



HAL
open science

Evaluation de la fonction du diaphragme par échographie multiparamétrique

Thomas Poulard

► **To cite this version:**

Thomas Poulard. Evaluation de la fonction du diaphragme par échographie multiparamétrique. Physiologie [q-bio.TO]. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPAST138 . tel-03904605

HAL Id: tel-03904605

<https://theses.hal.science/tel-03904605>

Submitted on 17 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Evaluation de la fonction du diaphragme
par échographie multiparamétrique
*Assessing diaphragm function using
multiparametric ultrasound imaging*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 575, Electrical, optics and bio:
physics and engineering (EOBE)
Spécialité de doctorat: Imagerie et physique médicale
Unité de recherche : Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, Inserm,
Laboratoire d'Imagerie Biomédicale Multimodale Paris-Saclay,
91401, Orsay, France
Réfèrent : Faculté des sciences d'Orsay

**Thèse présentée et soutenue à Paris,
le 16/12/2021, par**

Thomas POULARD

Composition du Jury

Lori BRIDAL Directrice de recherche, LIB Paris	Présidente
Stefan CATHELIN Directeur de recherche, LabTAU Lyon	Rapporteur & Examineur
François HUG Professeur, Université Côte d'Azur	Rapporteur & Examineur
Abdul BARAKAT Directeur de recherche, Ecole polytechnique Paris- Saclay	Examineur
Claude COHEN-BACRIE Ingénieur, e-Scopics	Examineur
Lise PIQUILLOUD Médecin, Maître d'enseignement et de recherche, Université de Lausanne	Examinatrice

Direction de la thèse

Jean-Luc GENNISSON Directeur de recherche, BioMaps Orsay	Directeur de thèse
Damien BACHASSON Chercheur, Institut de Myologie Paris	Co-Encadrant

AVANT-PROPOS

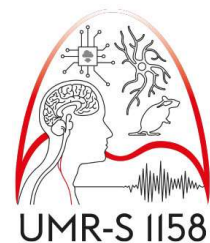
Les travaux présentés dans ce manuscrit ont été réalisés au **Laboratoire de Physiologie et d'Evaluation Neuromusculaire** de l'Institut de Myologie, situé au sein du groupe hospitalier de la Pitié Salpêtrière, et au **Laboratoire d'Imagerie Biomédicale Multimodale (BioMaps)** d'Orsay. Ce projet de thèse a été financé par la Fondation EDF, que je remercie grandement pour leur soutien. L'ensemble de ce projet est le fruit de nombreux échanges et collaborations, sans lesquels ce manuscrit n'aurait pas vu le jour. Je souhaite ici adresser mes remerciements à l'ensemble des personnes ayant contribué à ce travail de thèse.



Je tiens à remercier en premier lieu **Stefan Catheline** et **François Hug** d'avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse en la qualité de rapporteurs. Merci également à **Lori Bridal**, **Lise Piquilloud**, **Abdul Barakat** et **Claude Cohen-Bacrie** d'avoir accepté d'examiner ce travail. C'est un honneur pour moi de vous avoir réunis au sein de ce jury au combien pluridisciplinaire.

Je remercie chaleureusement mes deux directeurs de thèse, **Damien Bachasson** et **Jean-Luc Gennisson**. **Damien**, merci pour ta disponibilité, ta rigueur, et ta curiosité communicative. Je sais à quel point un doctorant est privilégié de pouvoir échanger directement avec son encadrement, et ce quasi-quotidiennement. J'ai eu ce privilège au cours des trois dernières années, et je suis persuadé que cela a contribué à faire de cette thèse ce qu'elle est. **Jean-Luc**, merci pour ton implication là-aussi de tous les jours. Merci pour ta patience, notamment lorsqu'il fallait répondre pour la 432^{ème} fois à une question que je t'avais déjà posée 431 fois. Merci pour ta confiance en toi qui nourrissait la mienne, et d'avoir fait en sorte que ce travail de thèse se déroule toujours du mieux possible. Merci à tous les deux de m'avoir formé en tant que chercheur et pour votre amitié.

Je tiens à remercier tout particulièrement **Martin Dres** et **Marie-Cécile Niérat**. Martin, ton expertise médicale et scientifique, ton efficacité et ta réactivité ont été des ressources précieuses à cette thèse. Merci de m'avoir permis d'effleurer le monde de la médecine grâce à nos travaux. **Marie-Cécile**, merci pour ta disponibilité sans faille et ton aide dans la mise en place de nos différents protocoles. Merci à tous les deux d'avoir fait en sorte que je devienne un meilleur chercheur.



J'adresse mes remerciements à l'ensemble des équipes du Service de Médecine Intensive – Réanimation le l'hôpital de la Pitié Salpêtrière. Merci à **Thomas Similowski** et **Alexandre Demoule** de nous avoir ouvert les portes de vos services et pour vos retours constructifs sur les différents travaux menés. Ce fut un réel privilège de travailler avec vous au cours de cette thèse. Merci à l'ensemble du personnel soignant à Eole pour leur accueil et leur adaptabilité pendant les expérimentations. Merci également à **Anthony Novell**, **Isabelle Rivals**, **Javier Brum**, **Jérôme Laurent** et **Jonne Doorduyn** pour votre aide et contribution dans les différents travaux de cette thèse.

Je remercie toutes les personnes ayant participé à ces travaux de thèse. Merci pour votre temps, merci d'avoir accepté « d'avalier » un ou deux ballons.

Les journées auraient parfois été beaucoup plus longues sans avoir les collègues que j'ai eu. Comment ne pas commencer par remercier **Alper**. Des fois, je me demande si la thèse serait terminée si tu étais resté un an de plus à l'institut... Peut-être serions-nous encore en train d'éplucher les vidéos du Palmashow ? Ou alors tu enchainerais défaite sur défaite sur TM ? En tout cas, merci *ma boy* ! Merci également à **Romain** d'avoir fait en sorte que la Vendée soit majoritaire dans notre bureau ! J'ai beau chercher, le seul défaut que je te trouve est de supporter Hamilton et pas Verstappen... « La valeur n'attend point le nombre des années », mais pour ça on reviendra. Je ne te souhaite que le meilleur pour la suite de ta thèse, nul doute que tu sauras la mener à bien. Merci petit loup ! Merci à mes médecins préférés, **Sarah** et **Quentin**. Faire des manip' dans un service de réanimation n'est clairement pas ce qu'il y a de plus simple, il fallait au moins deux médecins et un ingénieur pour s'en sortir. L'une des plus grandes découvertes de Elasto-ICU, c'est peut-être que les dédicaces envoyées par SMS au 7 36 36 passent réellement à la télé... Merci pour tout à tous les deux !

Merci à l'ensemble de l'équipe du Laboratoire de Physiologie et d'Evaluation Neuromusculaire de l'Institut de Myologie. **Jean-Yves**, pour m'avoir ouvert les portes de ce laboratoire, pour ta bienveillance, pour ta disponibilité, merci ! **Isa**, **Val'**, **Simone**, **Audrey**, **Aurélie**, **Erwan**, merci pour votre bonne humeur sans faille. Je remercie également les stagiaires avec qui j'ai eu l'occasion de travailler : **Claire**, **Danial**, **Lazhar**. Merci pour votre investissement dans ce travail de thèse ! Merci à l'ensemble de l'équipe de coordination de l'Institut de Myologie pour la gestion organisationnelle de cette thèse. Merci pour votre gentillesse, même lorsque des vols d'avions sont loupés...

Merci aux doctorants / post-docs du Laboratoire d'Imagerie Biomédicale Multimodale d'Orsay. **Ambre**, **Marion**, **Aimé**, merci d'avoir accueilli le nomade que j'étais en me trouvant une place entre vos bureaux. Merci aussi à **Charly**, **Ana**, **Lenin**, et **Steve**, il est possible que j'ai eu une ou deux excursions par

chez vous. A tous, je vous souhaite le meilleur pour la fin de votre thèse / post-doc. Aux RMN-istes, sachez que personne n'est parfait, mais aussi qu'il n'est jamais trop tard pour essayer de devenir encore meilleur...

Je ne saurais oublier les camarades Nantais (ou ex-nantais), **Nico** et **Elyse**. Ça fait toujours du bien de pouvoir se plaindre de nos soucis de thésard entre thésard. J'ai déjà hâte d'être le soir de votre soutenance tiens... Merci également à **Iris** et **Maxime** pour votre soutien pendant la période de rédaction mais aussi tout au long de cette thèse. Il faut dire que lorsqu'on est chapeauté par Dr. **Le Sant**, on peut être sûr de ne pas faire trop de connerie, alors merci à toi aussi **Guillaume**. J'ai hâte de vous revoir fringaler lors de nos prochaines sorties vélo !

Ces trois dernières années n'auraient pas eu la même saveur sans les amis sur lesquels j'ai pu compter. Croyez-moi que vous êtes une des raisons principales pour lesquelles la thèse s'est aussi bien déroulée. **Romain, Julie, Flo, Benjo, Zouzou, Clémence, Wilson, JB**, merci pour tout ! Je ne sais toujours pas faire la différence entre un vin bio et un vin naturel, mais je prendrai toujours autant de plaisir à vous entendre vous prendre la tête sur lequel des deux est le meilleur. Préparez-vous à me revoir débarquer chez vous après avoir fait la fermeture du Comptoir Général ou du Crystal, alors qu'on devait rentrer tôt parce que « Boulot ! Boulot ! Boulot ! ». J'ai aussi une pensée pour **Simon**, j'attends ton *Nature* avec impatience, m***de pour la fin de ta thèse ! Merci également à **Amélie** et **Flo**, vous êtes bien plus que des supers voisins. Vivement que je vienne apprendre à faire du kite à Montpellier ! Enfin, merci à mes acolytes **Ben** et **JBax**. On a beaucoup parlé des Vosges et de la Bretagne, il est maintenant temps de passer aux choses sérieuses et de faire honneur à notre slogan.

Merci à mes parents et à ma sœur, pour m'avoir toujours permis de m'épanouir dans les études comme dans la vie de tous les jours. Merci pour votre soutien inconditionnel malgré mes sauts d'humeur à répétition, j'espère pouvoir vous le rendre un jour !

Ces dernières lignes sont pour Joséphine. Merci pour ton soutien, pour ton amour, et pour tout ce que tu m'apportes au quotidien.

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS ASSOCIEES A CE TRAVAIL DE THESE

* Contribution égale des auteurs

Communicant

Publications dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture :

Poulard, T., Dres, M., Niérat, M. C., Rivals, I., Hogrel, J. Y., Similowski, T., Gennisson, J. L.* & Bachasson, D.* (2020, Sep 30). Ultrafast ultrasound coupled with cervical magnetic stimulation for non-invasive and non-volitional assessment of diaphragm contractility. *J Physiol*.

Fossé, Q.* **Poulard, T.***, Niérat, M. C., Virolle, S., Morawiec, E., Hogrel, J. Y., Similowski, T., Demoule, A., Gennisson, J. L., Bachasson, D.* & Dres, M.* (2020, Nov 27). Ultrasound shear wave elastography for assessing diaphragm function in mechanically ventilated patients: a breath-by-breath analysis. *Crit Care*, 24(1), 669.

Poulard, T., Dres, M., Niérat, M. C., Rivals, I., Hogrel, J. Y., Similowski, T., Gennisson, J. L., & Bachasson, D. (2021, Apr). Reply to 'Letter to the editor: is maximal diaphragm tissue velocity suited for the assessment of diaphragm contractility?'. *J Physiol*, 599(8), 2343-2344.

Poulard, T.*, Bachasson, D.* **Fossé, Q.**, Niérat, M.-C., Hogrel, J.-Y., Demoule, A., Gennisson, J.-L.* & Dres, M*. Poor Correlation between Diaphragm Thickening Fraction and Transdiaphragmatic Pressure in Mechanically Ventilated Patients and Healthy Subjects. *Anesthesiology*.

Poulard, T., Novell, A., Hogrel, J.Y., Bachasson, D.* & Gennisson, J.L.* (En révision). Measuring muscle stiffness using a two-point shear wave elastography method: toward increased sampling rates. *Ultrasonics*.

Communication dans des congrès internationaux avec actes :

Poulard, T., Fossé, Q., Hogrel, J., Niérat, M., Similowski, T., Dres, M., Bachasson, D., & Gennisson, J.L.*. (2019, 6-9 Oct. 2019). Ultrasound shear wave elastography for assessing diaphragm function within the intensive care unit. 2019 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS).

