

Dysfunktionel vejrtrækning hos patienter med astma

Karen Hjerrild Andreasson^{1,2,3}, Søren T. Skou^{1,4}, Celeste Porsbjerg^{5,6}, Sandra Veidal^{6,7} & Uffe Bødtger^{2,3,8}

STATUSARTIKEL

- 1) Afdeling for Fysioterapi og Ergoterapi, Næstved, Slagelse og Ringsted Sygehuse
- 2) Lungemedicinsk Afdeling, Næstved Sygehus
- 3) Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet
- 4) Forskningsenheden for Muskuloskeletal Funktion og Fysioterapi, Institut for Idræt og Biomekanik, Syddansk Universitet
- 5) Lungemedicinsk Afdeling L, Bispebjerg Hospital
- 6) Lungemedicinsk Forskningsenhed, Bispebjerg Hospital
- 7) Hjertemedicinsk Afdeling, Sygehus Sønderjylland, Aabenraa
- 8) Lungemedicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Ugeskr Læger
2017;179:V07160463

Dyspnø er et dominerende symptom hos patienter med astma og begrænser den fysiske formåen i hverdagen i moderat til meget svær grad hos mange [1]. Det fremmer risikoen for inaktivitet og for udvikling af en lang række livsstilssygdomme [2]. På trods af, at inhalationssteroid har revolutioneret astmabehandlingen og nedsat astmamortaliteten væsentligt, har kun omkring 20% af astmapopulationen velkontrolleret astma [3]. Dysfunktionel vejrtrækning er en hyppig, men ofte uerkendt komorbiditet ved astma og kan bidrage til graden af astmasymptomer. Da astmabehandling justeres ud fra graden af symptomer, kan patienter, der har dyspnø pga. dysfunktionel vejrtrækning, potentielt være i risiko for at blive overbehandlet [4].

I denne artikel beskrives dysfunktionel vejrtrækning (*dysfunctional breathing* (DB)) som komorbiditet til astma og evidensen for fysioterapeutisk intervention som behandling af DB.

DYSFUNKTIONEL VEJRTRÆKNING

DB er en tilstand, som medfører dyspnø [5-7]. DB kan defineres som »en ændring i det normale biomekaniske vejrtrækningsmønster, som resulterer i intermitterende eller kroniske symptomer, som kan være respiratoriske eller ikke-respiratoriske« [5]. Man har tidligere anvendt betegnelsen kronisk hyperventilationssyndrom, men da tilstanden også omfatter andre former for uhensigtsmæssig vejrtrækning, har man valgt DB som en bredere betegnelse [4, 5, 8, 9].

DB kan vise sig som hyperventilation (høj minutventilation ved enten høj respirationsfrekvens eller stor ventilationsvolumen), uregelmæssig vejrtrækning, hyppige gab, hyppige suk under fysisk aktivitet, ukontrolleret hoste, kronisk eller tilbagevendende dyspnø i hvile og/eller aktivitet, besvær med at koordinere tale og spising, dyspnø ved måltider eller som luft i maven (bøvser). Dertil kommer de sekundære symptomer på hyperventilation som svimmelhed, utilpashed, koncentrationsbesvær og forvirring [6, 7].

Ved kronisk hyperventilation sker der udvaskning af CO₂ med hypokapni og deraf følgende symptomer [10]. Dog ses der også en del patienter, som har DB, blot fordi de trækker vejret »forkert« [11] og altså ikke regelret hyperventilerer. Patogenesen er vidtgående ukendt. Ændringer i vejrtrækningsmønsteret kan oprindeligt have været det normale respons på mental eller emotionel stress, ligesom det kan skyldes somatisk sygdom, f.eks. en svær pneumoni. Ved DB forbliver ændringerne en ubevidst og uhensigtsmæssig habituel adfærd [5]. Det sker enten i sammenhæng med den udløsende faktor eller tidsforskudt (Figur 1).

