

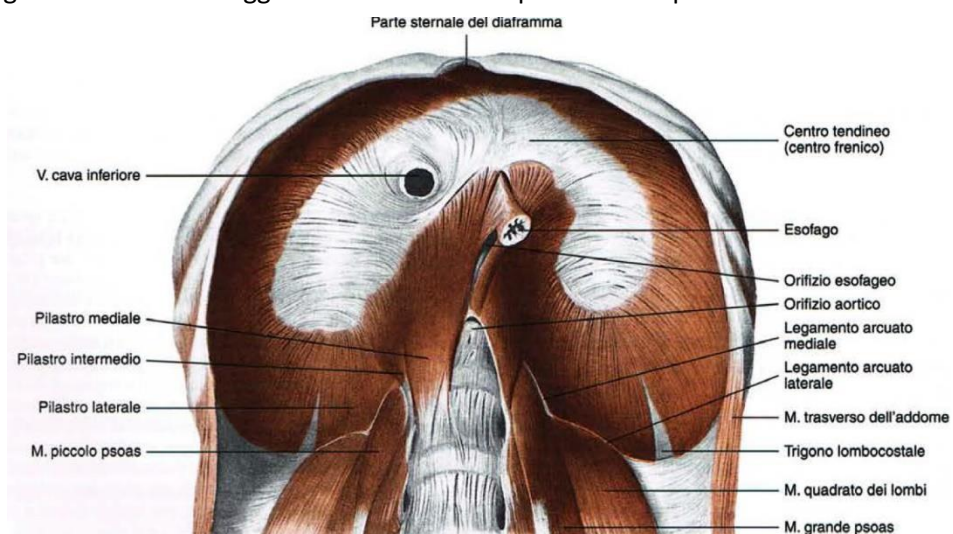
LO STUDIO DEL DIAFRAMMA TRAMITE LUS

A cura di: Dr. Lorenzo Maccioni, Dr. Chukwuma Okoye
UOC Geriatria Universitaria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Lo studio ecografico del diaframma è una metodica rapida, riproducibile, non invasiva, non dannosa e con curva di apprendimento rapida che si basa su due proiezioni addominali eseguibili con strumentazioni di medio-basso livello e che forniscono, nell'insieme, importanti informazioni sulle caratteristiche morfologiche e funzionali dell'organo esaminato. Tuttavia il suo utilizzo nella pratica clinica è ancora poco diffuso sebbene i campi di applicazioni di tale metodica spazino notevolmente abbracciando l'ambito pneumologico, neurologico e ovviamente di terapia intensiva. Nell'ambito geriatrico non si evidenziano studi specifici per cui il paziente anziano può e deve sicuramente essere un buon candidato per validarne l'accuratezza diagnostica nelle molteplici patologie che vedono tale metodica come elemento di rilievo.

Caratteristiche anatomiche: Il muscolo diaframma è costituito da un'ampia lamina muscolare, fortemente convessa verso l'alto, che separa la cavità toracica da quella addominale. Esso si spinge all'interno della gabbia toracica fino a livello della quarta costa, a destra, e del quarto spazio intercostale, a sinistra; nell'inspirazione forzata, si abbassa di circa due spazi¹.

È il più importante muscolo inspiratorio¹ in quando agisce con un'azione "piston like" aumentando il volume longitudinale degli emitoraci. È il maggior muscolo della respirazione a riposo²



La struttura anatomica del diaframma ("Trattato di Anatomia umana", Anastasi, Motta, Balboni, IV edizione 2006)

Anatomia Ecografica: Gli emidiaframmi sono ben visibili in ecografia quando contrastati nella loro faccia superiore da versamento pleurico, ponendo sonda Convex in sede intercostale postero-laterale immediatamente al di sopra della loro proiezione cutanea toraco-addominale. In assenza di versamento (o di consolidamento dei lobi inferiori), la loro valida rappresentazione ecografica richiede qualche artificio. È possibile avere un'immagine dell'emidiaframma destro impiegando come finestra acustica il fegato e, dell'emidiaframma sinistro, la milza².

La tecnica di studio: Lo studio ecografico del diaframma è una metodica di studio non invasiva⁵ e che non utilizza radiazioni ionizzanti, eseguibile in tempi relativamente brevi (in media 5 min e comunemente meno di 15min^{6,5}) e anche a letto del paziente con apparecchiature ecografiche e training degli operatori di medio livello con quindi accuratezze e riproducibilità piuttosto elevate⁷⁻¹⁵. Si tratta tuttavia di una metodica che, per

motivi anatomici fisiologici presenta dei limiti, soprattutto a Sn, ma anche per motivi patologici extra-diaframmatici (es steatosi epatica, obesità o condizioni di incremento della pressione intra-addominale) che possono rendere falsato lo studio.

