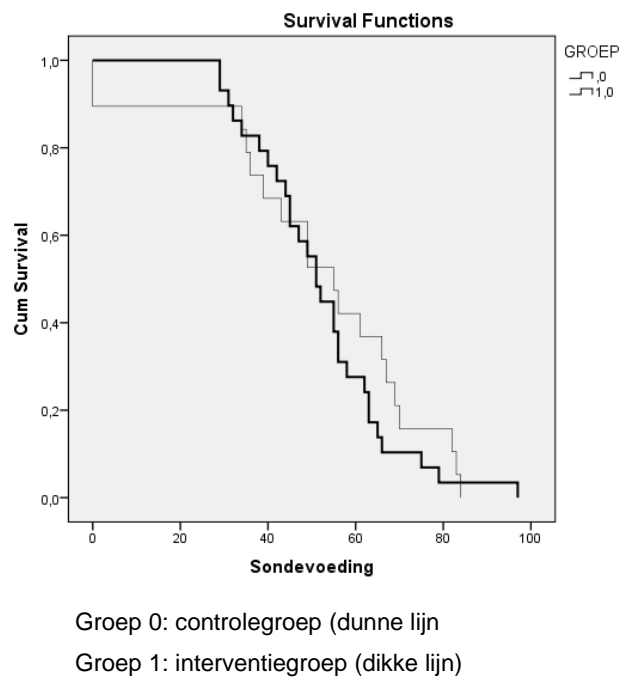
Survival-analyse

Er wordt opgemerkt dat er een langere duur van NICU-verblijf aanwezig is bij de controlegroep. Dit is echter in die zin niet betekenisvol ($p = 0,597$).



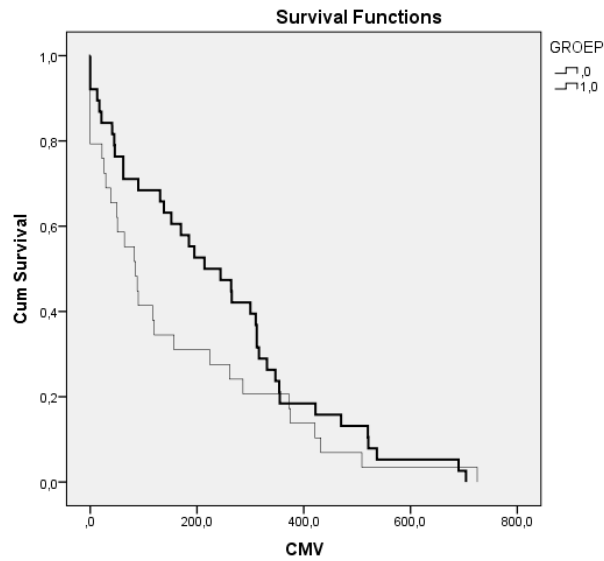
Figuur 2. Survival curves voor NICU-verblijf

Uit figuur 3 blijkt dat baby's uit de interventiegroep iets langer sondevoeding nodig hebben in vergelijking met de controlegroep. Gezien de niet significante p-waarde ($p = 0,442$) is het vastgestelde verschil echter niet betekenisvol.