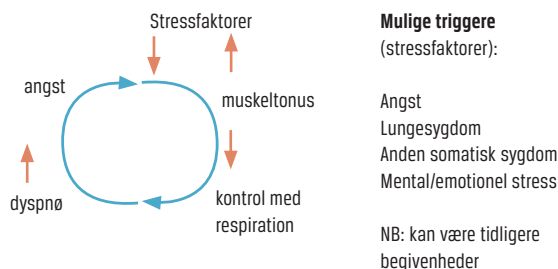
DB kan forekomme uden anden sygdom, og engelske undersøgelser har vist, at 5-11% af voksne uden astma har DB [7, 11-13]. Af voksne med astma har 20-29% DB [5, 6, 13]. DB er også hyppig ved andre sygdomme, der er præget af dyspnø, men DB-prævalensen ved f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom og lungefibrose er ukendt.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Ca. hver fjerde patient med dårligt kontrolleret astma har desuden dysfunktionel vejrtrækning (DB), en tilstand som resultaterne af mindre studier tyder på, at fysioterapi kan lindre med bedre livskvalitet, astmakontrol og mindre beta₂-agonistforbrug til følge.
- ▶ Screening for DB og nonfarmakologisk behandling af DB er ikke standardiseret i Danmark.
- ▶ Der mangler store, velgennemførte studier, før der kan gives en konklusiv anbefaling mht. effekten af fysioterapi med vejrtrækningsøvelser hos patienter med ukontrolleret astma og DB.

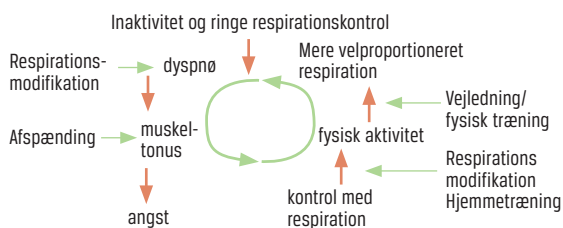
FIGUR 1

Stressfaktors mulige effekt på respiration. (Grafik: Karen Hjerrild Andreasson).



FIGUR 2

Mulige effekter af vejrtrækningsøvelser. (Grafik: Karen Hjerrild Andreasson).



Patienter med DB har symptomdiversitet, og hos nogle dominerer den psykologiske komponent (f.eks. angst- eller adfærdsrelateret dyspnø) [13]. DB betegnes p.t. som en funktionel lidelse, men dækker antageligt over en heterogen gruppe af tilstande [1, 4, 5]. De kommende år vil sandsynligvis medføre en yderligere opdeling af DB, f.eks. i intra- eller ekstratorakal domans, og en afklaring af, om ændring af det normale biomekaniske mønster har funktionel genese (f.eks. dysfunktionelt respirationsmønster eller *paradoxical vocal fold motion disorder*) eller strukturel genese (f.eks. *exercise-induced laryngeal obstruction*) [4, 5].

HVEM HAR ASTMA OG DYSFUNKTIONEL VEJRTRÆKNING?

Af patienterne med astma er unge voksne kvinder hyppigst ramt, men også mænd, børn og ældre kan få DB [1, 5, 8]. Blandt voksne danske patienter med ukontrolleret astma, defineret som Asthma Control Questionnaire (ACQ)-score $\geq 1,5$ point eller Asthma Control Test-score ≤ 19 point [1], har ca. 25% DB, defineret ud fra Nijmegen Questionnaire (NQ)-score ≥ 23 point [14]. Dette er i tråd med førnævnte udenlandske fund. Blandt patienter, der var i behandling for astma i almen praksis i England, fandt man, at hver tredje kvinde og hver femte mand havde DB [8].

DIAGNOSTICERING

NQ anvendes oftest som screeningsredskab til påvisning af DB [15, 16]. Det indeholder 16 spørgsmål om frekvensen af patientrapporterede symptomer, som f.eks. »trykken for brystet« og »ude af stand til at tage en dyb indånding« [17, 18].

Typisk anvendes NQ som et dikotomt mål: en score over 23 (af maksimalt 64) point er udtryk for DB [9, 16]. Dog anvender man i nogle studier et *cut-off* på ≥ 23 point [8, 11]. NQ-score $\geq 23/64$ point har vist høj sensitivitet (91%) og specificitet (95%) sammenholdt med klinisk diagnosticeret hyperventilation [10].