Poulard, T.*, Dres, M., Niérat, M.-C., Hogrel, J.-Y., Similowski, T., Bachasson, D., & Gennisson, J.-L. (2020). Ultrafast Ultrasound Plane Wave Imaging As a Novel non-Invasive Technique to Assess Diaphragm Contractility in Response to Phrenic Nerve Magnetic Stimulation. 2020 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS). http://www.biomaps.universite-paris-saclay.fr/wp-content/uploads/2020/09/Poster_StimEcho.pdf

Communication dans des congrès internationaux sans actes :

Poulard, T.*, Fossé, Q., Gennisson, J. L., Niérat, M. C., Hogrel, J. Y., Similowski, T., Demoule, A., Bachasson, D., & Dres, M. (2020). Diaphragm thickening fraction versus transdiaphragmatic pressure in healthy subjects and ventilated patients: a breath-by-breath analysis. Respiratory Failure and Mechanical Ventilation 2020 Conference.

Fossé, Q. #, **Poulard, T.**, Hogrel, J. Y., Gennisson, J. L., Similowski, T., Demoule, A., Niérat, M. C., Bachasson, D., & Dres, M. (2020). Ultrasound shear wave elastography for non-invasive assessment of diaphragm activity in mechanically ventilated patients. Respiratory Failure and Mechanical Ventilation 2020 Conference.

Poulard, T. #, Fossé, Q., Gennisson, J. L., Niérat, M. C., Hogrel, J. Y., Similowski, T., Demoule, A., Bachasson, D., & Dres, M. (2020). Relationship between diaphragm thickening fraction and transdiaphragmatic pressure in healthy and mechanically ventilated patients: a breath by breath analysis. Congrès "Réanimation 2020" de la Société de Réanimation de Langue Française.

Fossé, Q. #, **Poulard, T.**, Hogrel, J. Y., Gennisson, J. L., Similowski, T., Demoule, A., Niérat, M. C., Bachasson, D., & Dres, M. (2020). Shear wave elastography for assessing diaphragm activity in mechanically ventilated patients. Congrès "Réanimation 2020" de la Société de Réanimation de Langue Française.

Poulard, T. #, Brum, J., Laurent, J., Bachasson, D., & Gennisson, J.L. (2020). *In vivo* quantification of diaphragm viscoelasticity by guided shear wave analysis. 2020 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS). http://www.biomaps.universite-paris-saclay.fr/wp-content/uploads/2020/09/Poster_guided.pdf

Poulard, T. #, Bachasson, D., & Gennisson, J.L. (2021). A two-point shear wave elastography method to assess muscle stiffness *in vivo*. 2021 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS).

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS ANNEXES A CE TRAVAIL DE THESE

Publications dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture :

Hager, R., **Poulard, T.**, Nordez, A., Dorel, S., & Guilhem, G. (2020, Jul 30). Influence of joint angle on muscle fascicle dynamics and rate of torque development during isometric explosive contractions. *J Appl Physiol (1985)*.

Ngo, H.H.P., **Poulard, T.**, & Gennisson, J.L. (en préparation). Quantification of elastic anisotropy: a review.

Communication dans des congrès internationaux sans actes :

Hager, R. #, **Poulard, T.**, Dorel, S., Nordez, A., & Guilhem, G. (2017) Muscles fascicles shortening in explosive isometric muscle contractions. 17^{ème} congrès international de l'Association des Chercheurs en Activités Physiques et Sportives.

LISTE DES ABREVIATIONS

BAMPS	Stimulation phrénique magnétique antérieure bilatérale, <i>Bilateral Anterior Magnetic Phrenic Stimulation</i>
CMAP	Potentiel d'action musculaire, <i>Compound Muscle Action Potential</i>
CMS	Stimulation magnétique cervicale, <i>Cervical Magnetic Stimulation</i>
CRF	Capacité Résiduelle Fonctionnelle
CV	Capacité Vitale
DEM	Délai Electromécanique
E	Module d'Young
EMG	Electromyographi(qu)e
EVS	Epreuve de Ventilation Spontanée
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
ICC	Coefficient de corrélation intraclasse, <i>Intraclass Correlation Coefficient</i>
MIP	Pression inspiratoire maximale, <i>Maximal Inspiratory Pressure</i>
Pdi	Pression transdiaphragmatique
Pdi_{max}	Pression transdiaphragmatique maximale
Pdi_{tw}	Pression transdiaphragmatique en réponse à une stimulation magnétique des nerfs phréniques
Pes	Pression oesophagienne
Pga	Pression gastrique
Pmo_{tw}	Pression buccale en réponse à une stimulation magnétique des nerfs phréniques
PTPdi	Produit temps-pression diaphragmatique
PTPes	Produit temps-pression œsophagien
R	Coefficient de corrélation à mesures répétées
r	Coefficient de corrélation de Pearson
SEM	Erreur standard de mesure, <i>Standard Error of Measurement</i>
SMdi	Module de cisaillement du diaphragme, <i>Diaphragm Shear Modulus</i>
SNIP	Test de reniflement maximal, <i>Sniff Nasal Inspiratory Pressure</i>
SSI	<i>Supersonic Shear Imaging</i>

ST	<i>Speckle Tracking</i>
Tdi	Epaisseur du diaphragme, <i>Diaphragm Thickness</i>
Tdi _{f,e}	Epaisseur du diaphragme en fin d'expiration
Tdi _{f,i}	Epaisseur du diaphragme en fin d'expiration
TF	Transformée de Fourier
TFdi	Fraction d'épaississement du diaphragme, <i>Diaphragm Thickening Fraction</i>
TFdi _{tw}	Fraction d'épaississement du diaphragme en réponse à une stimulation magnétique des nerfs phréniques
Vdi _{max}	Vitesse tissulaire maximale du diaphragme
ΔPdi	Variations de pression transdiaphragmatique
ΔSMdi	Variations de module de cisaillement du diaphragme
ρ	Coefficient de corrélation de Spearman

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
CADRE THÉORIQUE	5
1. LE DIAPHRAGME	6
1.1. ANATOMIE	6
1.2. FONCTION DU DIAPHRAGME	7
1.3. LA DYSFONCTION DIAPHRAGMATIQUE DU PATIENT VENTILÉ	8
2. EVALUATION DE LA FONCTION DU DIAPHRAGME	10
2.1. APPROCHES SPIROMÉTRIQUES	10
2.1.1. Mesure de la capacité vitale	10
2.1.2. Pression maximale inspiratoire	11
2.1.3. Test de reniflement maximal	12
2.2. ELECTROMYOGRAPHIE DU DIAPHRAGME	12
2.2.1. Electromyographie de surface du diaphragme	12
2.2.2. Electromyographie invasive du diaphragme	12
2.3. MESURE DES PRESSIONS VOLONTAIRES ET ÉVOQUÉES	13
2.3.1. Pression transdiaphragmatique	13
2.3.2. Stimulation magnétique des nerfs phréniques	15
3. L'ÉCHOGRAPHIE	19
3.1. BREF RAPPEL HISTORIQUE	19
3.2. PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT	20
3.3. L'ÉCHOGRAPHIE DU DIAPHRAGME	22
3.3.1. L'approche intercostale	22
3.3.2. L'approche sous-costale	24
4. L'ÉCHOGRAPHIE COMME TECHNIQUE D'ÉVALUATION DE LA FONCTION DIAPHRAGMATIQUE	25
4.1. ÉPAISSEUR DU DIAPHRAGME	25
4.2. FRACTION D'ÉPAISSISSEMENT DU DIAPHRAGME	26
4.3. EXCURSION DU DIAPHRAGME	28
4.4. AUTRES TECHNIQUES D'IMAGERIE DU DIAPHRAGME	28
4.5. LES LIMITES DE L'ÉCHOGRAPHIE CONVENTIONNELLE	29
5. L'ÉLASTOGRAPHIE ULTRASONORE	32
5.1. DÉVELOPPEMENT DE L'ÉLASTOGRAPHIE IMPULSIONNELLE	33
5.2. SUPERSONIC SHEAR IMAGING	34
5.3. CARACTÉRISATION DES PROPRIÉTÉS MÉCANIQUES DES MUSCLES PAR ÉLASTOGRAPHIE ULTRASONORE	35
6. L'ÉCHOGRAPHIE ULTRARAPIDE	38
6.1. PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT	38
6.2. L'ÉCHOGRAPHIE ULTRARAPIDE APPLIQUÉE AU SYSTÈME MUSCULO-TENDINEUX	39
OBJECTIFS DE THÈSE	43

CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES	47
ÉTUDE 1	48
ÉTUDE 2	96
ÉTUDE 3	112
ÉTUDE 4	136
DISCUSSION GÉNÉRALE	151
1. LA FRACTION D'ÉPAISSISSEMENT DU DIAPHRAGME REFLÈTE MAL L'EFFORT DIAPHRAGMATIQUE	152
2. POTENTIEL DE L'IMAGERIE DE DÉFORMATION	155
3. L'ÉLASTOGRAPHIE PAR ONDES DE CISAILLEMENT COMME OUTIL D'ÉVALUATION DE LA FONCTION DIAPHRAGMATIQUE	158
4. DISPERSION DES ONDES DE CISAILLEMENT	160
5. RÉOLUTION TEMPORELLE DE L'ÉLASTOGRAPHIE PAR ONDES DE CISAILLEMENT	163
6. L'ÉCHOGRAPHIE ULTRARAPIDE POUR L'ÉVALUATION NON-COOPÉRANTE ET NON-INVASIVE DE LA FONCTION DIAPHRAGMATIQUE	165
7. L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE POUR L'ANALYSE AUTOMATISÉE DES IMAGES ÉCHOGRAPHIQUES	168
CONCLUSION GÉNÉRALE	171
BIBLIOGRAPHIE	175
ANNEXES	199

LISTE DES FIGURES

- Figure 1.** Représentation schématique du diaphragme
- Figure 2.** Cause de dysfonction diaphragmatique en fonction du niveau d'atteinte
- Figure 3.** Coupe musculaire du diaphragme chez un patient ventilé et un sujet contrôle
- Figure 4.** Procédure de mesure de la pression transdiaphragmatique.
- Figure 5.** Procédure de stimulation magnétique cervicale des nerfs phréniques
- Figure 6.** Lazzaro Spallanzani (1729 – 1799), pionnier de la recherche ultrasonore
- Figure 7.** Principe de fonctionnement de l'échographie conventionnelle
- Figure 8.** Image en mode B du diaphragme lors d'une approche ultrasonore intercostale
- Figure 9.** Génération d'une image temps-mouvement (mode M) à partir des images obtenues par échographie en mode B
- Figure 10.** Image B-Mode (à gauche) et M-Mode (à droite) de l'hémidiaphragme droit lors d'une approche sous-costale
- Figure 11.** Calcul de la fraction d'épaississement du diaphragme
- Figure 12.** Relation entre la fraction d'épaississement du diaphragme et les changements de pression transdiaphragmatique chez le sujet sain
- Figure 13.** Principe de fonctionnement de l'élastographie par ondes de cisaillement
- Figure 14.** L'élastographie par ondes de cisaillement comme outil d'estimation de la force musculaire
- Figure 15.** Principe de fonctionnement de l'échographie ultrarapide
- Figure 16.** Relation entre la fraction d'épaississement du diaphragme et le pourcentage de pression maximale inspiratoire
- Figure 17.** Principe de fonctionnement du *speckle tracking* par échographie
- Figure 18.** Déformation axiale du diaphragme mesurée par *speckle tracking*
- Figure 19.** Application de l'élastographie par ondes de cisaillement aux muscles extra-diaphragmatiques
- Figure 20.** Procédure d'extraction de la courbe de dispersion à partir du film de propagation des ondes de cisaillement
- Figure 21.** Comparaison des courbes de dispersion obtenues par simulation, analytiquement, ou *in vivo*
- Figure 22.** Fonction diaphragmatique et paramètres échographiques de l'hémidiaphragme gauche
- Figure 23.** Détection automatisée du diaphragme par intelligence artificielle

INTRODUCTION GENERALE

Les échanges gazeux entre l'air ambiant et nos poumons sont indispensables à la vie. Sous l'apparente spontanéité du système respiratoire, un ensemble de muscles travaillent de concert afin de permettre ces échanges. Le diaphragme tient un rôle majeur dans ce processus. A chaque inspiration, il réalise près de 70 % du travail effectué par l'ensemble des muscles inspiratoires. Cela en fait un organe indispensable au maintien des fonctions vitales de l'organisme. Dès lors, une éventuelle dysfonction diaphragmatique limitant la capacité du diaphragme à maintenir son rôle lors de chaque inspiration peut être responsable d'une insuffisance voire d'une défaillance respiratoire. Maladies neuromusculaires, respiratoires, ou encore ventilation mécanique prolongée sont autant de causes possibles à l'origine d'une dysfonction diaphragmatique. Quelle que soit la cause de la dysfonction, l'évaluation de la fonction du diaphragme est donc primordiale afin d'établir un diagnostic et évaluer les interventions thérapeutiques adaptées.