Figuur 3. Survival curves voor sondevoeding

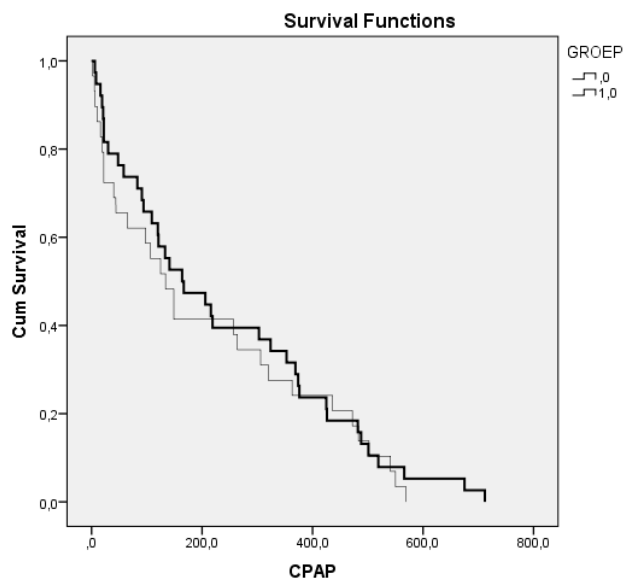
Uit figuur 4 blijkt dat baby's uit de controlegroep langer nood hebben aan continue mechanische beademing dan die uit de interventiegroep. Ook hier is het resultaat niet-significant met een p -waarde van 0,201.



Groep 0: controlegroep (dunne lijn)
Groep 1: interventiegroep (dikke lijn)

Figuur 4. Survival curves voor continue mechanische ventilatie

Uit figuur 5 blijkt dat de CPAP-nood langer is bij de interventiegroep vergeleken met de controlegroep. Ook hier is het resultaat niet-significant ($p = 0,557$) en interpretatie niet zinvol.



Groep 0: controlegroep (dunne lijn)
Groep 1: interventiegroep (dikke lijn)

Figuur 5. Survival curves voor CPAP

DISCUSSIE

In deze retrospectieve studie worden ondanks de klinisch positieve resultaten geen voordelen aangetoond van het behandelen met HFPV bij premature baby's in vergelijking met een historische controlegroep.

De steekproefgrootte, bestaande uit 38 baby's die aan onze inclusiecriteria voldeden, werd behandeld met de HFPV vanaf de start van de behandeling in 2011 tot maart 2014. Dit heeft tot gevolg dat de niet-significante resultaten toegeschreven kunnen worden aan onvoldoende statistische power van de huidige studie. De kans op type 2 fouten wordt hierdoor vergroot. Om 80% power te bekomen zijn er meer inclusies nodig. Ervan uitgaande dat de CPAP-variabele onafhankelijk is, hetgeen in werkelijkheid niet het geval is, vereist deze variabele 118 baby's in elke groep. Dit aantal werd met de huidige steekproef niet bereikt. Voor de andere parameters werden eveneens veel grotere vereiste steekproefgroottes berekend dan in werkelijkheid bekomen. De beperkte steekproef is de belangrijkste reden waarom geen waarde kan gehecht worden aan de statistische resultaten.

In de literatuur van Bougatef et al. (2003) wordt gesuggereerd dat HFPV een positief effect heeft op de duur van de continue mechanische ventilatie evenals op de hospitalisatieduur in vergelijking met de controlegroep die CMV kreeg². In de huidige studie konden deze bevindingen niet aangetoond worden. Een verklaring hiervoor kan zijn dat er in deze studie een te kleine steekproefgrootte en een te grote heterogeniteit van de groepen aanwezig is. Een groot verschil tussen de huidige studie en de reeds bestaande literatuur is dat in de huidige studie HFPV als een kortdurende behandelingsmethode wordt gebruikt en niet als continue mechanische ventilatie, wat in de studie van Bougatef et al. (2003)² en Dumas et. al (2011)⁹ wel het geval is.

Tot slot dienen een aantal beperkingen van deze studie vermeld te worden.

Vermits enkele premature baby's getransfereerd werden naar andere ziekenhuizen, zijn niet alle data aanwezig. Er is niet geweten of deze baby's al dan niet gestorven zijn of wanneer ze juist naar huis gegaan zijn.

De verpleegdossiers werden vaak niet consequent ingevuld. Zo werd bijvoorbeeld niet elke HFPV-behandeling genoteerd. Hierdoor kon er niet van worden uitgegaan dat de data correct waren en werd de kinesitherapeutische facturatie gecontroleerd om het aantal HFPV-behandelingen te bepalen.