Buoni scansioni B-Mode possono essere acquisite eseguendo scansioni con sonda convex posta parallelamente agli ultimi spazi intercostali di destra e sinistra in posizione laterale, curando di ottenere una buona immagine di fegato e milza. L'emidiaframma corrispondente appare come una linea ecogena, concava inferiormente, a contatto con la superficie diaframmatica dell'organo ipocondrico che funge da finestra acustica. La stima del movimento emidiaframmatico (diaphragmatic excursion – DE) può essere semplicemente visiva (qualitativo), oppure quantizzata ponendo una linea di vista M-Mode attraverso l'emidiaframma, avendo cura di effettuare il posizionamento dell'M-Mode il più ortogonalmente possibile. Ciò non sempre è realizzabile e, spesso, il curtain polmonare inspiratorio scende oscurando le immagini. Questo inconveniente è superabile a destra eseguendo una scansione sottocostale ascendente, in modo da rappresentare il fegato con entrambi i lobi dell'emidiaframma come una linea curva ecogena sopra di esso. Se si effettua il posizionamento del cursore M-Mode ortogonalmente alla cupola diaframmatica (il che è agevole). La cinetica dell'organo è evidente come una traccia spazio-temporale (cm/s) oggettiva. Questo campionamento è molto più difficile a sinistra per la presenza più piccola della milza e dell'aria colica². Per questo a sinistra è spesso necessario ricorrere all'approccio descritto da LeRolle et Al⁴: la sonda deve essere posta sul piano longitudinale, in corrispondenza della linea ascellare media o, posteriormente, sulla linea ascellare posteriore. Una volta posizionato il trasduttore a questo livello occorre ruotarlo in senso orario, fino ad ottenere l'immagine di una curva iperecogena nella parte destra del display: l'emidiaframma sinistro.

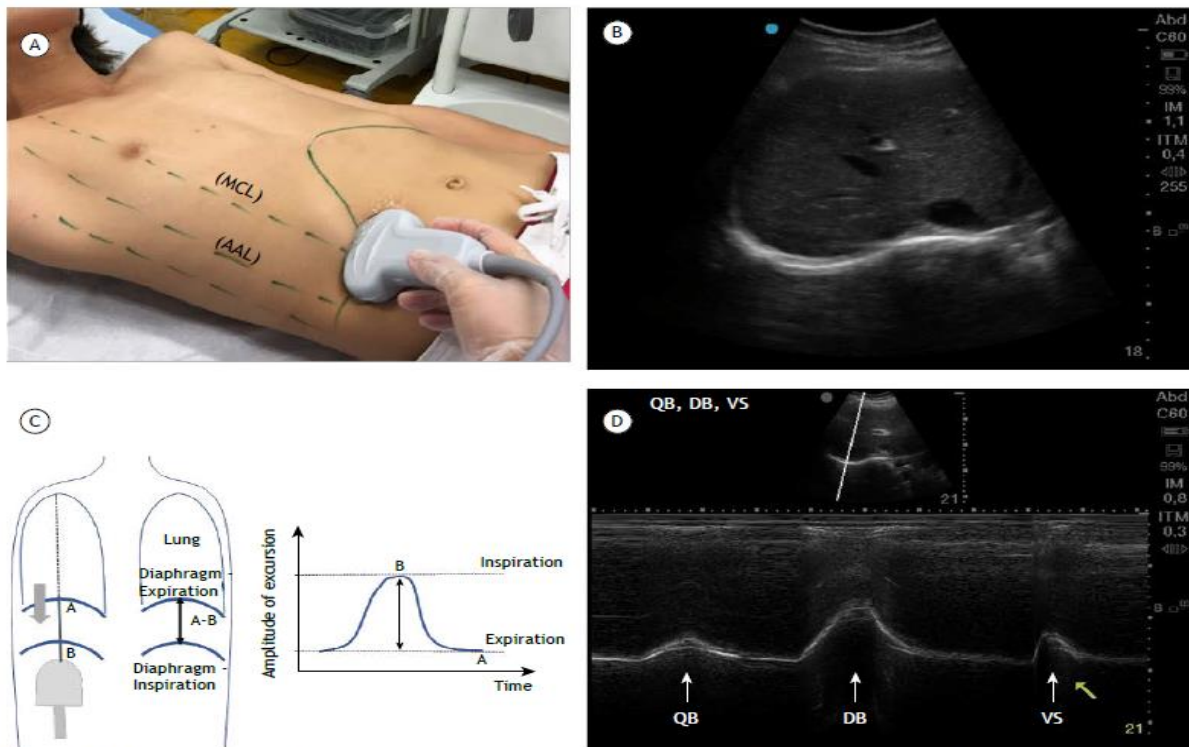


Figure 2. In A, measuring the excursion of right hemidiaphragm using the anterior subcostal view with the convex probe positioned below the costal margin between the midclavicular line (MCL) and anterior axillary line (AAL). In B, ultrasound appearance of the right hemidiaphragm in the subcostal region between the MCL and AAL. In C, schematic representation of the measurement of diaphragmatic excursion: on the left, placement of the probe in the subcostal region to display the diaphragm in B mode and placement of the exploratory line demonstrating excursion from expiration to inspiration (points A-B). In D, measurement of diaphragmatic excursion in M mode. The top of the figure depicts the normal right diaphragm in B mode, and the bottom portion depicts M-mode ultrasound of the diaphragmatic excursion during quiet breathing (QB), deep breathing (DB), and voluntary sniff (VS).