Il existe de nombreuses techniques d'investigations de la fonction du diaphragme. La méthode de référence repose sur la mesure des pressions œsophagienne et gastrique, dont la différence permet de déterminer la pression générée par la contraction du diaphragme : la pression transdiaphragmatique. Cette dernière peut être mesurée au cours de la ventilation, ou à la suite d'une stimulation des nerfs phréniques innervant le diaphragme. Néanmoins, le caractère invasif des sondes mesurant ces pressions internes, ainsi que leur complexité d'utilisation, limitent la généralisation de cette technique en milieu clinique. Ces vingt dernières années, l'échographie diaphragmatique a fait l'objet de nombreuses investigations. Cette approche permet d'obtenir de manière non-invasive des marqueurs spécifiques du diaphragme dans la quasi-totalité des patients. Cependant, à ce jour, les relations entre les paramètres dérivés de l'échographie conventionnelle et ceux dérivés des méthodes de références pour l'évaluation de la fonction diaphragmatique restent incertaines. Les développements technologiques ayant vu le jour ces deux dernières décennies dans le domaine de l'échographie permettent d'envisager une évaluation échographique multiparamétrique du diaphragme.

L'émergence de l'échographie ultrarapide a révolutionné le domaine de l'échographie. Permettant d'enregistrer plusieurs milliers d'images par seconde, cette technique a élargi le champ d'application de l'échographie à des événements transitoires, jusqu'alors impossibles à observer par échographie conventionnelle. L'élastographie par ondes de cisaillement fait également partie de ces développements technologiques. Rendant possible la quantification de la rigidité des tissus biologiques, cette technique est particulièrement pertinente pour l'évaluation de la structure et de la fonction du muscle squelettique. La capacité de ces différentes méthodes à évaluer la fonction du diaphragme n'a

en revanche que peu été établie. L'objectif général de projet doctoral était d'explorer la capacité de différentes approches échographiques, conventionnelle mais également innovantes, à évaluer la fonction du diaphragme de manière non-invasive.

Dans la première partie de ce manuscrit, nous définirons un **cadre théorique** permettant de synthétiser l'état actuel des connaissances sur ce qu'est la fonction du diaphragme. Les différentes méthodes d'investigation de cette fonction seront ensuite présentées ainsi que leurs avantages et limites. Ce cadre définira également les paramètres pouvant être obtenus en échographie conventionnelle, ainsi que leur relation avec les autres marqueurs de la fonction diaphragmatique. Les techniques innovantes d'échographie telles que l'élastographie par ondes de cisaillement et l'échographie ultrarapide seront également décrites.

Dans la seconde partie de ce manuscrit, les **contributions expérimentales** réalisées au cours de ce travail de thèse seront présentées. Ces contributions sont articulées autour de quatre articles publiés où en cours de révision dans des journaux internationaux à comité de lecture. Un préambule et une conclusion en français sont disponibles avant et après chaque article afin de synthétiser les principaux résultats et les implications associés à chaque publication.

Une **discussion générale** complètera ce manuscrit, où les résultats obtenus seront discutés selon une approche plus globale. Cette analyse permettra de discuter des approches méthodologiques employées, dans le but de présenter des perspectives de recherche qui découlent de ce travail de thèse.

CADRE THEORIQUE

1. LE DIAPHRAGME

1.1. ANATOMIE

Le diaphragme est le muscle principal de la respiration. Lors de la ventilation courante, il mobilise environ 70 % du volume d'air inspiré (Mead & Loring, 1982). Le diaphragme est un muscle strié squelettique séparant le thorax de l'abdomen. Il décrit une coupole dont la partie postérieure descend plus bas que la partie antérieure (Figure 1). Le diaphragme peut être décrit comme un ensemble de deux hémidiaphragmes, droit et gauche. Le dôme du premier est légèrement supérieur au second de par la présence du cœur sur le côté gauche. Il est constitué d'une nappe tendineuse en son centre où s'insèrent les fibres musculaires. A l'avant, ces fibres s'insèrent sur l'appendice xiphoïde. A l'arrière, les piliers postérieurs du diaphragme s'insèrent sur la face antérolatérale des vertèbres lombaires et sur l'arcade du psoas. Latéralement, les fibres s'insèrent sur la face interne des six dernières côtes. Les fibres s'insérant sur le gril costal définissent la zone d'apposition du diaphragme, dont l'orientation verticale sera particulièrement utile pour l'échographie. Les nerfs phréniques gauche et droit, issus du plexus cervical en C3, C4, et C5, innervent le diaphragme. Ces derniers relient le diaphragme au travers du médiastin (*i.e.* la région de la cage thoracique séparant les deux poumons).

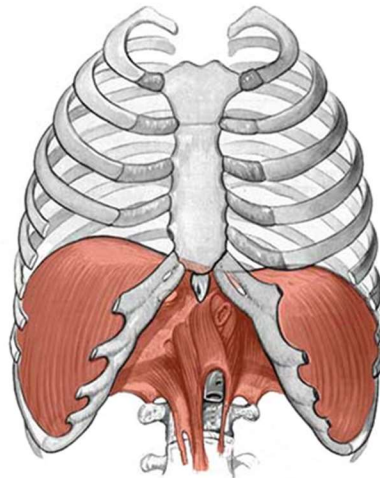


Figure 1. Représentation schématique du diaphragme.

D'un point de vue typologique, le diaphragme est constitué à ~50 % de fibres de type I, dites lentes (Sanchez *et al.*, 1982 ; Mizuno, 1991 ; Polla *et al.*, 2004). Ces dernières produisent des niveaux de force relativement faible mais sont très résistantes à la fatigue. Les fibres IIA et IIB constituent chacune 25 % des fibres musculaires du diaphragme. Ces dernières sont plus fortes mais également plus

fatigables (Schiaffino & Reggiani, 2011). Cette typologie, qui s'accompagne d'une riche concentration en myoglobine (protéine permettant de stocker l'oxygène au sein des muscles), fait du diaphragme un muscle extrêmement résistant à la fatigue (Polla *et al.*, 2004), lui permettant de se contracter quelques dizaines de milliers de fois par jour, et ce tout au long de notre vie.

1.2. FONCTION DU DIAPHRAGME

Au-delà de la respiration, le diaphragme joue également un rôle dans le maintien de la posture, la défécation ou encore l'accouchement. La contraction du diaphragme produit deux actions clefs et étroitement liées : son raccourcissement, et la production d'une force (Laveneziana *et al.*, 2019). Le raccourcissement du diaphragme peut être estimé par les variations du volume pulmonaire. En se raccourcissant, le diaphragme s'aplatit, entraînant une augmentation du volume pulmonaire et une diminution de la pression thoracique. Cette différence de pression entre le thorax et le milieu extérieur induit un transfert d'air vers les poumons, où les échanges gazeux peuvent avoir lieu. Simultanément, la pression abdominale augmente sous l'action du mouvement caudal du diaphragme. Ainsi, nous préférons définir la fonction du diaphragme comme sa capacité à générer une pression plutôt qu'une force. Notons par ailleurs que la relation entre force et pression n'est pas directe car elle dépend notamment de la conformation thoracique et abdominale (De Troyer & Boriek, 2011). Par exemple, une augmentation de la rigidité de la cage thoracique est associée à la pression générée par le diaphragme pour un niveau de force donné (Chihara *et al.*, 1996). La configuration géométrique du diaphragme dépend de ses rapports anatomiques avec le squelette, du volume pulmonaire et de la pression intra-abdominale. Ainsi, la modification de l'un ou plusieurs de ces paramètres affecte la fonction du diaphragme, indépendamment de ses propriétés contractiles intrinsèques (American Thoracic Society/European Respiratory, 2002). Avant de décrire les méthodes d'évaluation de la fonction diaphragmatique, il convient de comprendre pourquoi cette évaluation est nécessaire. Puisque le diaphragme est l'acteur principal de la respiration, son dysfonctionnement limite la capacité du diaphragme à assurer les échanges gazeux lors de chaque inspiration, pouvant causer une insuffisance respiratoire voire une décompensation mettant progressivement en jeu le pronostic vital. La cause de la dysfonction diaphragmatique peut être exprimée en fonction du niveau d'atteinte (McCool & Tzelepis, 2012), comme illustré dans la Figure 2. Plusieurs atteintes peuvent par ailleurs être à l'origine d'une dysfonction diaphragmatique similaire. C'est notamment le cas chez le patient admis en réanimation et placé sous ventilation mécanique.

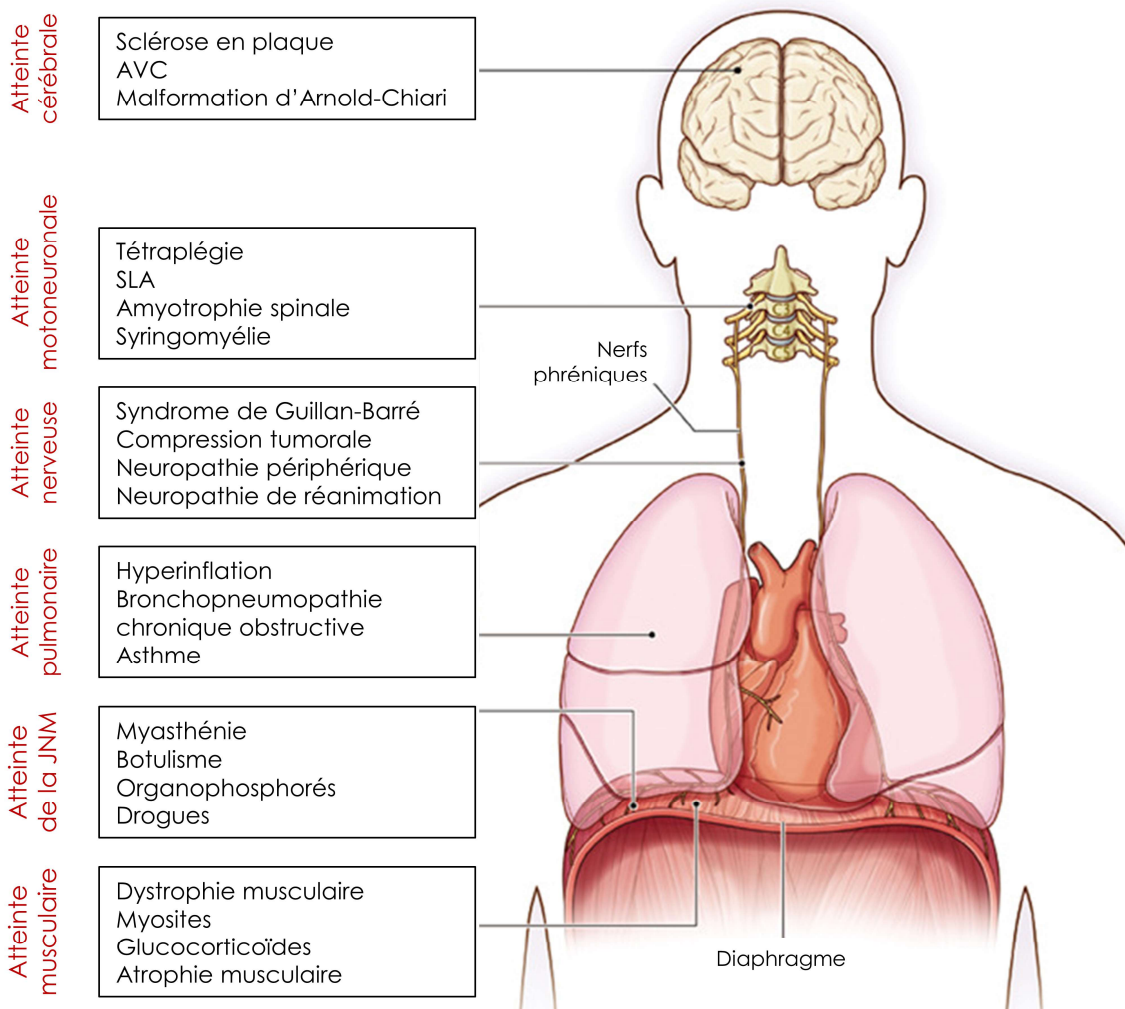


Figure 2. Causes de dysfonction diaphragmatique en fonction du niveau d'atteinte. AVC, Accident Vasculaire Cérébral ; SLA, Sclérose Latérale Amyotrophique ; JNM, Jonction Neuromusculaire. Reproduit avec permission de McCool & Tzelepis (2012), Copyright Massachusetts Medical Society.