Bij de dataverzameling over sondevoeding wordt ook een bias geconstateerd. Die data waren enkel beschikbaar voor de baby's die ontslagen werden vanuit het ziekenhuis naar de thuissituatie. Voor de baby's, die een transfer ondergingen naar een ander ziekenhuis, konden er geen data geïnventariseerd worden met betrekking tot de duur van de sondevoeding en wanneer ze effectief werden ontslagen. Het gegeven van de ernst van de aandoening werd ook nergens teruggevonden met als gevolg een grote heterogeniteit van de groepen. Het ontbreken van dergelijke data is weliswaar typisch voor retrospectieve studies.

Een andere beperking van de huidige studie is het gebrek aan homogeniteit van de groepen ten gevolge van de brede inclusiecriteria. Na de initiële selectie van de controlesubjecten werd vastgesteld dat 11 baby's uit deze groep en één baby uit de interventie groep geen CPAP-behandeling kregen, waardoor ze niet verder konden meegenomen worden bij de dataverzameling. Hierdoor werd een ongelijke groepsgrootte bekomen.

Dit had vermeden kunnen worden indien er initieel een matching was gebeurd tussen de baby's in de interventie- en controlegroep.

Een ander gevolg van de ruim gekozen inclusiecriteria is het gebrek aan homogeniteit van de ernst van de respiratoire aandoeningen. Deze variabele was niet aanwezig in de medische dossiers en kon dus niet opgenomen worden in de huidige studie. Dit is echter wel een belangrijk gegeven om de groepen met elkaar te kunnen vergelijken.

Een andere limitatie van de huidige studie is het beperkt aantal baby's dat kon geïnccludeerd worden. Doordat de HFPV-behandeling zijn intrede pas deed in 2011, werden er nog maar weinig baby's hiermee behandeld. Om deze reden konden er niet meer baby's geïnccludeerd worden.

Ook de heterogeniteit van de interventie wordt gezien als een beperking. De behandeling wordt afgestemd op de individuele noden van de premature neonaten waardoor er dus geen algemene benadering beschreven kan worden. Er werden 38 baby's in de controlegroep en 28 baby's in de interventiegroep opgenomen.

In de toekomst is het dus van groot belang om consequenter alle gegevens te noteren, of beter nog, een prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde studie op te zetten. Dat laatste lijkt een noodzaak, omdat voorlopig geen enkel voordeel van de HFPV-behandeling objectief kan worden vastgesteld. Momenteel kan dus alleen klinische ervaring de voordelen van de HFPV-behandeling aantonen.

Conclusie

De behandeling met HFPV bij premature baby's wat betreft de parameters duur CPAP, duur continue mechanische ventilatie, duur sondevoeding, duur verblijf NICU en optreden van intracraniale hemorragieën en infecties, levert geen significante verschillen op vergeleken met de controlegroep.

Gezien de multifactoriële problematiek in een veel te kleine populatie is het formuleren van een finale conclusie dus niet mogelijk.

Onze studie rechtvaardigt echter wel het opzetten van een RCT om de eventuele voordelen van deze therapie aan te tonen alvorens ze als routinetherapie in de neonatale zorg te introduceren.

Dankbetuiging

Dr. Marie-Rose Van Hoestenbergh (neonatoloog dienst NICU), David Schramme (kinesitherapeut NICU en dienst Intensieve Zorgen), Sandra Alenteys (medewerkster medisch secretariaat), Lieve Bringmans (medewerkster medisch secretariaat) en de verpleegkundigen van de dienst Neonatologie van het ZOL te Genk.