Un'alternativa sempre realizzabile per determinare e anche quantizzare il movimento degli emidiaframmi, è la valutazione della dinamica della zona di opposizione degli emidiaframmi alla parete toraco-addominale. Per la profondità relativamente piccola del target, ciò può essere realizzato con sonda lineare posta in posizione laterale in regione toraco-addominale. La zona di apposizione diaframmatica è la parte del muscolo, variabile in lunghezza, che è giusto apposta alla parete e che durante l'inspiro si inspessisce e, soprattutto, si allontana dalla parete, riducendosi di lunghezza. Normalmente, durante l'inspiro profondo, lo spazio provocato dall'allontanamento della parete dell'emidiaframma ma dapprima opposto, viene occupato dal curtain polmonare. Al massimo inspiro la zona di apposizione dell'emidiaframma si riduce ad un centimetro o poco più². In questa proiezione è quindi possibile andare a valutare, tramite studio M-Mode, lo spessore del diaframma (diaphragmatic thickness – DT) nelle fasi di massima espirazione (DT_e dove lo spessore è massimo) e di massima inspirazione (DT_i dove lo spessore è minimo), da questi due valori è possibile estrapolare la frazione di spessore diaframmatica (thickness fraction – TF_{dia}) che è definito dalla seguente formula:

$$\text{Escursione di spessore diaframmatico } (\Delta DT) = DT_i - DT_e$$

$$\text{Frazione di spessore diaframmatica } (TF_{dia}) = \frac{\Delta DT}{DT_e} \times 100$$

I parametri di escursione diaframmatica; spessore diaframmatico e frazione di spessore diaframmatica sono standardizzati e descritti nelle linee guida dell'European Society of Radiology³:

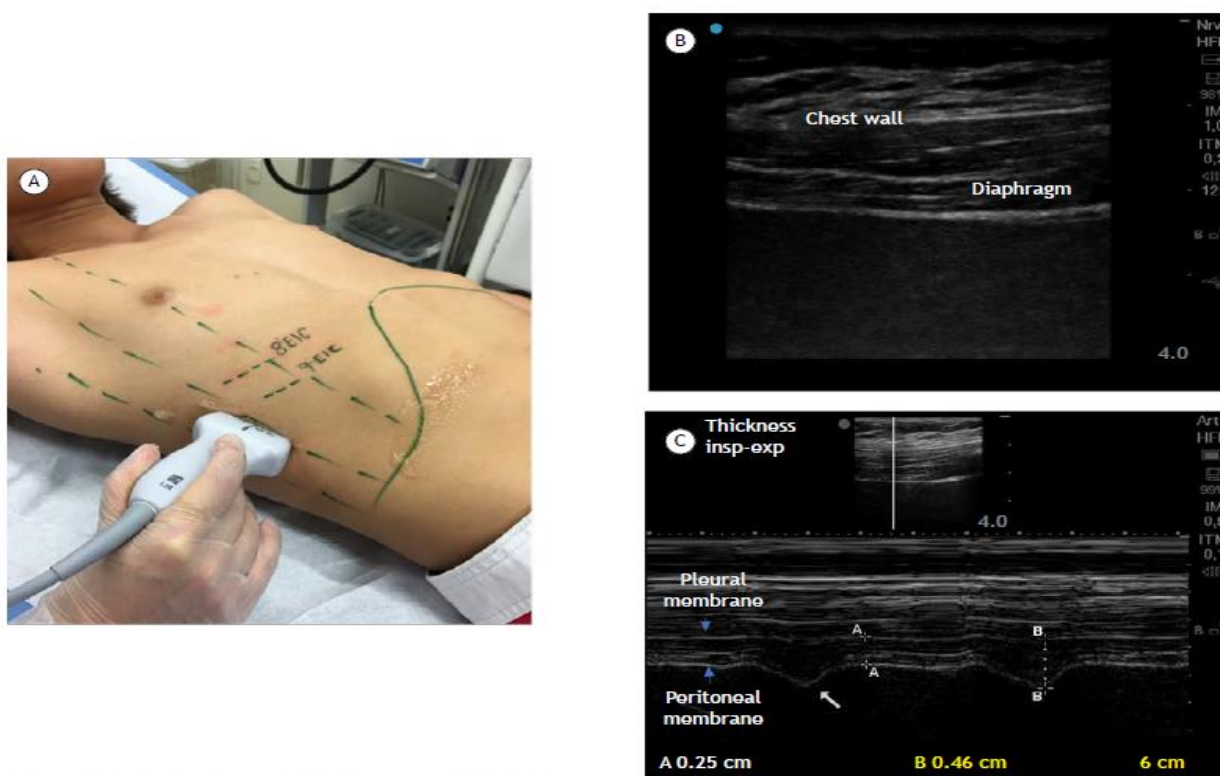


Figure 4. In A, measuring the thickness of right hemidiaphragm through the placement of the linear transducer over the zone of apposition (ZOA) at the ninth intercostal space, between the anterior axillary and midaxillary lines. In B, ultrasound appearance of the left hemidiaphragm at the ZOA between the ninth and tenth intercostal spaces, during quiet breathing, at functional residual capacity. In C, measurement of diaphragm thickness: the top of the figure displays the ZOA of a normal diaphragm, in B mode; and the bottom portion shows, in M mode, the diaphragm thickness at end-expiration (exp), or distance A-A, and diaphragm thickness at end-inspiration (insp), or distance B-B.