1.3. LA DYSFONCTION DIAPHRAGMATIQUE DU PATIENT VENTILE

La ventilation mécanique peut être initiée dans des situations cliniques diverses, telles qu'une attaque cardiaque, une infection virale ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Ces complications sont aussi régulièrement associées à la présence initiale d'une dysfonction diaphragmatique. Demoule *et al.* (2013) ont en effet rapporté que près de deux tiers (64 %) des patients sous ventilation mécanique présentaient une dysfonction diaphragmatique lors de leur admission en service de réanimation. A court terme, la ventilation mécanique est un traitement permettant de maintenir les patients en vie en suppléant les muscles respiratoires défaillants. A moyen et long terme,

la ventilation mécanique couplée à une immobilisation prolongée s'accompagne d'une détérioration progressive du système neuromusculaire. Nous parlons alors de neuromyopathie de réanimation. Cette dernière se développe sous la forme d'une faiblesse musculaire généralisée, qui se développe au cours d'un séjour en réanimation, et dont aucune cause ne peut être identifiée autre que le placement sous ventilation mécanique (Hermans & Van den Berghe, 2015). La neuromyopathie de réanimation est associée à une diminution de la masse musculaire corporelle d'environ 2 % par jour (Engel *et al.*, 2013), affectant l'ensemble des groupes musculaires (Kennouche *et al.*, 2021), y compris les muscles respiratoires (Dres *et al.*, 2017 ; Dres & Demoule, 2019 ; Swash & Carvalho, 2020). Ceci permet d'introduire le concept de dysfonction diaphragmatique induite par le ventilateur (Vassilakopoulos & Petrof, 2004). Cette dysfonction se caractérise par une altération des propriétés contractiles du diaphragme. Des études histologiques ont révélé une atrophie des fibres musculaires du diaphragme pouvant se manifester dès 72 h de ventilation mécanique (Figure 3 ; Kniesly *et al.*, 1988 ; Levine *et al.*, 2008 ; Jaber *et al.*, 2011a). Levine *et al.* (2008) ont également démontré que l'atrophie musculaire relevée au niveau des fibres du diaphragme n'était pas présente dans d'autres muscles, tel que le muscle *pectoralis*. Ces résultats ont par la suite été confirmés par Welvaart *et al.* (2011), qui ont montré une diminution de la capacité de production de force des fibres du diaphragme, sans que cela ne soit le cas pour le muscle dorsal latéral. Ces travaux démontrent les effets spécifiques de la ventilation mécanique sur le diaphragme (Fossé & Dres, 2020).

Ainsi, après 6 jours sous ventilation mécanique, le diaphragme perd en moyenne 32 % de ses capacités de production de pression (Jaber *et al.*, 2011b). Cette diminution des propriétés contractiles

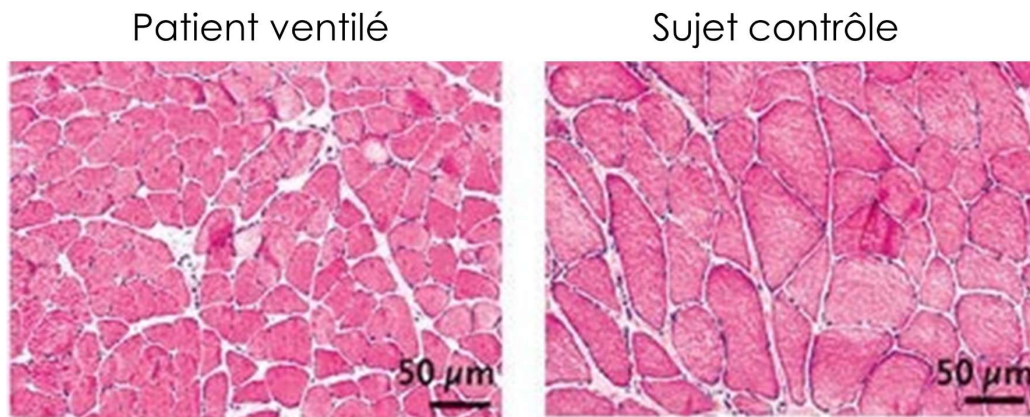


Figure 3. Coupe musculaire du diaphragme chez un patient ventilé et un sujet contrôle. Le patient ventilé présente des fibres musculaires d'un diamètre sensiblement plus faible que le sujet contrôle sain. Reproduit avec permission de Levine *et al.* (2008), Copyright Massachusetts Medical Society.

du diaphragme est fortement corrélée à la durée de ventilation mécanique (coefficient de corrélation $(r) = 0.69$, Hermans *et al.*, 2010) et impacte négativement le pronostic clinique des patients (Goligher *et al.*, 2018). Ainsi, alors que la prévalence de la dysfonction diaphragmatique est estimée à 64 % à l'admission en service de réanimation (Demoule *et al.*, 2013), elle peut atteindre 80 % des patients après un séjour prolongé en réanimation (Jung *et al.*, 2016). Cette dysfonction s'accompagne de difficultés de sevrage du ventilateur, et donc d'une augmentation de la durée de ventilation mécanique (De Jonghe *et al.*, 2007 ; Fossé & Dres, 2020).

L'ensemble de ces travaux souligne l'importance de l'évaluation de la fonction du diaphragme du patient ventilé, dans le but d'améliorer le suivi et le diagnostic clinique des patients. De nombreuses techniques d'évaluation de la fonction du diaphragme sont aujourd'hui disponibles.

2. EVALUATION DE LA FONCTION DU DIAPHRAGME

La configuration anatomique du diaphragme limite les possibilités d'évaluations directes de la pression qu'il génère. Deux grandes approches peuvent alors être adoptées afin d'évaluer la fonction diaphragmatique. La première consiste en l'évaluation de la fonction respiratoire dans sa globalité. Ici, la participation du diaphragme ne peut être dissociée de celle des autres muscles inspiratoires, et sa participation spécifique aux signaux mesurés n'est pas quantifiable. La deuxième approche consiste en la mesure spécifique des signaux électromyographique et de pression du diaphragme, mesurés lors de manœuvres volontaires ou lors de contractions induites du diaphragme. Les principales méthodes d'investigation de la fonction diaphragmatique sont décrites dans les sections suivantes.

2.1. APPROCHES SPIROMETRIQUES

2.1.1. MESURE DE LA CAPACITE VITALE

La capacité vitale (CV) correspond au volume maximal d'air qu'un sujet peut expirer après une inspiration maximale. On distingue la CV lente de la CV forcée, la première étant mesurée au cours d'une expiration lente, la seconde au cours d'une expiration forcée, bien que cette dernière soit majoritairement utilisée. Cette mesure est très simple à réaliser lors d'une spirométrie, peu coûteuse, et non invasive. Des muscles extra-diaphragmatiques participent néanmoins à l'augmentation de la CV, notamment en fin d'inspiration (De Troyer & Estenne, 1984), et une faiblesse des muscles expiratoires empêchera de réaliser une expiration maximale, sous-estimant la CV. Aussi, la chute de CV est un

marqueur relativement tardif de la dysfonction des muscles inspiratoires, de par la relation parabolique entre ces deux paramètres.

2.1.2. PRESSION MAXIMALE INSPIRATOIRE

La mesure de la pression maximale inspiratoire (MIP pour « *maximal inspiratory pressure* ») à la bouche est la méthode la plus simple pour évaluer la pression développée par l'ensemble des muscles inspiratoires (Black & Hyatt, 1969). Elle est mesurée au cours d'un effort inspiratoire maximal durant lequel la coopération totale du participant est requise. Cette mesure peut être réalisée au volume résiduel (*i.e.* volume pulmonaire à la fin d'une expiration complète) où à capacité résiduelle fonctionnelle (CRF, *i.e.* volume pulmonaire à la fin d'une expiration normale). De par la relation force-longueur des muscles respiratoires et la contribution des structures élastiques passives du système respiratoire, les valeurs de MIP seront plus importantes au volume résiduel (Gerlach, 1998). La mesure de la MIP, aussi appelée manœuvre de Müller, doit être conduite par un expérimentateur entraîné, tout en encourageant fortement le participant à générer un effort maximal. Les valeurs maximales de MIP sont généralement obtenues au bout de 9 essais (Fiz *et al.*, 1989). Il est important de noter que cette mesure nécessite une période de familiarisation de la part des participants, après laquelle les valeurs de MIP sont plus importantes et plus reproductibles (Terzi *et al.*, 2010).

La mesure de la MIP chez le patient ventilé est plus complexe. L'absence de coopération, couplée à une incapacité de celer correctement la bouche autour de l'embout buccal, limite l'utilisation des méthodes exposées précédemment. Dans ce cas, la manœuvre de Marini sera préférée (Marini *et al.*, 1986). La bonne réalisation de cette manœuvre consiste en l'utilisation d'une valve unidirectionnelle, ne permettant au patient que d'expirer. De fait, l'effort inspiratoire peut être réalisé à des volumes pulmonaires proches du volume résiduel (Truwit *et al.*, 1992 ; Caruso *et al.*, 1999). Il est classiquement recommandé de réaliser ce test pendant au moins 20 secondes, période permettant d'atteindre des niveaux maximums de pression inspiratoire (American Thoracic Society/European Respiratory, 2002 ; Marini *et al.*, 1986). La mesure de la MIP chez le patient ventilé peut avoir un intérêt clinique. Sahn & Lakshminarayan (1973) rapportent que les patients capables de générer une MIP supérieure à 30 cmH₂O pouvaient être sevrer de la ventilation mécanique. Les résultats diffèrent néanmoins d'une étude à une autre, en fonction des appareils utilisés, de la durée de l'épreuve de MIP ou encore de la définition accordée au « succès » de l'épreuve de sevrage (Laveneziana *et al.*, 2019).

2.1.3. TEST DE RENIFLEMENT MAXIMAL

Le test de reniflement maximal (SNIP pour « Sniff Nasal Inspiratory Pressure ») est une méthode permettant d'évaluer la pression générée par l'ensemble des muscles inspiratoires (Caruso *et al.*, 2015). Ce test consiste en un reniflement maximal à CRF. La pression générée par les muscles inspiratoires est mesurée grâce à un capteur de pression, servant également à boucher une narine du participant. La durée du reniflement doit être inférieure à 500 ms pour que la manœuvre soit considérée comme valide. Contrairement à la mesure de la MIP, le test de SNIP est moins sensible à un effet d'apprentissage (Terzi *et al.*, 2010), les valeurs maximales de SNIP étant généralement obtenues au bout d'une dizaine d'essais (Lofaso *et al.*, 2006). Néanmoins, les tests de SNIP et de MIP ne sont pas interchangeables et doivent être considérés comme complémentaires (Laveneziana *et al.*, 2019). Des travaux ont révélé que le test de SNIP couplé à une mesure de MIP permettait de réduire de 20 % le risque de faux positif lors du diagnostic de la dysfonction diaphragmatique (Steier *et al.*, 2007). En revanche, ce test n'est pas réalisable chez une population sous ventilation mécanique.

2.2. ELECTROMYOGRAPHIE DU DIAPHRAGME

2.2.1. ELECTROMYOGRAPHIE DE SURFACE DU DIAPHRAGME

L'activité électromyographique (EMG) du diaphragme peut être mesurée grâce à une paire d'électrodes collées sur la peau au niveau de la zone d'apposition du diaphragme. Cette technique présente un certain nombre de limites. Le signal obtenu par ces électrodes peut être fortement contaminé par le signal électrique des muscles adjacents (van Leuteren *et al.*, 2019) et le signal électrique cardiaque (Alty *et al.*, 2008). Le phénomène de contamination du signal EMG est fréquemment décrit sous le terme de *crosstalk* (Hug, 2011 ; Mesin, 2020). Chez le patient admis en réanimation, l'enregistrement du signal EMG peut aussi être bruité par les interférences électromagnétiques générées par les appareils présents (Schmidt *et al.*, 2011).

2.2.2. ELECTROMYOGRAPHIE INVASIVE DU DIAPHRAGME

Le signal EMG peut être mesuré de manière invasive grâce à l'utilisation d'aiguilles intramusculaires (Bolton *et al.*, 1992 ; Saadeh *et al.*, 1993). Si l'échographie permet de guider le clinicien lors de la mise en place des aiguilles intramusculaires (Boon *et al.*, 2008 ; Amirjani *et al.*, 2012), le risque de pneumothorax associé à l'utilisation de telles aiguilles limite grandement l'emploi de cette technique (Podnar, 2015 ; Podnar & Doorduyn, 2016).