Referenties

1. Lutomski, J., E. Dempsey, and E. Molloy. An Epidemiological Study of Factors Associated with Preterm Infant In-Hospital Mortality. *Irish Medical Journal* 106 (1), 9-12. 2013.
2. Bougateg, A., F. Cools, E. Bruneel, C. Theyskens, A. Casteels, and Y. Vandenplas. 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. 2003.
3. Cortiella, J., R. Mlcak, and D. Herndon. High frequency percussive ventilation in pediatric patients with inhalation injury. *Journal of Burn Care & Rehabilitation* 20[3], 232-235. 1999.
4. Velmahos, G. C., L. S. Chan, R. Tatevossian, E. E. 3. Cornwell, W. R. Dougherty, J. Escudero, and D. Demetriades. High-frequency percussive ventilation improves oxygenation in patients with ARDS. *Chest* 116[2], 440-446. 1999.
5. Rizkalla, N. A., C. L. Dominick, J. C. Fitzgerald, N. J. Thomas, and N. Yehya. High-frequency percussive ventilation improves oxygenation and ventilation in pediatric patients with acute respiratory failure. *J.Critical Care* 29[2], 314. 2014.
6. Homnick, D. N., F. White, and C. De Castro. Comparison of effects of an intrapulmonary percussive ventilator to standard aerosol and chest physiotherapy in treatment of cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 20[1], 50-55. 1995.
7. Reardon, C. C., D. Christiansen, E. D. Barnett, and H. J. Cabral. Intrapulmonary percussive ventilation vs incentive spirometry for children with neuromuscular disease. *Archives of Pediatric & Adolescent Medicine* 159[6], 526-531. 2005.
8. Toussaint, M., H. De Win, M. Steens, and P. Soudon. Effect of intrapulmonary percussive ventilation on mucus clearance in duchenne muscular dystrophy patients: a preliminary report. *Respiratory Care* 48[10], 940-947. 2003.
9. Dumas De La Roque E., Bertrand C., Tandonnet O., Rebola M., Roquand E., Renesme L., and Elleau C. Nasal High Frequency Percussive Ventilation versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Transient Tachypnea of the Newborn. *Pediatric Pulmonology* 46, 218-223. 2011.
10. Lyer, N.P., Mhanna, M.J. The role of surfactant and non-invasive mechanical ventilation in early management of respiratory distress syndrome in premature infants. *World Journal of Pediatrics* 10[3], 204-210. 2014.

BIJLAGEN

1 Guidelines for authors

AJRCCM Instructions for Contributors

The 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 lymphangioleiomyomatosis 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.atsjournals.org/page/AJRCCM/subject_codes)

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 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://www.atsjournals.org/search>), 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, Udem 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://endnote.com/downloads/styles>; 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. [394 d.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).

For further information on the preparation of digital art see the [Submission of Digital Art Guidelines](#).

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

CONCISE CLINICAL REVIEWS

Concise Clinical Reviews provide a scholarly, authoritative, and evidence-based synthesis of the literature pertaining to topics of fundamental importance to the practice of pulmonary, critical care, and sleep medicine. The reviews should have a clinical focus but may include a discussion of basic science germane to understanding disease pathogenesis or therapeutic approaches. Authors should be recognized experts in the field, with prior publications in the area under discussion, but should avoid simply recapitulating their previous works. The target length is 3,000 to 5,000 words with a combined maximum of 4-6 figures and tables, and 50 to 75 references. Graphic artist support is available for development of original artwork and figures but requests for such support should be discussed with the editors prior to submission of the manuscript. Concise Clinical Reviews require an abstract, written as a single paragraph containing no more than 250 words. It should briefly summarize the main ideas covered in the article. Three to five key words, preferably using MeSH (Medical Subject Headings) terms, should be listed on the cover sheet. Invited reviews will undergo expedited peer review.

While many reviews will be by invitation, unsolicited proposals for review articles are welcome. Potential authors should submit an outline describing the contents of the proposed article to Associate Editors Dr. Robert Kotloff (kotloffr@uphs.upenn.edu) or Dr. Thomas Corbridge (tcc734@northwestern.edu) BEFORE starting to write a Concise Clinical Review. Additionally, authors should compose a paragraph stating the importance of the proposed topic to clinical practice and recent developments and/or novel aspects that will be addressed by the review. Authors should list previously published review articles on the same topic, and explain in what ways the new manuscript will add to rather than reiterate these works. If the authors have previously written review articles

or chapters on the same topic, they need to indicate how the new manuscript will differ from their previous reviews. Abbreviated curricula vitae of each co-author, identifying prior publications relevant to the current proposal, should be provided. Authors should state the date they expect to submit the completed manuscript.