Thickness	Male / Female
Soggetto sano	2.2 - 2.8 mm
Paralisi	< 2 mm
Thickness fraction	Male / Female
Soggetto sano	28 – 96 %
Paralisi	< 20%
Excursion	Male and Female
Respiro a riposo	15 – 21 mm 13 – 19 mm
Respiro profondo	59 – 81 mm 47 – 67 mm
Disfunzione grave	respiro profondo < 25 mm

Scopi dell'indagine: L'ecografia del diaframma è universalmente riconosciuta come metodica di diagnosi di "disfunzione diaframmatica" ovvero la condizione caratterizzata da perdita, parziale (debolezza) o totale (paralisi), della forza del muscolo diaframma che si traduce con una riduzione della capacità respiratoria e della resistenza muscolare¹⁶. La disfunzione diaframmatica intesa come debolezza o paralisi può interessare uno o entrambi gli emidiaframmi¹⁷. A causa della sua manifestazione aspecifica la disfunzione diaframmatica è spesso miss-diagnosticata nella pratica clinica. Manifestazioni unilaterali sono spesso asintomatiche e diagnosticate come eventi occasionali. Raramente questi pazienti manifestano dispnea che tende a accentuarsi in posizione supina. Pazienti con disfunzione diaframmatica bilaterale o espressione monolaterale associate a patologia polmonare possono presentare, oltre alla dispnea, respiro russante, astenia e generica riduzione delle capacità funzionali della vita di tutti i giorni con peggioramento complessivo della qualità della vita. Il sospetto di una disfunzione diaframmatica è solitamente formulato dopo esecuzione di Rx Torace, come approfondimento diagnostico del quadro clinico, e riscontro di sopraelevazione di uno o di entrambi gli emidiaframmi^{16;18}.

Una revisione sistematica della letteratura del 2020 ha riassunto quindi le applicazioni pratiche dell'ecografia diaframmatica evidenziando prevalentemente 4 ambiti di applicazione principali¹⁹:

- **Terapia Intensiva:** Diversi studi dimostrano come la disfunzione diaframmatica si associ a diversi outcomes avversi in questo ambito come il fallimento dello svezzamento da ventilazione assistita²⁰⁻²², prolungamento della stessa, prolungamento della degenza in cure intensive²¹ e infine aumento della mortalità. L'escursione diaframmatica < 10 mm è il più diffuso criterio per diagnosi di disfunzione diaframmatica in pazienti di terapia intensiva, associata quindi a tutti gli outcome sopra elencati^{21; 25; 24; 26}.
- L'escursione diaframmatica è inoltre usata per predire il successo dello svezzamento dalla ventilazione meccanica tramite l'utilizzo di cut-off, durante respirazione spontanea, di < 14²⁸⁻²⁹ mm e < 11³⁰ mm sono entrambi associati con probabilità di fallimento dello svezzamento < 20%²²; < 30%³¹ e 36%³².
Un'altra applicazione dell'ecografia diaframmatica è l'identificazione della atrofia diaframmatica tramite la valutazione dello spessore diaframmatico di massima espirazione. Lo studio di Zambon et al ha dimostrato una riduzione dello spessore del 6-7.5% al giorno in caso di ventilazione meccanica e in base al livello di supporto ventilatorio evidenziando una relazione lineare con incidenza dell'atrofia diaframmatica con questi 2 parametri²⁷.
- **Paralisi Diaframmatica:** Nei pazienti con paralisi bilaterale degli emidiaframmi la respirazione è possibile grazie all'intervento dei muscoli inspiratori intercostali e dei muscoli respiratori accessori che vanno a ridurre la pressione pleurica e espandere la cassa toracica.
In questi soggetti durante l'espirazione il diaframma presenta un movimento caudale ridotto oppure un movimento abnorme e "paradosso" verso l'alto, sia durante il respiro spontaneo, il respiro forzato

ma soprattutto durante lo “sniff test”^{16;17;34} e presenta un inspessimento di massima espirazione (TDe < 20mm) e frazione di spessore diaframmatica (TF < 20%) ridotti²⁶. È importante però ricordare che