L'activité EMG du diaphragme peut enfin être mesurée à l'aide d'une sonde œsophagienne équipée d'électrodes. Le signal EMG obtenu est moins sensible aux changements de posture et de volume pulmonaire que l'EMG de surface (Gandevia *et al.*, 1986 ; Luo *et al.*, 2000), et est moins bruité par les signaux des muscles avoisinants (Hodges & Gandevia, 2000). Chez le patient ventilé, il a été démontré que le rapport entre le niveau d'activité électrique du diaphragme à un instant t et le niveau d'activité maximal renseignait sur l'effort inspiratoire du patient (Bellani *et al.*, 2013). Il est par ailleurs relativement aisé d'utiliser l'EMG œsophagien chez le patient ventilé grâce à certains modèles de sonde de ventilation incorporant des électrodes EMG (Doorduyn *et al.*, 2015). L'activité EMG du diaphragme mesurée à l'aide d'une sonde œsophagienne peut par ailleurs être utilisée pour réguler le niveau d'assistance du ventilateur en fonction du niveau d'activité EMG du diaphragme (Navalesi & Costa, 2003). On parle alors de neuro-asservissement de la ventilation assistée (NAVA, Navalesi & Longhini, 2015), où le niveau d'assistance ventilatoire est contrôlé par le niveau d'activité électrique du diaphragme. Ce mode de ventilation permet de limiter les asynchronies entre l'effort inspiratoire du patient et le support du ventilateur (Piquilloud *et al.*, 2011), tout en limitant les risques de sur-assistance ventilatoire (Blankman *et al.*, 2013).

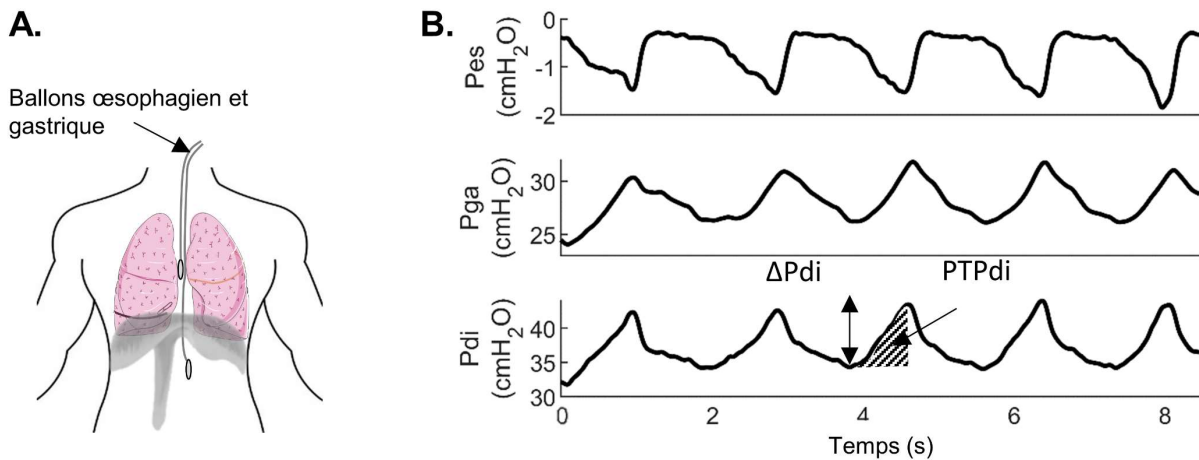
2.3. MESURE DES PRESSIONS VOLONTAIRES ET ÉVOQUÉES

2.3.1. PRESSION TRANSDIAPHRAGMATIQUE

L'étude de la pression générée spécifiquement par le diaphragme peut se faire grâce à la mesure de la pression transdiaphragmatique (Pdi). Cette dernière correspond à la différence de pression entre la cage thoracique et l'abdomen (Agostoni & Rahn, 1960). La pression intra-thoracique est estimée à partir de la pression œsophagienne (Pes, Akoumianaki *et al.*, 2014), tandis que la pression abdominale (Pga, pour « *gastric pressure* ») est mesurée dans l'estomac (Figure 4.A). La Pdi est ensuite calculée en soustrayant la Pes à la Pga, tel que $Pdi = Pga - Pes$. Afin de mesurer la Pes et la Pga, des ballonnets raccordés à un cathéter et placés respectivement dans l'œsophage et l'estomac sont utilisés (Agostoni & Rahn, 1960). Ces derniers peuvent être insérés par le nez ou la bouche du sujet. La Pdi peut également être mesurée à l'aide de capteurs de pression piézo-électriques dont la courbe pression-volume est plus linéaire que les ballonnets (Sawan *et al.*, 2005 ; Desilets *et al.*, 2006), mais cette technique n'est aujourd'hui que peu voire pas utilisée. Au cours de la ventilation, la contraction du diaphragme génère une diminution de la Pes, une augmentation de la Pga, et donc une augmentation de la Pdi (Figure 4.B). Puisque le diaphragme est le seul muscle responsable d'une augmentation de la Pga de manière simultanée à une diminution de la Pes, la Pdi est un marqueur très spécifique de la contraction du

diaphragme. Les variations de Pdi (ΔP_{di}) au cours d'un cycle respiratoire renseignent sur l'intensité de l'effort diaphragmatique. Aussi, l'indice de Gilbert, correspondant au ratio P_{ga} / P_{di} , renseigne sur la contribution spécifique du diaphragme à l'effort inspiratoire (Gilbert *et al.*, 1981). Certains auteurs rapportent qu'un index de Gilbert inférieur à 0.3 souligne la présence d'une dysfonction diaphragmatique (Lerolle *et al.*, 2009). La mesure des pressions internes permet de calculer divers paramètres liés à l'effort inspiratoire. L'un des principaux paramètres est le produit temps-pression du diaphragme (PTPdi). Ce dernier correspond à l'aire sous la courbe de Pdi durant l'inspiration (Figure 4.B). Le PTPdi est un indice du travail effectué par le diaphragme au cours d'un cycle respiratoire (Akoumianaki *et al.*, 2014). Il est également possible de mesurer le PTP œsophagien (PTPes), soit l'aire sous la courbe de Pes durant l'inspiration. Cette variable sera représentative du travail de l'ensemble des muscles inspiratoires (Laghi, 2005 ; Akoumianaki *et al.*, 2014).

De la même manière qu'il est possible de mesurer les pressions inspiratoires à la bouche au cours d'une épreuve de MIP ou de SNIP, la mesure de la Pdi au cours d'une manœuvre de Müller ou d'un SNIP est également possible. La manœuvre de Müller permettra de mesurer la Pdi maximale ($P_{di_{max}}$), le test de SNIP renseigne sur la SNIP-Pdi. Les valeurs de SNIP-Pdi sont classiquement 20 %, plus élevées que celles de $P_{di_{max}}$ (Prigent *et al.*, 2008 ; Ward *et al.*, 2010 ; Briskey *et al.*, 2020).



2.3.2. STIMULATION MAGNETIQUE DES NERFS PHRÉNIQUES

L'ensemble des méthodes d'investigation de la fonction du diaphragme présentées jusqu'à présent nécessitent un effort volontaire et maximale du patient. La stimulation des nerfs phréniques, innervant le diaphragme, permet de s'affranchir de la coopération du patient tout en induisant une contraction isolée du diaphragme. Il est alors possible de mesurer la pression générée par le diaphragme en réponse à cette stimulation, on parle alors de *twitch* de Pdi (Pdi_{tw}). Cette stimulation peut être magnétique ou électrique (Wragg *et al.*, 1994). Néanmoins, la stimulation électrique présente certaines limites non négligeables. La Pdi_{tw} mesurée à la suite d'une stimulation électrique des nerfs phréniques est peu reproductible (Lavezziana *et al.*, 2019) et a un faible pouvoir diagnostique dans la détection de la dysfonction diaphragmatique (Mier *et al.*, 1989). A cela s'ajoute la difficulté de repérage du nerf phrénique, la douleur associée à la stimulation électrique en elle-même. La stimulation magnétique est alors préférée dans l'évaluation non-coopérante de la fonction du diaphragme.

L'utilisation de la stimulation magnétique des nerfs phréniques pour l'évaluation non-coopérante du diaphragme a été introduite par Similowski *et al.* (1989). Le principe de la stimulation magnétique est le suivant : un courant de forte intensité circule dans une bobine de fil métallique. Lorsque ce courant atteint une intensité donnée, l'énergie accumulée est déchargée sous la forme d'un champ magnétique pulsé qui se propage à travers les tissus biologiques. Lorsque le champ magnétique atteint les nerfs phréniques, ces derniers sont alors dépolarisés et une brève contraction du diaphragme (~300 ms) est induite. La stimulation magnétique peut être délivrée au niveau cervical (CMS, pour « *cervical magnetic stimulation* »). La CMS est réalisée à l'aide d'une bobine circulaire placée sur le processus épineux de la septième vertèbre cervicale (Figure 5) afin de stimuler les deux nerfs phréniques au niveau de leurs racines. La stimulation magnétique peut également être réalisée avec une approche antérieure. On parle alors de BAMPS (« *Bilateral anterior magnetic phrenic stimulation* », Mador *et al.*, 2002 ; Mills *et al.*, 1996). Dans ce cas, l'utilisation de deux stimulateurs magnétiques est nécessaire afin de stimuler les nerfs phréniques droit et gauche, en plaçant deux bobines magnétiques doubles (*i.e.* en forme de huit) au niveau des nerfs phréniques du cou. Cette méthode permet généralement d'atteindre plus facilement une stimulation supramaximale, c'est-à-dire à une intensité supérieure à celle provoquant une réponse maximale de Pdi_{tw} (Mills *et al.*, 1996). Les principaux avantages de la stimulation magnétique résident en son caractère indolore, non-iatrogène, permettant son application à une large population de patients. La mesure de la Pdi_{tw} suite à la stimulation magnétique des nerfs phréniques est aujourd'hui considérée comme la méthode de référence pour l'évaluation de la fonction du diaphragme.

Chez le sujet sain, la Pdi_{tw} mesurée à la suite d'une CMS est d'en moyenne 22 cmH₂O, avec une limite basse de normalité fixée à 19 cmH₂O (Spiesshoefer *et al.*, 2019a). Néanmoins, l'âge doit être pris en compte car le vieillissement est associé à une diminution de la Pdi_{tw} (Spiesshoefer *et al.*, 2019a).

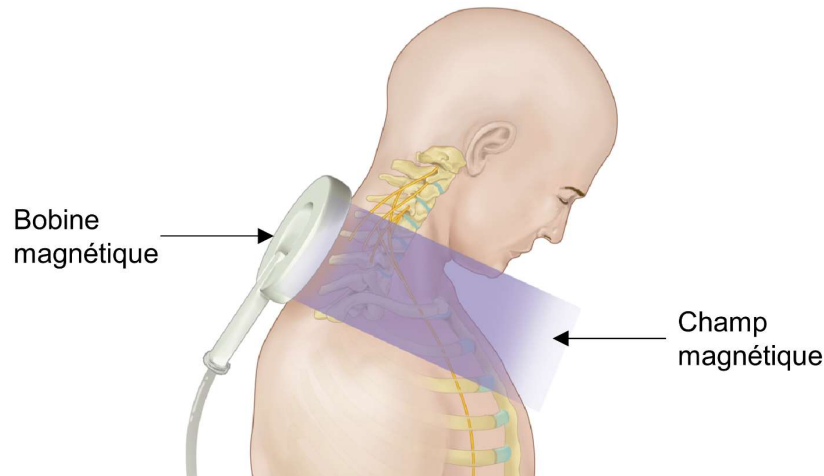


Figure 5. Procédure de stimulation magnétique cervicale des nerfs phréniques. Une bobine magnétique placée sur le processus épineux de la septième vertèbre cervicale permet de délivrer un champ magnétique stimulant les nerfs phréniques droit et gauche.