Forskere med erfaring i klinisk praksis taler dog for at anvende NQ som et kontinuerligt mål frem for et diko-

FIGUR 3

Vejrtrækningsøvelser, tre fysioterapisessioner. Med inspiration fra og efter aftale med Thomas & Bruton [13]. Sessionerne ligger med 2-3 ugers interval, længst sidst i forløbet. I nogle tilfælde vil en fjerde session være nødvendig med henblik på opfølgning.

Session 1

(30-45 minutter)

Fokus på diafragmatisk, langsom, nasal respiration i ro samt ved let aktivitet.

Sikr patientens forståelse af:

- astmas betydning for vejrtrækningen
- vejrtrækningsform kan give symptomer
- vejrtrækningstræning kan afhjælpe åndenød
- *breathing exercises* er ufarlige

Vejled i:

- ekspansion af nedre thorax og abdomen, frem for øvre thorax ved vejrtrækning
- nasal inspiration
- god eksspiration (længere end inspiration)

Giv selvtræning:

- 10 minutter dagligt, hvor diafragmatisk, langsom, nasal respiration øves, gerne foran et spejl
- udvælg let aktivitet med patienten, hvor vejrtrækningsmodifikationen skal anvendes (f.eks. gang, cykling)

Session 2

(30-40 minutter)

Fokus på opfølgning på session 1, brug af respirationspause, afspænding og øget fysisk aktivitet

Har patienten:

- behov for korrektion af respirationsteknik?
- spørgsmål?

Find relevant respirationspauselængde:

- tiden måles efter almindelig udånding, mens patienten holder sig for næsen og undertrykker trang til vejrtrækning så længe som muligt. Divider tiden med 3: dette er varigheden, som trænes ved vejrtrækningsøvelser

Vejled i:

- at sænke respirationsraten/-dybden lidt
- afspænding af kæbeled, tunge, nakke og skuldre – fortsat med samlede læber (siddende eller (side-) liggende), fokus på tyngdefølelse i kroppen.

Udfordr patienten:

- fysisk aktivitet, hvor vejrtrækningsmodifikationen fortsætter (trappegang, kondicykel, romaskine)

Giv selvtræning:

- 10 minutter dagligt, hvor diafragmatisk, langsom (stadig langsommere), nasal respiration øves med indsat pause efter eksspiration
- udvælg moderat udfordrende aktivitet med patienten til selvtræning

Session 3

(30-40 minutter)

Fokus på opfølgning af session 1 og 2, samt øget fysisk udfordring

Kan patienten:

- vedligeholde diafragmatisk, nasal respiration under aktivitet? Er modifikationen integreret, eller er der fortsat behov for de 10 minutters respirationsøvelser dagligt?
- anvende afspændingsteknikken i hvile og ved opræk til dyspnø under aktivitet?

Vejled i:

- afspænding i kæbe-tunge under aktivitet

Udvælg med patienten:

- fysisk krævende aktivitet, som normalt gør patienten forpustet/fremkalder symptomer, afprøv aktiviteten, superviser patientens evne til at modificere respiration

Giv selvtræning:

- fortsæt med 10 minutters respirationsøvelser, så længe modifikation ikke er integreret
- udvælg fysisk krævende aktivitet med patienten til fortsat optræning, og mind om anvendelse af respirationsmodifikation, hvis dyspnø opstår

tomt mål, da også patienter med score under *cut-off* har positiv effekt af behandling [16, 19]. Test-retest-

TABEL 1

Randomiserede kliniske studier, som sammenligner fysioterapeutiske vejrtrækningsøvelser med ingen eller standardbehandling hos patienter med astma.