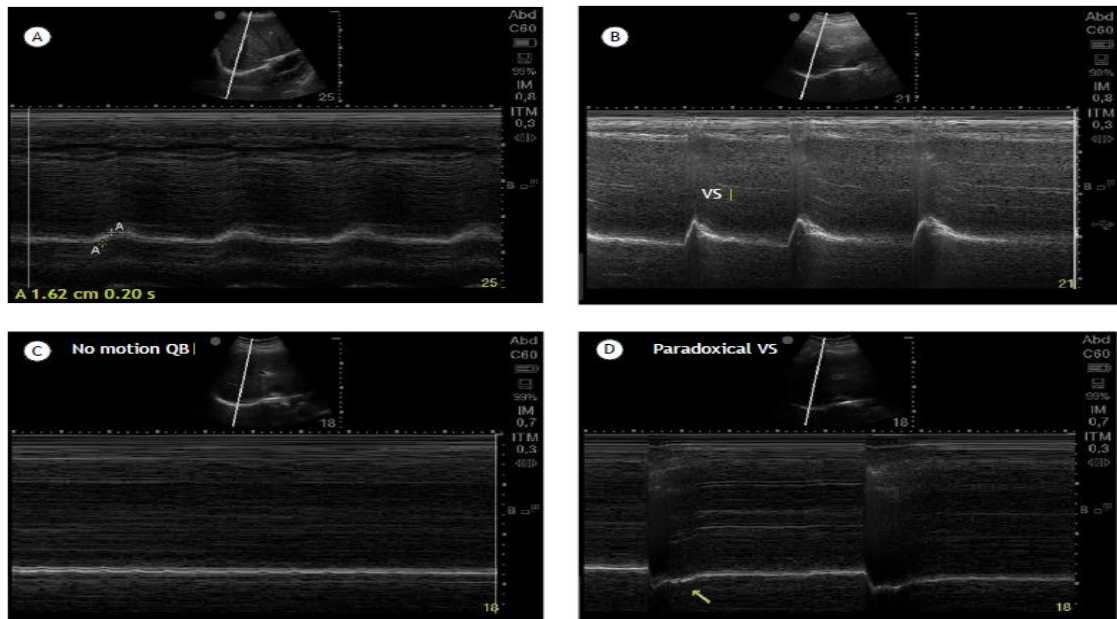


Figure 3. Measurement of diaphragmatic excursion. At the top of all of the panels, we can see images in B mode showing the position of the probe, whereas at the bottom of each panel, the M-mode images show the diaphragmatic excursion (A and B), lack of excursion (C), and paradoxical excursion (D). Panel A depicts diaphragmatic excursion during quiet breathing (QB), and panel B shows diaphragmatic excursion during a voluntary sniff (VS). Panels C and D depict the trace of a paralyzed diaphragm. In C, diaphragmatic excursion is absent during QB. Panel D shows paradoxical motion during VS.

paralisi diaframmatiche in fase acuta possono avere spessore di massima espirazione nei limiti in quanto l’atrofia muscolare potrebbe ancora non essersi sviluppati in queste casistiche. L’ecografia diaframmatica, oltre che come strumento per la diagnosi di disfunzione diaframmatica, può anche essere utilizzata nel follow up dei pazienti con diagnosi di disfunzione diaframmatica³⁵.

- **Pneumologia:** In ambito pneumologico l’ecografia diaframmatica può essere impiegata per la valutazione di diverse patologie:
 - **Asma:** Lo studio di De Bruin et al³⁶ ha mostrato nei pazienti asmatici un significativo incremento dello spessore dei muscoli inspiratori, compreso il diaframma, fattori indicativi quindi di ipertrofia muscolare compensatoria.
 - **Fibrosi Cistica:** Diversi studi hanno dimostrato come soggetti affetti da fibrosi cistica e compromissione della funzione respiratoria severa in stato di malnutrizione non presentassero contemporanea atrofia diaframmatica e anzi si caratterizzassero per aumento degli spessori del muscolo diaframma e dei muscoli della parete toracica verosimilmente a causa del reclutamento di questi muscoli dovuto alla malattia^{37;38} anche se, pazienti con perdita di massa magra periferica presentino spessori di tali muscoli minori rispetto a paziente eguali ma con massa magra periferica conservata³⁹.
 - **BPCO:** Svariate ricerche hanno evidenziato che pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva presentino sostanziale riduzione della escursione diaframmatica⁴⁰ a causa dell’effetto di “air trapping” e non è invece influenzata dall’effetto di iper-inflazione e/o dalla forza dei muscoli inspiratori⁴¹. L’escursione diaframmatica in questi pazienti è inoltre stata dimostrata come positivamente correlata alla distanza compiuta al 6-min test del cammino e negativamente correlata con il grado di dispnea e sforzo⁴⁰.
Altri studi hanno invece dimostrato che lo spessore diaframmatico, il volume polmonare e la perdita di massa magra periferica sono fattori interconnessi nella BPCO postulando che maggiore è l’iperinflazione, maggiore è la perdita di massa magra periferica e minore sarà lo spessore diaframmatico⁴³. In uno studio che prendeva in considerazione solo pazienti

ricoverati presso terapia intensiva con necessità di NIMV per riacutizzazione di BPCO è stato osservato come lo spessore diaframmatico (TF < 20%) sia un fattore prognostico negativo e associato a maggiore necessità di steroido-terapia, fallimento di terapia con NIMV, degenza media in terapia intensiva; necessità di tracheostomia e mortalità in terapia intensiva⁴⁴.