La stimulation magnétique des nerfs phrénique est particulièrement pertinente chez les populations ne pouvant réaliser des épreuves inspiratoires maximales. Par exemple, certaines maladies neurodégénératives telle que la sclérose latérale amyotrophique affectent les muscles faciaux et de la sphère oropharyngée. Ces atteintes empêchent ces patients de sceller correctement leur bouche autour d'un embout buccal afin d'éviter les fuites d'air, compliquant l'interprétation des mesures de MIP chez ces patients (Polkey *et al.*, 1995). Un patient inconscient ou sous ventilation mécanique n'est pas en mesure de réaliser une épreuve inspiratoire volontaire maximale. Le recours à la stimulation magnétique des nerfs phrénique s'avère dans ce cas également utile. Chez le patient ventilé, un seuil de Pdi_{tw} de 10 cmH₂O a été défini (Supinski *et al.*, 2013), en dessous duquel une dysfonction diaphragmatique est considérée comme avérée. Cette dysfonction est d'ailleurs associée à la durée totale de ventilation mécanique (Dres *et al.*, 2017) et au risque de décès (Supinski *et al.*, 2016). Il est également possible de combiner stimulation magnétique, mesure de la Pdi , et mesure de l'activité EMG du diaphragme. La mesure EMG du diaphragme au cours de la stimulation magnétique permet de mesurer la sommation synchrone des unités motrices recrutées par la stimulation (CMAP pour « *compound muscle action potential* »). Il existe une forte corrélation entre la Pdi_{tw} et le CMAP mesurés par EMG œsophagien ($r = 0.89$, Luo *et al.*, 1999). Néanmoins, puisque l'EMG œsophagien est tout aussi invasif que la mesure de Pdi , cette approche est peu utilisée. Enfin, l'activité EMG du diaphragme peut être utilisée afin d'évaluer

la vitesse de conduction nerveuse des nerfs phréniques. Le calcul de la vitesse de propagation des signaux du site de stimulation jusqu'aux électrodes EMG permet de diagnostiquer une atteinte des nerfs phréniques (Similowski *et al.*, 1997 ; Demoule *et al.*, 2011).

La Pdi est donc un marqueur clé de la fonction diaphragmatique, mais cette technique reste invasive, inconfortable, et complexe techniquement. L'utilisation de la Pdi en milieu clinique est donc relativement limitée. Certains groupes ont étudié l'utilisation de la pression buccale (Pmo, pour « *mouth pressure* ») comme substitut de la Pdi_{tw}. Des premiers travaux rapportent que la Pmo évoquée magnétiquement (Pmo_{tw}) était fortement corrélée à la Pdi_{tw} chez le sujet sain (Yan *et al.*, 1992) comme chez le patient présentant une faiblesse respiratoire (Hamnegard *et al.*, 1995) ou atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive (Similowski *et al.*, 1993). Néanmoins, des travaux complémentaires montrent que la relation entre Pdi_{tw} et Pmo_{tw} peut être significativement améliorée si un faible effort inspiratoire (~5 cmH₂O) est réalisé au moment de la stimulation (Windisch *et al.*, 2005 ; Kabitz *et al.*, 2007), ou encore si la pression est mesurée à l'aide d'un masque nasal et non pas à la bouche (Texeira *et al.*, 2007). Ces différentes techniques assurent un meilleur transfert de la pression générée par le diaphragme aux voies aériennes supérieures, mais nécessitent un effort qui ne peut parfois pas être réalisé par le patient (faiblesse oro-faciale, inconscience ou limitation de la coopération). Récemment, une étude de Spiesshoefer *et al.* (2019b) a permis d'évaluer dans quelles mesures les tests de spirométries, non-invasifs, permettaient de prédire la Pdi_{tw}. Dans ce travail, la Pdi_{tw} était significativement corrélée au débit d'air expiré lors d'une expiration forcée. Notons que malgré sa significativité, cette corrélation restait modérée ($r = 0.37$). Ce résultat est d'autant plus surprenant car l'air expiré dépend très fortement des muscles expiratoires et non pas inspiratoires. Cette étude a néanmoins démontré que les tests de spirométrie, bien que renseignant sur la fonction respiratoire globale, n'étaient que peu voire pas représentatifs de la production de pression du diaphragme. Ces résultats montrent que la mesure invasive de la Pdi_{tw} reste la méthode de référence d'évaluation de la fonction diaphragmatique. Pour pallier au manque de spécificité des tests de spirométrie, ainsi qu'à la complexité d'utilisation des ballonnets mesurant les pressions internes, chercheurs et cliniciens se sont alors tournés vers une nouvelle méthode permettant d'évaluer de manière spécifique et non-invasive l'effort du diaphragme : l'échographie.

Synthèse

Le diaphragme est le muscle principal de la respiration. Sa fonction principale est de générer une pression suffisamment importante afin d'assurer l'échange de gaz entre les poumons et l'air ambiant. Il effectue environ 70 % du travail inspiratoire au cours de chaque cycle ventilatoire, et ce quelques dizaines de milliers de fois par jour. Cela fait du diaphragme un muscle extrêmement résistant à la fatigue et indispensable au maintien des fonctions vitales de l'organisme. Les causes de la dysfonction diaphragmatique sont variées. La décharge du diaphragme par la ventilation mécanique est une cause fréquente de dysfonction. Quelle que soit la cause de l'admission en réanimation, près de deux tiers des patients ventilés mécaniquement présentent une dysfonction diaphragmatique lors de leur admission. Être en mesure de diagnostiquer et suivre au cours du temps l'évolution de la fonction du diaphragme est donc un enjeu majeur pour prévenir sa dysfonction et évaluer l'effet des interventions thérapeutiques. Les tests spirométriques sont simples à mettre en place et facilement accessibles. S'ils permettent d'évaluer la fonction du système respiratoire dans son ensemble, ces tests ne permettent pas d'évaluer spécifiquement la fonction du diaphragme. Le recours à la mesure des pressions œsophagienne et gastrique permet de mesurer la pression transdiaphragmatique (Pdi), dont les variations renseignent sur l'intensité de la contraction du diaphragme. Les variations de Pdi mesurées suite à une contraction non-volontaire induite magnétiquement constitue la méthode de référence pour l'évaluation non-coopérante de la fonction diaphragmatique. L'utilisation de sondes invasives pour la mesure de Pdi et leur complexité d'utilisation limite leur usage dans de contextes cliniques ou de recherche. Des méthodes d'évaluation non-invasives et spécifiques du diaphragme sont donc nécessaires.

3. L'ECHOGRAPHIE

3.1. BREF RAPPEL HISTORIQUE

L'imagerie par échographie telle que nous la connaissons aujourd'hui est issue d'une série de découvertes, dont l'origine remonte au XVIII^{ème} siècle. Le physiologiste Lazzaro Spallanzani (Figure 6) est considéré comme le pionnier de la recherche ultrasonore. En 1794, ce chercheur italien s'intéresse au déplacement des chauves-souris, ces dernières étant capables de se déplacer dans l'obscurité. Il découvre alors que cette espèce parvient à se repérer dans l'espace non pas par la vue, mais grâce à un système d'écholocalisation. Grâce à l'émission d'ondes ultrasonores (*i.e.* au-delà du champ auditif humain, soit supérieures à 20 kHz) puis à l'écoute de leurs échos, les chauves-souris sont capables de décrire l'espace qui les entoure afin de s'y déplacer, y compris en l'absence de lumière. Cette première découverte permis de comprendre que des ondes ultrasonores, plus communément appelées ultrasons, permettent de caractériser des objets dans un environnement donné.



Figure 6. Lazzaro Spallanzani (1729–1799), pionnier de la recherche ultrasonore.

Cette technique trouvera d'abord son utilité dans les domaines industriels, tels que la géolocalisation sous-marine. Les frères Pierre et Jacques Curie démontrent dans un premier temps que l'oscillation d'un courant électrique à travers un cristal tel que le quartz produit des ondes ultrasonores, dont la réflexion produit également un courant électrique mesurable : c'est le principe de piézo-électricité. Paul Langevin se servira de cette découverte pour mettre au point le sonar, encore aujourd'hui utilisé pour la géolocalisation sous-marine. Il faut attendre 1942 pour trouver la première trace d'une utilisation médicale de l'échographie. Karl Dussik, alors chercheur à l'Université de Vienne,

tente de détecter la présence de tumeurs cérébrales par transmissions d'ultrasons à travers le crâne (Dussik, 1942). C'est au début des années cinquante qu'un duo de chercheurs américains met au point ce qui est considéré aujourd'hui comme le premier échographe, permettant d'imager un milieu en deux dimensions (Wild & Reid, 1952). La seconde moitié du XX^{ème} siècle verra le développement conséquent de différentes techniques échographiques, telles que l'échographie Doppler (Satomura, 1957), trois dimensions (Baba *et al.*, 1984), de l'élastographie par ondes de cisaillement (Gennisson *et al.*, 2013), ainsi que le déploiement massif de l'échographie comme outil clinique.

3.2. PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT

L'imagerie par échographie en mode B (« Brillance ») repose sur l'interaction entre des ultrasons et les milieux qu'ils rencontrent. L'émission et l'écoute de ces ultrasons est aujourd'hui possible avec une même sonde échographique, dont les signaux peuvent être traités en temps réel. Lorsque des ultrasons se propagent et approchent d'une interface entre deux milieux, ils sont partiellement ou totalement réfléchis selon le principe de réflexion spéculaire (*i.e.* avec un angle de réflexion égal à l'angle d'incidence). La proportion d'onde transmise ou réfléchi est alors définie par l'impédance des milieux, c'est-à-dire leur résistance au passage de cette onde. Ainsi, plus la différence d'impédance entre deux milieux sera importante, plus la quantité d'ultrasons réfléchis sera grande. Cette réflexion des ultrasons entre deux milieux distincts permet de définir les limites anatomiques des différentes structures de l'organisme. Afin de connaître la profondeur à laquelle les ondes incidentes ont été réfléchies, les échographes utilisent un simple calcul de distance, tel que $d = v \cdot \frac{t}{2}$, où d correspond à la profondeur de réflexion et t le temps nécessaire pour atteindre ladite profondeur. Ici, le temps t est divisé par deux afin de prendre en compte le temps nécessaire au retour de l'écho vers la sonde. En échographie, la vitesse de propagation v des ultrasons dépend du milieu dans lequel ils se propagent. Ainsi, les ultrasons se propagent à $1481 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ dans l'eau à 20°C , $1550 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ dans le foie ou encore $1580 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ dans le muscle. Les échographes considèrent généralement une vitesse de propagation des ultrasons constante de $1540 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$. Les principaux avantages de l'échographie résident en son caractère non-invasif et sa simplicité d'utilisation permettant d'obtenir des informations en temps réel sur les structures observées. Le caractère non-irradiant de l'échographie est également un de ses atouts majeurs permettant d'élargir son utilisation à la quasi-totalité de la population.

La résolution spatiale d'une image échographique dépend de plusieurs paramètres. La résolution axiale, c'est à dire dans l'axe de propagation des ultrasons, dépend de la longueur d'onde des

ultrasons émis. Cette dernière est directement liée à la fréquence des ultrasons et à leur vitesse de propagation, de sorte que $\lambda = \frac{c}{F}$, où λ est la longueur d'onde en mètres, c la vitesse de propagation des ultrasons en m.s^{-1} et F leur fréquence de résonance en Hz. Ainsi, pour une vitesse de propagation des ultrasons de 1500 m.s^{-1} et une fréquence ultrasonore de 5 MHz, la longueur d'onde des ultrasons est de 0,3 mm. Cette valeur représente donc la résolution axiale de l'image. Ainsi, la résolution axiale est d'autant plus importante que la fréquence ultrasonore est grande. Cependant, à mesure que la fréquence ultrasonore augmente, la profondeur maximale d'imagerie diminue. En effet, l'atténuation des ultrasons est d'autant plus forte que la fréquence ultrasonore est élevée. Cette information permet de guider les chercheurs et cliniciens dans leur choix de sonde échographique en fonction de la zone à imager. Classiquement, les échographes utilisent des ultrasons ayant une fréquence de résonance comprise entre 1 et 20 MHz. Ainsi, les sondes échographiques à basses fréquences (1-6 MHz) sont privilégiées pour les examens de l'abdomen, tandis que les sondes hautes fréquences ($> 15 \text{ MHz}$) permettront l'étude des tissus et organes superficiels tels que la peau ou les yeux. Les sondes les plus appropriées pour l'imagerie du diaphragme sont décrites dans les sections ci-dessous.