Reference	Deltagere			Design	Intervention indhold, varighed	Frafald, n (K)	Difference i effektmål, I vs. K
	astmasværhedsgrad mv., rekrutteringssted	total, N (F)	alder, år				
Thomas et al, 2003 [22]	Inklusion: astma, min. 1 astmamedicinordination seneste år, NQ-score \geq 23, primærsektor Eksklusion: -	33 (26)	17-65	RCT, enkeltblindet pr. protokolanalyse	I: <i>breathing retraining</i> v. fysioterapeut, gruppeundervisning 45 min, individuel session 2 \times 15 min K: gruppeundervisning v. sygeplejerske 1 t.	5 (4)	\uparrow AQLQ ^b \downarrow NQ ^{a,b}
Holloway & West, 2007 [23]	Inklusion: mild-moderat astma, primærsektor Eksklusion: betydende komorbiditet	85 (49)	16-70	RCT, ublind, pr. protokolanalyse	I: <i>breathing retraining</i> , patientuddannelse, afspænding, overførsel til dagligdags aktivitet, selvtræning, 5 sessioner a 1 t. K: intet	13 (6)	\downarrow SGRQ ^b \downarrow NQ ^{a,b} \downarrow RF* Lungefunktion
Thomas et al, 2009 [15]	Inklusion: mild-moderat astma, primærsektor Eksklusion: -	183 (112)	> 18	RCT, ublind, ITT-analyse samt pr. protokolanalyse	I og K: gruppeundervisning 60 min samt 2 \times 30-45 min I: gruppeundervisning v. fysioterapeut 2 \times 30-45 min K: undervisning v. sygeplejerske 3 sessioner	54 (23)	\downarrow ACQ \uparrow AQLQ* \downarrow NQ ^{a,b} Lungefunktion
Grammatopoulou et al, 2011 [10]	Inklusion: mild-moderat astma, fra lungeambulatorium Eksklusion: rygere, brugt orale kortikosteroider seneste 3 mdr., hjertelidelse	40 (17)	18-60	RCT, enkeltblindet, ITT-analyse	I og K: gruppeundervisning 60 min I: vejrtrækningsbehandling v. fysioterapeut 12 sessioner a 1 t. samt aktivitetsplan K: intet	0	\uparrow ACT ^{a,b} \downarrow NQ ^b
Prem et al, 2013 [24]	Inklusion: mild-moderat astma, fra lungeambulatorium Eksklusion: medicinsk årsag til ikke at magte intervention < 85% deltagelse	79 (49)	18-60	RCT, enkelt-blindet, 3-armet ^c pr. protokolanalyse	I: Buteyko-teknik 3-5 gange a 1 t., dagl. selvtræning 2 \times 15 min K: intet	1 (0)	\downarrow ACQ \uparrow AQLQ ^{a,b} \downarrow RF*

ACQ = Asthma Control Questionnaire, spændvidde: 0-6 (bedst-værst), ukontrolleret astma \geq 1,5 (MCID = 0,5); ACT = Asthma Control Test, spændvidde: 5-25 (værest-bedst), ukontrolleret astma \leq 20 (MCID = 3); AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire, spændvidde: 0-6 (værest-bedst), ukontrolleret astma $>$ 0,75 (MCID = 0,5); F = kvinder; I = interventionsgruppe; ITT = *intention to treat*; K = kontrolgruppe; MCID = *minimal clinical important difference*; NQ = Nijmegen Questionnaire, spændvidde: 0-64 (bedst-værst); RCT = randomiseret klinisk studie; RF = respirationsfrekvens; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire: spændvidde: 0-100 (bedst-værst) (MCID: 4).

*) Statistisk signifikant forskel ($p \leq 0,05$) mellem grupper.

a) Angiver risiko for bias: *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials*.

b) \geq MCID.

c) Buteyko-teknik vs. Yoga-teknik vs. intet, her kun medtaget resultater fra Buteyko-teknik vs. intet.

FORTSÆTTES \gg

reliabiliteten af NQ er excellent ($r = 0,91$) [10]. NQ er validt og reliabelt til påvisning af hyperventilation hos patienter med mild til moderat astma [17], hvorimod validiteten ikke er afdækket i forhold til DB [5, 11]. Med redskabet overestimerer man muligvis DB hos patienter med moderat til svær astma, fordi der er sammenfald mellem typiske astmasymptomer og NQ-skemaets spørgsmål [11]. Der er svag korrelation mellem NQ og objektivt målt hypokapni [11, 17].