All submitted manuscripts undergo peer-review, and even commissioned manuscripts may be declined for publication in *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.

PULMONARY AND CRITICAL CARE PERSPECTIVES

Pulmonary and Critical Care Perspectives focus on the more scientific aspects of a given subject. They resemble concise State-of-the-Art review articles in that they focus on the most recent and relevant scientific data supported by the best experimental evidence, but they are narrower in scope and shorter in length. The authors are allowed and encouraged to provide a more narrowly focused perspective in the subject area than would be appropriate for a State-of-the-Art review. *The target length is approximately 3,000 words and two figures; in addition, up to 50 references can be included. An unstructured abstract of no more than 250 words should be provided. Invited Perspectives will undergo expedited peer review.*

While many Perspectives will be by invitation, unsolicited proposals for Perspective articles are welcome. Potential authors should submit an outline describing the contents of the proposed article to the Editor, Jacob I. Sznajder, MD (j-sznajder@northwestern.edu) BEFORE starting to write a Pulmonary or Critical Care Perspective. Additionally, authors should compose a paragraph stating the importance of the proposed topic and recent developments and/or novel aspects that will be addressed by the Perspective. Authors should list previously published articles on the same topic, and explain how the new manuscript comments on or adds to these works. Authors should state the date they expect to submit the completed manuscript.

All submitted manuscripts undergo peer-review, and even commissioned manuscripts may be declined for publication.

META-ANALYSES AND SYSTEMATIC REVIEWS

The AJRCCM will not consider meta-analyses and systematic reviews for publication as original research manuscripts. Authors can elect to reformat their manuscript into that of a conventional review (i.e., a narrative that discusses, interprets, and synthesizes major studies on a particular topic but does not employ the methodology of meta-analysis in the format of a research manuscript) for consideration as a Pulmonary and Critical Care Perspective. Authors considering this should look at recent examples of Perspectives published in the AJRCCM for guidance on format, and should contact Associate Editors Dr. Robert Kotloff (kotloffr@uphs.upenn.edu) or Dr. Thomas Corbridge (tcc734@northwestern.edu) to determine if submission is appropriate.

EDITORIALS

Editorials should be submitted online through Manuscript Central, choosing manuscript type "Editorial." Please make a note in the author comments section if the editorial is a tie-in to another manuscript. For tie-in editorials, please be sure to list the original article to which it is referring in your references (see style for in-press references below).

Editorials should be approximately 800-1000 words and contain no more than 16 references. The title for an editorial should not exceed 85 characters (count letters and spaces). No abbreviations should be included in the title. The Journal now considers up to 2 co-authors for most editorials, and can accept a maximum of 3 if the manuscript is submitted from multiple institutions.

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.

2 Normaliteit – Kolmogorov-Smirnov-test:

Intracran. Hemlinks	0,000	
Intracran. Hemrechts	0,000	
APGAR 1'	0,000	
APGAR 10'	0,000	
Infecties	0,000	
Ontslag	0,000	
NICU verblijf	0,2	Normaal verdeeld
CPAP	0,001	
Mechanische ventilatie	0,000	
Dagen VDR	0,000	
Geboortegewicht	0,2	Normaal verdeeld
PMA	0,03	
Sondevoeding	0,2	Normaal verdeeld

Auteursrechtelijke overeenkomst

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

Hoogfrequente percussieventilatie bij premature baby's: een retrospectieve case- control studie

Richting: **master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie-revalidatiewetenschappen en kinesitherapie bij kinderen**

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,

Dielkens, Sanne

Lenaerts, Lore

Datum: **25/01/2015**