La résolution latérale dépend de la largeur du faisceau ultrasonore. Les sondes échographiques actuelles sont composées de 64 à 512 piezo-éléments, permettant d'émettre et de recevoir des ultrasons. Néanmoins, afin de créer une image échographique, il est rare que l'ensemble des éléments soit utilisé de manière synchrone. En effet, afin d'augmenter la résolution latérale des images, les sondes

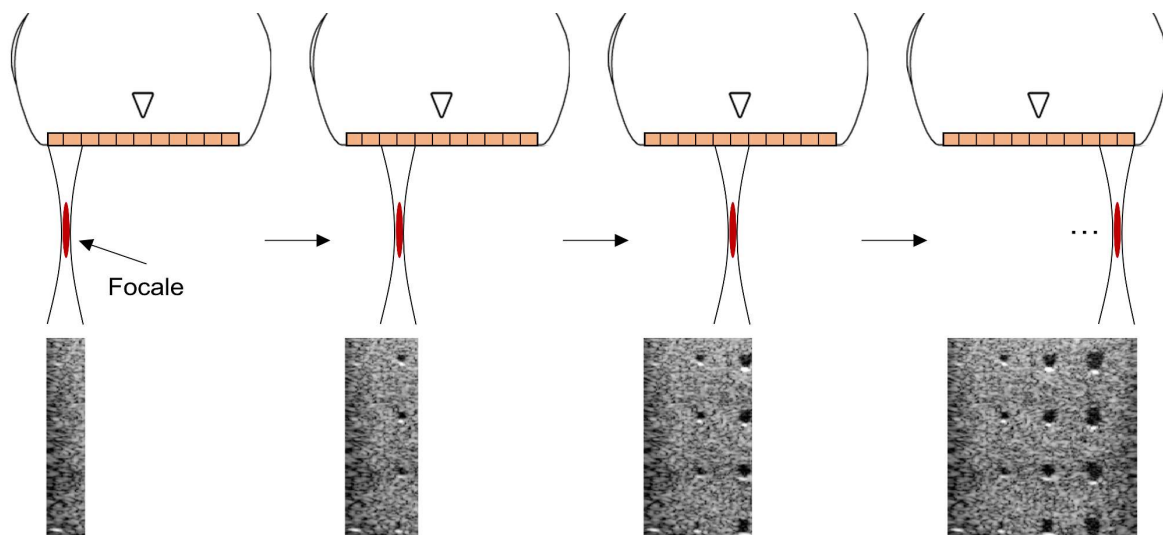


Figure 7. Principe de fonctionnement de l'échographie conventionnelle. Un nombre restreint de piezo-éléments est utilisé afin de focaliser les ultrasons à la profondeur définie comme la focale. Ce processus est répété avec l'ensemble des piezo-éléments afin de reconstruire une image complète.

échographiques utilisent un nombre restreint de piezo-éléments afin de limiter la largeur du faisceau ultrasonore. Un nombre restreint de piezo-éléments va donc en premier lieu émettre et recevoir des ultrasons à une profondeur choisie par l'expérimentateur, définie comme la focale. Ce procédé sera ensuite répété par les piezo-éléments adjacents, jusqu'à ce que tous les éléments aient été utilisés pour imager le milieu afin de reconstruire une image complète (Figure 7). Ce processus permet de focaliser les ultrasons à une profondeur voulue et donc d'augmenter la résolution latérale à cette dite profondeur.

3.3. L'ECHOGRAPHIE DU DIAPHRAGME

La première utilisation de l'échographie pour imager le diaphragme date de la fin des années 1960 (Cohen, 1969). Deux principales approches ont ensuite été utilisées afin d'imager le diaphragme : l'approche intercostale et l'approche sous-costale. Il est intéressant de noter que l'immense majorité des travaux sur l'échographie diaphragmatique se sont concentrés sur l'hémidiaphragme droit. Ce dernier bénéficie en effet d'une fenêtre acoustique qu'est le foie, facilitant sa différenciation des autres organes. L'hémidiaphragme gauche est en revanche légèrement plus profond que le droit, et sa proximité avec la rate complique sa visualisation. Au cours des prochains chapitres, nous décrirons les deux approches échographiques classiquement utilisées et nous établirons l'état de connaissance des associations éventuelles entre les indices échographiques et la fonction du diaphragme.

3.3.1. L'APPROCHE INTERCOSTALE

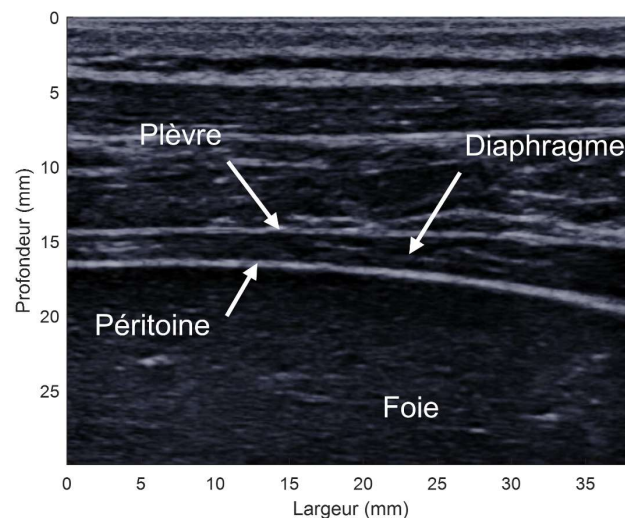


Figure 8. Image en mode B du diaphragme lors d'une approche ultrasonore intercostale. La couche musculaire du diaphragme se distingue entre les deux membranes échogènes que sont la plèvre et le péritoine.

L'échographie en mode B peut être utilisée pour observer la zone d'apposition du diaphragme, constituant la portion verticale du diaphragme en contact avec le grill costal. En positionnant la sonde échographique entre le 8^{ème} et 10^{ème} espace intercostal, entre les lignes axillaires médiane et antérieure, le diaphragme se présente alors comme une structure composée de trois couches superficielle au foie (Figure 8). La couche musculaire du diaphragme, peu échogène, est entourée de deux membranes très échogènes correspondant à la plèvre et au péritoine (Tuinman *et al.*, 2020). Chez une grande majorité des sujets, un feuillet échogène « flottant » peut aussi être observé entre ces deux membranes, validant le bon alignement de la sonde avec les fibres musculaires du diaphragme. Le diaphragme se situant à environ 18,5 mm de profondeur (Shahgholi *et al.*, 2014), l'utilisation d'une sonde linéaire avec une fréquence ultrasonore comprise entre 6 et 15 MHz permet de visualiser le diaphragme avec une très bonne résolution spatiale. Cette approche intercostale permet, entre autre, de visualiser l'épaisseur du diaphragme (Sarwal *et al.*, 2013), défini comme la distance entre la plèvre et le péritoine. Wait *et al.* (1989) ont par ailleurs montré que l'épaisseur du diaphragme mesurée par ultrasons était corrélée à la mesure directe de l'épaisseur du diaphragme de cadavres. Depuis, des valeurs normales d'épaisseur du diaphragme ont été rapportées, avec une épaisseur moyenne comprise entre 2,2 et 2,8 mm chez le sujet sain (Wait *et al.*, 1989). D'autres travaux rapportent qu'une épaisseur télé-expiratoire inférieure à 2 mm pouvait être signe d'une atrophie du diaphragme (Chavhan *et al.*, 2010 ; McCool & Tzelepis, 2012).

L'échographie en mode B est régulièrement associée à l'échographie temps-mouvement, communément appelée mode M. Cette méthode d'imagerie permet d'observer le comportement au cours du temps d'une ligne d'ultrasons choisie par l'expérimentateur, générant progressivement une

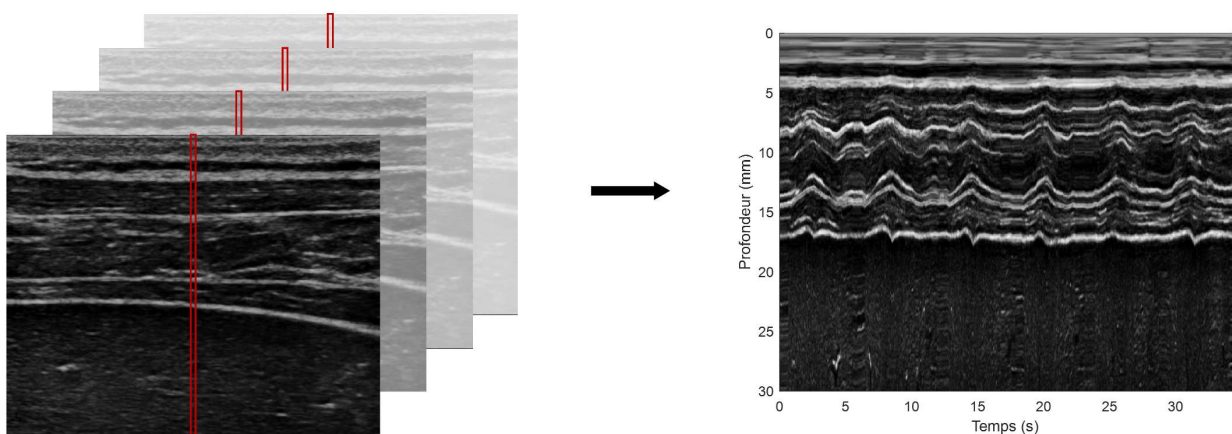


Figure 9. Génération d'une image temps-mouvement (mode M) à partir des images obtenues par échographie en mode B. En sélectionnant une colonne de pixel donnée sur chacune des images échographiques, il est possible d'observer le comportement au cours du temps d'une ligne d'ultrasons. Ici à gauche, la colonne centrale de pixel est extraite de chaque image échographique afin de créer une image en mode M du diaphragme (à droite) au cours de la ventilation spontanée chez un sujet sain.

image en deux dimensions avec le temps en abscisse et la profondeur de l'image en ordonnée. La figure 9 représente comment une image en mode M est constituée dans le cas d'une approche intercostale du diaphragme. De cette image en mode M peuvent être analysés les changements d'épaisseur du diaphragme. La fraction d'épaississement (ou *thickening fraction*, TFdi) est un indice échographique largement utilisé (Cappellini *et al.*, 2020 ; Dres *et al.*, 2018 ; Dubé *et al.*, 2017 ; Medrinal *et al.*, 2020). Le TFdi est obtenu en divisant la différence entre l'épaisseur télé-inspiratoire et télé-expiratoire par l'épaisseur télé-expiratoire. Comme nous le verrons dans les parties suivantes, le TFdi a largement été étudié dans le domaine clinique, et en particulier chez le patient sous ventilation mécanique.

3.3.2. L'APPROCHE SOUS-COSTALE

Comme expliqué auparavant, le diaphragme définit un mouvement selon un axe craniocaudal lorsqu'il se contracte. Ce déplacement peut être observé par échographie grâce à une approche sous-costale, permettant de suivre le mouvement du dôme du diaphragme. En positionnant la sonde sous le bord costal droit, au niveau de la ligne médio-claviculaire, le diaphragme est défini par une ligne hyperéchogène surplombée par le foie. Par cette approche, le diaphragme se situe à une profondeur relativement importante (*i.e.* de 10 à 15 cm chez des sujets sains), nécessitant l'utilisation d'une sonde abdominale, avec une fréquence ultrasonore comprise entre 1 et 3 MHz. Là encore, une image en mode M peut être reconstruite, à partir de laquelle l'excursion du diaphragme peut être mesurée (Figure 10).

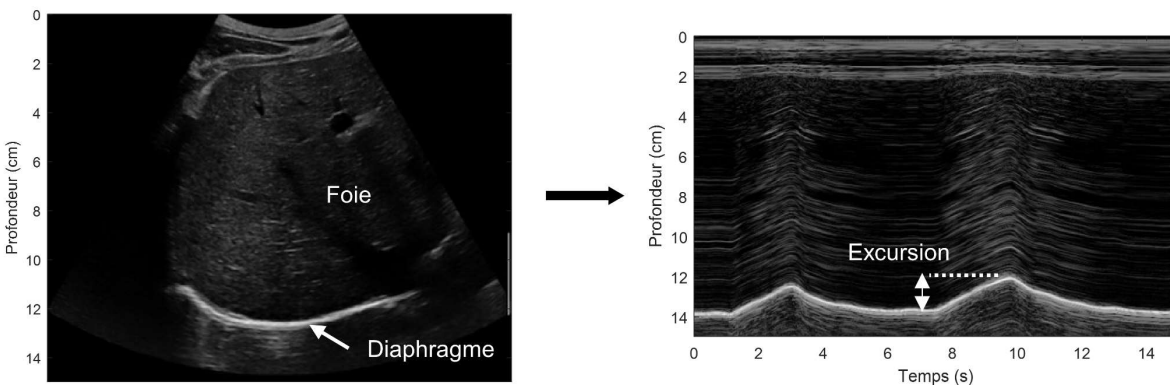


Figure 10. Image B-Mode (à gauche) et M-Mode (à droite) de l'hémidiaphragme droit lors d'une approche sous-costale. Le diaphragme se distingue sous le foie par son échogénéité. En choisissant une ligne échographique perpendiculaire au diaphragme, il est possible de mesurer l'excursion diaphragmatique, définie comme la course du dôme du diaphragme durant l'inspiration.

4. L'ECHOGRAPHIE COMME TECHNIQUE D'ÉVALUATION DE LA FONCTION DIAPHRAGMATIQUE

Au cours des deux dernières décennies, la disponibilité croissante des échographes a permis à de nombreuses études d'investiguer le lien entre les paramètres échographiques et la fonction du diaphragme. Comme mentionné ci-dessus, trois principaux paramètres sont classiquement étudiés : l'épaisseur du diaphragme, sa fraction d'épaississement et son excursion.