Endnu mangler vi guldstandarder til diagnosticering af DB generelt og hos patienter med astma [11]. Derfor er klinisk vurdering og objektiv undersøgelse fortsat essentiel som supplement til NQ [4, 16, 20]. Der findes to objektive metoder til diagnosticering af DB. Ved en hyperventilationprovokationstest undersøger man, om der sker et abnormt højt fald i arterielt CO₂-niveau under hyperventilation [4, 21]. Ved en *progressive exercise testing* ser man på respirationsmønsterets

ændring under og umiddelbart efter fysisk aktivitet [4, 11]. Disse to metoder kræver udstyr og er tidskrævende. Derimod er NQ let at anvende til diagnosticering af DB i den kliniske hverdag.

NONFARMAKOLOGISK BEHANDLING

Eksisterende forskning tyder på, at DB hos patienter med astma kan behandles nonfarmakologisk med fysioterapi og med effekt på helbredsrelateret livskvalitet, kontrol af astma og et reduceret behov for beta₂-agonist inhalation, trods uændrede lungefunktionsparametre (vitalkapacitet, luftvolumen udåndet i første sekund, forceret vitalkapacitet og maksimal hastighed ved udånding) [10, 20, 22-25]. I Tabel 1 vises de tilgængelige randomiserede, kontrollerede studier, hvor man sammenligner fysioterapi med ingen behandling eller standardbehandling.

Fysioterapien, der anbefales af Thomas & Bruton

 TABEL 1, FORTSAT

Randomiserede kliniske studier, som sammenligner fysioterapeutiske vejtrækningsøvelser med ingen eller standardbehandling hos patienter med astma.

Opfølgning, mdr.	Metodologisk kvalitet ^a						
	randomiserings metode	blinding af allokering	blinding af deltagere/ personale	blinding af effekt måler	ikkekom plette data	selektiv rapportering	andre biasårsager
6	Lav	Uklar	Høj	Lav	Høj	Lav	Lav
12	Lav	Uklar	Høj	Høj	Høj	Høj	Høj
6	Uklar	Uklar	Høj	Uklar	Lav	Lav	Uklar
3	Lav	Lav	Høj	Lav	Lav	Lav	Lav
3	Lav	Lav	Høj	Lav	Lav	Høj	Høj

[26], fokuserer på fire elementer: respirationsmodifikation, afspænding, hjemmetræning og fysisk aktivitet. Behandling og øvelser kan gennemføres uden udstyr. Princippet i øvelserne er enkle. Begge dele fremmer implementering i klinikken og hos patienten. Målet for fysioterapien er, at patienten modificerer sin respirationsadfærd og kropsligt indarbejder et aktivt redskab til håndtering af dyspnø (Figur 2 og Figur 3) [26].

VEJTRÆKNINGSØVELSER

Vejtrækningsøvelser reetablerer og modificerer vejtrækningsmønstret ved at optimere inspirationsluftens rute, respirationsdybden samt respirationsbevægelsens rytme og placering i hvile og under fysisk aktivitet [23, 25, 26].

Hos patienter med astma, også når den er velkontrolleret, ses der tendens til *overbreathing* [26]. Hos disse patienter vil et velreguleret vejtrækningsmønster reducere hyperventilation og hyperinflation, øge det alveolære CO₂-niveau og dermed reducere effekter af hypokapni [10]. Hypokapni skaber bronkospasme og er en medvirkende faktor til ringe astmakontrol, om end sammenhængen ikke er klarlagt [10, 27]. Patienterne kan have brug for tid til fysiologisk at vænne sig til et

øget CO₂-niveau og kan kortvarigt opleve ubehag.

Den accessoriske muskelaktivitet menes at blive mindre ved nasal inspiration [23]. Målet er en rolig, rytmisk, nasal, diafragmatisk inspiration af moderat volumen (tidalvolumen) med ubesværet nasal eksspiration [23, 25].

AFSPÆNDING

Dyspnø er pr. definition en ubehagelig fornemmelse af åndenød, og ukontrollerbar dyspnø er relateret til angst og stressreaktion, hvilket ofte medfører generel øget muskeltonus [23]. Herved kan en ond cirkel igangsættes, hvor uro/angst medfører mindre kontrol over respirationen og derved mere dyspnø og angst (Figur 1) [5]. Patienten lærer at bryde denne cirkel ved at sidde eller ligge godt understøttet, bruge afspændingsteknik og fokusere på optimal respiration (Figur 2) [23, 26].