Nell'uso della NIMV inoltre l'ecografia diaframmatica (valutando DE; TF; TDe e TDi) eseguita prima dell'inizio della NIMV, ad un'ora di trattamento e a due ore di trattamento ha dimostrato come il peggioramento sottosoglia di tali parametri possa essere utilizzato come predittore di fallimento della terapia con NIMV⁴⁵.

- **Interstiziopatia Polmonare:** Nell'ambito delle interstiziopatie esistono solo pochi studi in letteratura che valutano l'uso dell'ecografia diaframmatica nelle malattie come fibrosi polmonare associata a enfisema; fibrosi polmonare idiopatica e BPCO dimostrando in queste condizioni una riduzione della escursione diaframmatica; della frazione di spessore diaframmatica e un incremento dello spessore di massima espirazione⁴⁶, associando positivamente il valore dell'escursione diaframmatica con una maggiore capacità vitale forzata (FVC), resistenza alla sforzo e alla qualità della vita⁴⁷.
- **Neurologia:** L'ecografia diaframmatica è prevalentemente studiata nelle malattie neuro-degenerative e soprattutto nella sclerosi laterale amiotrofica (SLA). In questo ambito alcuni autori hanno valutato lo spessore diaframmatico a massima espirazione spontanea e a massima espirazione forzata estrapolando un rapporto tra i due reputando rapporti vicini a 1 come indicatori di debolezza muscolare e quindi per estrazione funzione polmonare⁴⁸. Un altro studio ha dimostrato che tutti e 3 i parametri principali dell'ecografia diaframmatica (DE; TF; TDe e TDi) si presentano ridotti in caso di pazienti con SLA e capacità vitale < 80%⁴⁹.

Schemi riassuntivi

Escursione diaframmatica

Tipo di Sonda: Sonda Convex (4 Mhz)

Proiezione: Sottocostale Dx ascendente (Linea ascellare media o posteriore Sn, proiezione obliqua)

Modalità di studio: M-Mode

Descrizione: Per l'emidiaframma Dx: Si ricerca una finestra tran-epatica che permetta di visualizzare la cupola diaframmatica. Si imposta quindi una proiezione M-Mode perpendicolare alla regione più declive della cupola diaframmatica. Il grafico atteso è quello di una curva ondulata che rappresenta il movimento diaframmatico espressa in mm/s. Si valuta quindi la distanza tra il punto più alto e il punto più basso della curva che rappresenta l'*escursione diaframmatica (DT)*. Per l'emidiaframma Sn: Si pone la sonda lungo l'ascellare media e/o posteriore in via longitudinale per poi ruotare la sonda fino a individuare in proiezione trans-splenica il diaframma. Analogamente si esegue valutazione in M-Mode per estrapolare l'escursione.

Parametri di riferimento: Soggetto Sano (respiro spontaneo): 15 - 21 (M) e 13 - 19 (F) mm.

Soggetto Sano (respiro profondo): 59 - 81 (M) e 47 - 67 (F) mm

Disfunzione Grave (respiro profondo): < 25 mm.

Frazione di spessore diaframmatica

Tipo di Sonda: Sonda Lineare (13 Mhz)

Proiezione: Linea ascellare media - passaggio toraco-addominale

Modalità di studio: M-Mode

Descrizione: Con scansione longitudinale lungo la linea ascellare media si ricerca la zona di apposizione. Si imposta quindi una proiezione M-Mode perpendicolare al profilo del diaframma. Il grafico atteso è quello di struttura lineare iso-ecogena delineata da due profili iper-ecogeni che tende a assottigliarsi in espirazione e

in spessirsi in inspirazione. Se ne valuta quindi lo spessore ai due estremi, ovvero si estrapola i valori di spessore a massima inspirazione (DTi) e massima espirazione (DTe) e tramite la formula soprariportata si calcola la frazione di spessore diaframmatica (TF_{dia})