HJEMMETRÆNING OG FYSISK AKTIVITET

Fra interventionsstart skal patienten dagligt udføre ti minutters træning af vejtrækningsmodifikationen. Dels som fokuseret respiration og under afspænding, dels under dagligdags fysisk aktivitet. Ud over selve vejtrækningstræningen bør patienten være fysisk ak-

tiv. Patientens egne motionsvaner og -ønsker, eventuelt fra tidligere aktivitetsniveau, inddrages, så motivation og vedholdenhed har de bedste betingelser (Figur 2) [23, 26].

EVIDENS

I de senest publicerede systematiske review påpeges der fravær af større, randomiserede kliniske studier (RCT), og en evidensbaseret anbefaling er p.t. ikke mulig [1, 26-29]. Inspireret heraf starter vi primo 2017 et tværregionalt, multicenter-RCT med inklusion af patienter, som har ringe astmakontrol (ACQ-score \geq 1,5 point) og DB (NQ-score $>$ 23/64). Patienterne randomiseres til vejtrækningsøvelser vs. standardbehandling (ingen fysioterapi). Hvis astmakontrollen forbedres signifikant af den fysioterapeutiske intervention mod DB, vil projektet overgå til implementeringsfase på de deltagende centre og andre astmacentre, hvor man er interesseret.

Effekten af andre nonfarmakologiske, fysioterapeutiske interventioner hos patienter med astma og DB er undersøgt, herunder yoga, aerob træning og inspiratorisk muskeltræning [24, 28, 30]. Disse interventioner har imidlertid vist ingen eller begrænset effekt på graden af astmakontrol [27].

BEHANDLING AF DYSFUNKTIONEL VEJRTRÆKNING I DANMARK

Der findes ingen publicerede data for udbredelsen af behandlingstilbud ved DB i Danmark. Vi har gennemført en spørgeskemaundersøgelse i maj 2016 blandt ledende overlæger ved de 20 danske astmacentre (ambulatorier, hvor man modtager patienter med astma). Besvarelsesprocenten var 75 med repræsentation fra alle fem regioner. Fra fem centre rapporterede man at tilbyde vejtrækningsøvelser hos fysioterapeut ved DB.

KONKLUSION

DB kan være årsag til dyspnø, og det ser ud til, at ca. 25% af de voksne patienter med ukontrolleret astma har DB. DB diagnosticeres p.t. ved hjælp af et spørgeskema og klinisk vurdering, når andre patologiske årsager til dyspnø er udelukket.

Der findes ingen farmakologiske behandlingsmuligheder. Der er holdepunkter for, at en bivirkningsfri og relativt billig, fysioterapeutisk behandling kan forbedre astmakontrol og mindske dyspnø, om end evidensen ikke er konklusiv.

Den fysioterapeutiske intervention er endnu ikke standardiseret i Danmark, men indebærer øvelser og træning mhp. modifikation af respirationsmønstret i hvile og ved aktivitet. Ligeledes mangler der en videnskabelig afprøvning af effekten af en sådan intervention i klinisk praksis i Danmark.

SUMMARY

Karen Hjerrild Andreasson, Søren T. Skou, Celeste Porsbjerg, Sandra Veidal & Uffe Bødtger:

Dysfunctional breathing in patients with asthma
Ugeskr Læger 2017;179:Vo716o463

Dysfunctional breathing (DB) is a common comorbidity in adults with incomplete asthma control. The few available large-scale, randomized studies suggest efficacy of physiotherapy on symptom burden. In this article we discuss the current evidence including the need for systematic description of physiotherapeutic interventions. We also describe how access to physiotherapy service for DB (with or without asthma) is highly heterogeneous in Denmark, and that there is a need for increasing awareness of physiotherapy implementation for and research in DB (with or without concomitant asthma).

KORRESPONDANCE: Karen Hjerrild Andreasson.
E-mail: khad@regionsjaelland.dk

ANTAGET: 29. september 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9. januar 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2015. www.ginasthma.org (14. dec 2015).
2. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol* 2012;2:1143-211.
3. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014;24:14009.
4. Depiazzi J, Everard ML. Dysfunctional breathing and reaching one's physiological limit as causes of exercise-induced dyspnoea. *Breathe* 2016;12:120-9.
5. Barker N, Everard ML. Getting to grips with "dysfunctional breathing". *Paediatr Respir Rev* 2015;16:53-61.
6. Agache I, Ciobanu C, Paul G et al. Dysfunctional breathing phenotype in adults with asthma - incidence and risk factors. *Clin Transl Allergy* 2012;19:1-7.
7. Gønem S, Raj V, Wardlaw AJ et al. Phenotyping airways disease: an A to E approach. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1664-83.
8. Thomas M, McKinley AK, Freeman E et al. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care - cross sectional survey. *BMJ* 2001;322:1098-100.
9. Hagman C, Janson C, Emtner M. A comparison between patients with dysfunctional breathing and patients with asthma. *Clin Respir J* 2008; 2:86-91.
10. Grammatopoulou EP, Skordilis EK, Stavrou N et al. The effect of physiotherapy-based breathing retraining on asthma control. *J Asthma* 2011;48:593-601.
11. Stanton AE, Vaughn P, Carter R et al. An observational investigation of dysfunctional breathing and breathing control therapy in a problem asthma clinic. *J Asthma* 2009;45:758-65.
12. Chung KF, Godard P, Adelroth E et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. *Eur Respir J* 1999;13:1198-208.
13. Thomas M, McKinley RK, Freeman E et al. The prevalence of dysfunctional breathing in adults in the community with and without asthma. *Prim Care Respir J* 2005;14:78-82.
14. Veidal S, Sverrild A, Backer V et al. The role of dysfunctional breathing in asthma control. *European Respiratory Society Congress*, 2015.
15. Thomas M, McKinley RK, Mellor S et al. Breathing exercises for asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:55-61.
16. van Dixhoorn J, Folgering H. The Nijmegen Questionnaire and dysfunctional breathing. *ERJ Open Research* 2015;1:1-4.
17. Grammatopoulou EP, Skordilis EK, Georgoudis G et al. Hyperventilation in asthma: a validation study of the Nijmegen Questionnaire - NQ. *J Asthma* 2014;51:839-46.
18. van Dixhoorn J, Duivenvoorden H. Efficacy of Nijmegen questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res* 1985;29:199-206.
19. Thomas M, Bruton A, Ainsworth B. Use of the Nijmegen Questionnaire in asthma. *ERJ Open Research* 2015;1:1-2.

20. Bott J, Blumenthal S, Buxton M et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax* 2009;64(suppl 1):i1-i51.
21. Porsbjerg C, Plaschke P, Skjold T et al. Astma: diagnostik hos voksne. www.lungemedicin.dk/fagligt/40-astma-diagnostik.html (3. jun 2016).
22. Thomas M, McKinley RK, Freeman E et al. Breathing retraining for dysfunctional breathing in asthma – a randomised controlled trial. *Thorax* 2003;58:110-5.
23. Holloway EA, West RJ. Integrated breathing and relaxation training (the Papworth method) for adults with asthma in primary care: a randomised controlled trial. *Thorax* 2007;62:1039-42.
24. Prem V, Sahoo RC, Adhikari P. Comparison of the effects of Buteyko and pranayama breathing techniques on quality of life in patients with asthma – a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2013;27:133-41.
25. Cowie RL, Conley DP, Underwood MF et al. A randomised controlled trial of the Buteyko technique as an adjunct to conventional management of asthma. *Respir Med* 2008;102:726-32.
26. Thomas M, Bruton A. Breathing exercises for asthma. *Breathe* 2014; 10:312-22.
27. Freitas DA, Holloway EA, Bruno SS et al. Breathing retraining for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD001277.
28. O'Connor E, Patnode CD, Burda BU et al. Breathing exercises and/or retraining techniques in the treatment of asthma: comparative effectiveness. Agency for Healthcare Research and Quality, 2012.
29. Burgess J, Ekanayake B, Lowe A et al. Systematic review of the effectiveness of breathing retraining in asthma management. *Expert Rev Respir Med* 2011;5: 789-807.
30. Franca-Pinto A, Mendes FA, de Carvalho-Pinto RM et al. Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70:732-9.