Parametri di riferimento: Spessori: Soggetto sano: 2.2 - 2.8 mm; Paralisi < 2 mm

Frazione di spessore: Soggetto sano: 28 – 96 %; Paralisi: < 20%

BIBLIOGRAFIA

1. "Trattato di Anatomia umana", Anastasi, Motta, Balboni, IV edizione 2006
2. Soldati G. Ecografia Dell'apparato Respiratorio, Testo-Atlante Di Ecografia Del Torace. (Malesci-Guidotti, ed.); 2015
3. Exhibit E, Roriz D, Abreu I, Soares PB, Alves FC. Ultrasound in the evaluation of diaphragm. 2015;1-16. doi:10.1594/ecr2015/C-2402
4. Nicolas Lerolle, Emmanuel Guérot, Saoussen Dimassi, Rachid Zegdi, Christophe Faisy, Jean-Yves Fagon, and Jean-Luc Diehl, Chest 135 (2), 401 (2009).
5. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. Chest. 2009;135(2):391-400. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1541>
6. Testa A, Soldati G, Giannuzzi R, Berardi S, Portale G, Gentiloni Silveri N. Ultrasound M-mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. Ultrasound Med Biol. 2011;37(1):44-52. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.10.004>
7. Baldwin CE, Paratz JD, Bersten AD. Diaphragm and peripheral muscle thickness on ultrasound: intra-rater reliability and variability of a methodology using non-standard recumbent positions. Respirology. 2011;16(7):1136-1143. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02005>
8. Ferrari G, De Filippi G, Elia F, Panero F, Volpicelli G, Aprà F. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. Crit Ultrasound J. 2014;6(1):8. <https://doi.org/10.1186/2036-7902-6-8>
9. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, Murray A, Vorona S, Brace D, et al. Evolution of Diaphragm Thickness during Mechanical Ventilation. Impact of Inspiratory Effort. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(9):1080-1088. <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0620OC>
10. Kim WY, Suh HJ, Hong SB, Koh Y, Lim CM. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. Crit Care Med. 2011;39(12):2627-2630. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182266408>
11. Lerolle N, Guérot E, Dimassi S, Zegdi R, Faisy C, Fagon JY, et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. Chest. 2009;135(2):401-407. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1531>
12. Schepens T, Verbrughe W, Dams K, Corthouts B, Parizel PM, Jorens PG. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. Crit Care. 2015;19:422. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1141-0>
13. Umbrello M, Formenti P, Longhi D, Galimberti A, Piva I, Pezzi A, et al. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. Crit Care. 2015;19(1):161. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0894-9>
14. Vivier E, Dessap AM, Dimassi S, Vargas F, Lyazidi A, Thille AW, et al. Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. Intensive Care Med. 2012;38(5):796-803. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2547-7>
15. Zambon M, Beccaria P, Matsuno J, Gemma M, Frati E, Colombo S, et al. Mechanical Ventilation and Diaphragmatic Atrophy in Critically Ill Patients: An Ultrasound Study. Crit Care Med. 2016;44(7):1347-1352. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001657>
16. Gibson GJ. Diaphragmatic paresis: pathophysiology, clinical features, and investigation. Thorax. 1989;44(11):960-970. <https://doi.org/10.1136/thx.44.11.960>
17. Caleffi-Pereira M, Pletsch-Assunção R, Cardenas LZ, Santana PV, Ferreira JG, Iamonti VC, et al. Unilateral diaphragm paralysis: a dysfunction restricted not just to one hemidiaphragm. BMC Pulm Med. 2012;366(10):932-942. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1007236>
18. McCool FD, Tzelepis GE. Dysfunction of the diaphragm [published correction appears in N Engl J Med. 2012 May 31;366(22):2138]. N Engl J Med. 2012;366(10):932-942. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1007236>
19. Med. 2018;18(1):126. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0698-1> Diaphragmatic ultrasound: a review of its methodological aspects and clinical uses Pauliane Vieira Santana, Leticia Zumpano Cardenas, André Luis Pereira de Albuquerque, Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho, Pedro Caruso.
20. Sarwal A, Walker FO, Cartwright MS. Neuromuscular ultrasound for evaluation of the diaphragm. Muscle Nerve. 2013;47(3):319-329. <https://doi.org/10.1002/mus.23671>
21. Dres M, Dubé BP, Mayaux J, Delemazure J, Reuter D, Brochard L, et al. Coexistence and Impact of Limb Muscle and Diaphragm Weakness at Time of Liberation from Mechanical Ventilation in Medical Intensive Care Unit Patients. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(1):57-66. <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0367OC>
22. Jung B, Moury PH, Mahul M, de Jong A, Galia F, Prades A, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. Intensive Care Med. 2016;42(5):853-861. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4125-2>
23. Mariani LF, Bedel J, Gros A, Lerolle N, Milojevic K, Laurent V, et al. Ultrasonography for Screening and Follow-Up of Diaphragmatic Dysfunction in the ICU: A Pilot Study. J Intensive Care Med. 2016;31(5):338-343. <https://doi.org/10.1177/0885066615583639>
24. Demoule A, Molinari N, Jung B, Prodanovic H, Chanques G, Matecki S, et al. Patterns of diaphragm function in critically ill patients receiving prolonged mechanical ventilation: a prospective longitudinal study. Ann Intensive Care. 2016;6(1):75. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0179-8>
25. Demoule A, Jung B, Prodanovic H, Molinari N, Chanques G, Coirault C, et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(2):213-219. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1668OC>
26. Dubé BP, Dres M, Mayaux J, Demiri S, Similowski T, Demoule A. Ultrasound evaluation of diaphragm function in mechanically ventilated patients: comparison to phrenic stimulation and prognostic implications. Thorax. 2017;72(9):811-818. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209459>

27. Zambon M, Beccaria P, Matsuno J, Gemma M, Frati E, Colombo S, et al. Mechanical Ventilation and Diaphragmatic Atrophy in Critically Ill Patients: An Ultrasound Study. *Crit Care Med.* 2016;44(7):1347-1352. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001657> Jiang JR, Tsai TH, Jerng JS, Yu CJ, Wu HD, Yang PC.
28. Ultrasonographic evaluation of liver/spleen movements and extubation outcome. *Chest.* 2004;126(1):179-185. [https://doi.org/10.1016/S0012-3692\(15\)32912-3](https://doi.org/10.1016/S0012-3692(15)32912-3)
29. Spadaro S, Grasso S, Mauri T, Dalla Corte F, Alvisi V, Ragazzi R, et al. Can diaphragmatic ultrasonography performed during the T-tube trial predict weaning failure? The role of diaphragmatic rapid shallow breathing index. *Crit Care.* 2016;20(1):305. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1479-y>
30. Kim WY, Suh HJ, Hong SB, Koh Y, Lim CM. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2627-2630. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182266408>
31. DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax.* 2014;69(5):423-427. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204111>
32. Ferrari G, De Filippi G, Elia F, Panero F, Volpicelli G, Aprà F. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit Ultrasound J.* 2014;6(1):8. <https://doi.org/10.1186/2036-7902-6-8>
33. Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(5):1570-1574. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.5.9154859>
34. Boussuges A, Brégeon F, Blanc P, Gil JM, Poirrette L. Characteristics of the paralysed diaphragm studied by M-mode ultrasonography. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2019;39(2):143-149. <https://doi.org/10.1111/cpf.12549>
35. Summerhill EM, El-Sameed YA, Glidden TJ, McCool FD. Monitoring recovery from diaphragm paralysis with ultrasound. *Chest.* 2008;133(3):737-743. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2200>.
36. de Bruin PF, Ueki J, Watson A, Pride NB. Size and strength of the respiratory and quadriceps muscles in patients with chronic asthma. *Eur Respir J.* 1997;10(1):59-64. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10010059>
37. Pinet C, Cassart M, Scillia P, Lamotte M, Knoop C, Casimir G, et al. Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(8):989-994. <https://doi.org/10.1164/rccm.200303-398OC>
38. Dufresne V, Knoop C, Van Muylem A, Malfroot A, Lamotte M, Opdekamp C, et al. Effect of systemic inflammation on inspiratory and limb muscle strength and bulk in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):153-158. <https://doi.org/10.1164/rccm.200802-232OC>
39. Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ. The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2007;6(6):384-390. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.02.006>.
40. Paulin E, Yamaguti WP, Chammas MC, Shiba S, Stelmach R, Cukier A, et al. Influence of diaphragmatic mobility on exercise tolerance and dyspnea in patients with COPD. *Respir Med.* 2007;101(10):2113-2118. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.05.024>
41. Dos Santos Yamaguti WP, Paulin E, Shiba S, Chammas MC, Salge JM, Ribeiro M, et al. Air trapping: The major factor limiting diaphragm mobility in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respirology.* 2008;13(1):138-144. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01194.x>
42. Baria MR, Shahgholi L, Sorenson EJ, Harper CJ, Lim KG, Strommen JA, et al. B-mode ultrasound assessment of diaphragm structure and function in patients with COPD. *Chest.* 2014;146(3):680-685. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2306>
43. Smargiassi A, Inchingolo R, Tagliaboschi L, Di Marco Berardino A, Valente S, Corbo GM. Ultrasonographic assessment of the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease patients: relationships with pulmonary function and the influence of body composition - a pilot study. *Respiration.* 2014;87(5):364-371. <https://doi.org/10.1159/000358564>
44. Antenora F, Fantini R, Iattoni A, Castaniere I, Sdanganelli A, Livrieri F, et al. Prevalence and outcomes of diaphragmatic dysfunction assessed by ultrasound technology during acute exacerbation of COPD: A pilot study. *Respirology.* 2017;22(2):338-344. <https://doi.org/10.1111/resp.12916>
45. Cammarota G, Squazzotti I, Zanoni M, Messina A, Colombo D, Vignazia GL, et al. Diaphragmatic Ultrasound Assessment in Subjects With Acute Hypercapnic Respiratory Failure Admitted to the Emergency Department. *Respir Care.* 2019;64(12):1469-1477. <https://doi.org/10.4187/respcare.06803>
46. Santana PV, Prina E, Albuquerque AL, Carvalho CR, Caruso P. Identifying decreased diaphragmatic mobility and diaphragm thickening in interstitial lung disease: the utility of ultrasound imaging. *J Bras Pneumol.* 2016;42(2):88-94. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000266>
47. Bocatonda A, Decorato V, Cocco G, Marinari S, Schiavone C. Ultrasound evaluation of diaphragmatic mobility in patients with idiopathic lung fibrosis: a pilot study. *Multidiscip Respir Med.* 2018;14:1. <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0159-y>
48. Fantini R, Mandrioli J, Zona S, Antenora F, Iattoni A, Monelli M, et al. Ultrasound assessment of diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Respirology.* 2016;21(5):932-938. <https://doi.org/10.1111/resp.12759>
49. Hiwatani Y, Sakata M, Miwa H. Ultrasonography of the diaphragm in amyotrophic lateral sclerosis: clinical significance in assessment of respiratory functions. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013;14(2):127-131. <https://doi.org/10.3109/17482968.2012.729595>