4.1. ÉPAISSEUR DU DIAPHRAGME

L'épaisseur du diaphragme (T_{di} , pour « *diaphragm thickness* ») est classiquement mesurée à la CRF, c'est-à-dire à la suite d'une expiration normale. Wait *et al.* (1989) ont d'abord montré, sur un échantillon de 10 cadavres, que le T_{di} mesuré par échographie était fortement corrélé au T_{di} mesuré manuellement ($r = 0,93$). Chez le sujet sain, des études ont montré que la mesure de T_{di} est hautement reproductible (Baldwin *et al.*, 2011), avec des coefficients de corrélation intraclass (ICC) de 0.99. D'autres auteurs rapportent cependant une variabilité intra- et inter-opérateur importante (Goligher *et al.*, 2015), avec des variations pouvant atteindre 80 % entre deux mesures répétées. Les reproductibilités intra- et inter-opérateurs peuvent malgré tout être sensiblement améliorées si le positionnement de la sonde est marqué sur la peau du patient (Goligher *et al.*, 2015). Néanmoins, un consensus n'a pas encore été trouvé concernant les valeurs normales de T_{di} , certains auteurs rapportant des limites de normalité de 1,5 mm (Boon *et al.*, 2013), là où d'autres auteurs fixent cette limite à 2,0 mm (Chavhan *et al.*, 2010). Ces différences pourraient s'expliquer par la sensibilité de T_{di} aux changements de volume pulmonaire (Wait *et al.*, 1989 ; Jansen *et al.*, 2021), de posture (Hellyer *et al.*, 2017) ou encore de composition corporelle (Dusfrene *et al.*, 2009).

McCool *et al.* (1997) ont montré que T_{di} est fortement corrélée à la MIP et la $P_{di_{max}}$ chez le sujet sain. La technique utilisée par ces auteurs afin de mesurer la $P_{di_{max}}$ peut néanmoins être discutée. Il était en effet demandé aux participants de réaliser une inspiration maximale contre une valve unidirectionnelle, tout en contractant les abdominaux (McCool *et al.*, 1997). Cette dernière instruction a pour effet d'augmenter la P_{ga} , et donc la P_{di} , sans pour autant traduire une augmentation de l'effort produit par le diaphragme. Chez des patients présentant une dysfonction diaphragmatique, une étude rapporte que les changements au cours du temps de la capacité vitale étaient liés au changement de T_{di} (Summerhill *et al.*, 2008). Néanmoins, la capacité vitale dépend de l'ensemble des muscles respiratoires et est peu spécifique de la fonction du diaphragme. Chez le patient sous ventilation mécanique, ce

paramètre ne semble pas permettre de prédire l'issue du sevrage de la ventilation mécanique (DiNino *et al.*, 2014 ; Dubé *et al.*, 2017).

4.2. FRACTION D'ÉPAISSISSEMENT DU DIAPHRAGME

La fraction d'épaississement du diaphragme (TFdi) est l'indice échographique ayant fait l'objet du plus grand nombre de recherches, notamment chez le patient sous ventilation mécanique. Le TFdi est calculé en prenant en compte l'épaisseur du diaphragme à la fin de l'expiration ($Tdi_{f,e}$) et à la fin de l'inspiration ($Tdi_{f,i}$). Ces deux mesures d'épaisseur diaphragmatique sont classiquement effectuées sur une image M-Mode du diaphragme (Figure 11). Les premiers travaux en lien avec le TFdi sont attribués à Wait *et al.* (1989). Ces auteurs ont montré que le TFdi était linéairement corrélé au volume pulmonaire, bien que la pente de ces relations différait grandement d'un sujet à un autre. Ueki *et al.* (1995) ont ensuite rapporté une large corrélation entre le TFdi (mesuré entre la CRF et la capacité pulmonaire totale) et la MIP ($r = 0,82$). La MIP est néanmoins représentative de l'ensemble des muscles inspiratoires et non pas spécifiquement du diaphragme. Malgré le large corpus de recherche sur le TFdi, sa relation avec la fonction du diaphragme n'est pas si évidente. Très peu d'études ont étudié la relation qu'il pouvait y avoir entre la Pdi et le TFdi. Goligher *et al.* (2015) ont mis en relation le ΔPdi et le TFdi chez 5 sujets sains respirant contre une charge inspiratoire de 0 à 100 % de la capacité inspiratoire. Ils rapportent alors une corrélation significative ($r = 0,53$; $p < 0,01$) entre les deux paramètres (Figure 12). Néanmoins, de larges variations de TFdi sont observées pour une même valeur de ΔPdi . Toujours chez le sujet sain, Oppersma *et al.* (2017) n'ont quant à eux pas trouvé d'augmentation du TFdi au cours de l'inspiration contre une charge inspiratoire croissante. La capacité de TFdi à quantifier les variations de

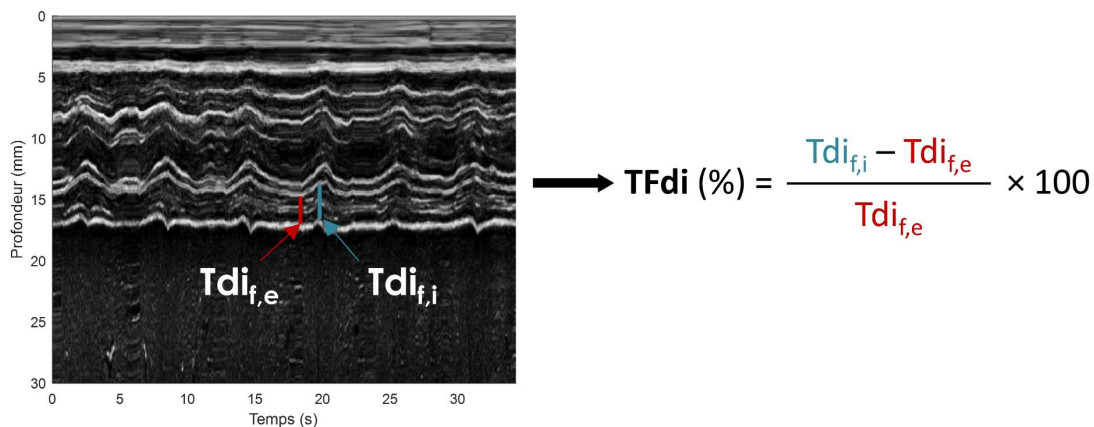


Figure 11. Calcul de la fraction d'épaississement du diaphragme (TFdi). TFdi est dépendant de l'épaisseur télé-expiratoire ($Tdi_{f,e}$) et télé-inspiratoire ($Tdi_{f,i}$) du diaphragme.

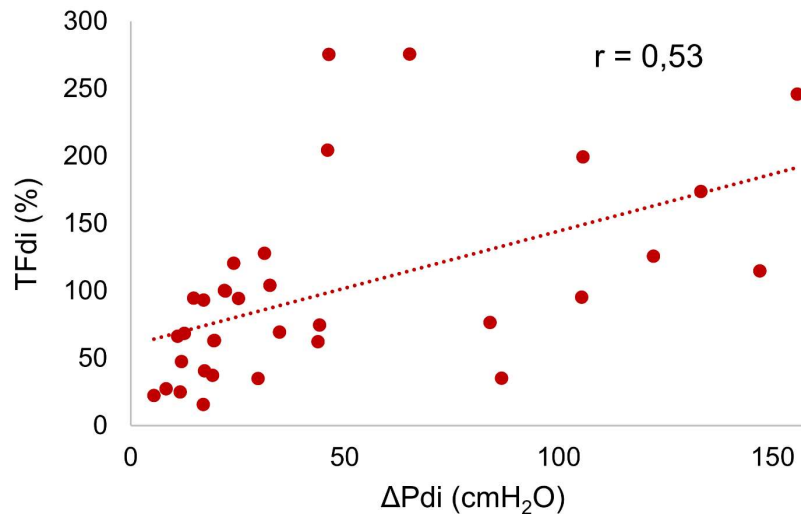


Figure 12. Relation entre la fraction d'épaississement du diaphragme (TFdi) et les changements de pression transdiaphragmatique (ΔPdi) chez le sujet sain. Reproduit avec permission de Goligher *et al.* (2015) – *Intensive Care Medicine*, Springer

Pdi n'est donc pas clairement établie et nécessite des analyses complémentaires. Une piste de recherche réside en l'analyse de la relation intra-sujet entre le TFdi et la fonction du diaphragme. En effet, les études présentées ici ont évalué la relation « globale » entre ΔPdi et TFdi. En d'autres termes, il est tout à fait probable que les différences de TFdi pour une valeur de ΔPdi soient liées à des différences interindividuelles, et qu'une analyse regroupant les données de tous les participants ne soit pas représentative de la relation intra-individuelle entre le TFdi et ΔPdi . Aussi, puisque le TFdi dépend de deux mesures d'épaisseur du diaphragme, la variabilité liée à ces deux mesures augmente d'autant plus celle de TFdi. Goligher *et al.* (2015) montrent que la reproductibilité de la mesure de TFdi peut varier jusqu'à 27 %. Cependant, le marquage sur la peau de l'emplacement de la sonde échographique permet de limiter la variabilité du TFdi à 16% (Goligher *et al.*, 2015). L'influence du volume musculaire sur l'épaisseur du diaphragme ne doit également pas être négligée. L'augmentation du volume pulmonaire induit un épaississement du diaphragme (Jansen *et al.*, 2021), indépendamment de la production générée par sa contraction.

Chez le patient ventilé, certains auteurs rapportent des relations significatives entre le PTPdi et TFdi (Umbrello *et al.*, 2015 ; Vivier *et al.*, 2012) et entre le produit-temps pression œsophagien et TFdi (Umbrello *et al.*, 2020). Ici encore, de larges variations de TFdi ont été relevées pour une même valeur de PTPdi. Étonnamment, aucune étude ne rapporte de lien entre ΔPdi et TFdi chez cette population. Ce constat est d'autant plus surprenant que le TFdi est et a été énormément utilisé afin de prédire l'issue du sevrage de la ventilation mécanique. DiNino *et al.* (2014) rapportent par exemple qu'un TFdi

supérieur à 30 % au cours d'une épreuve de ventilation spontanée prédit le succès du sevrage de la ventilation mécanique. D'autres auteurs prédisent le succès du sevrage avec des valeurs de TFdi supérieurs à 36 % (Ferrari *et al.*, 2014), là où d'autres préconisent d'utiliser un seuil de TFdi à 25 % (Samanta *et al.*, 2017). Toujours chez le patient ventilé, Dubé *et al.* (2017) ont réalisé une étude permettant de comparer le TFdi au cours de la ventilation courante à la pression trachéale mesurée suite à la stimulation magnétique des nerfs phréniques. Ces deux paramètres étaient fortement associés ($\rho = 0,87$; ρ , coefficient de corrélation de Spearman). Ce travail permit également de définir un seuil de TFdi de 29 %, en dessous duquel une dysfonction diaphragmatique pouvait être avérée (Dubé *et al.*, 2017). D'autres travaux plus anciens (Gottesman & McCool, 1997) rapportent quant à eux qu'un TFdi (mesuré entre la CRF et la capacité pulmonaire totale) inférieur à 20 % permet de définir la présence d'une dysfonction diaphragmatique. L'ensemble de ces travaux révèle que la capacité du TFdi à rendre compte de l'effort du diaphragme reste mal comprise, limitant son utilisation pour la recherche et dans le domaine clinique.

4.3. EXCURSION DU DIAPHRAGME

L'excursion diaphragmatique a été nettement moins étudiée que le TFdi. Il semble que l'excursion du diaphragme soit un bon indicateur du volume courant (*i.e.* volume d'air inhalé lors d'une inspiration ; Kim *et al.*, 2010). Il est possible de mesurer le déplacement du diaphragme au cours d'une épreuve de SNIP. Fayssoil *et al.* (2019) ont montré que l'excursion du diaphragme mesurée au cours d'un SNIP était significativement associée à la pression générée. Chez le patient ventilé mécaniquement, une excursion inférieure à 10 mm semble prédire l'échec du sevrage de la ventilation mécanique (Kim *et al.*, 2011). Bien qu'hautelement reproductible (Boussuges *et al.*, 2009), le lien entre Pdi et excursion diaphragmatique est peu voire non-établi.

4.4. AUTRES TECHNIQUES D'IMAGERIE DU DIAPHRAGME

Si l'échographie est la technique d'imagerie la plus utilisée pour imager le diaphragme, d'autres modalités d'imagerie le permettent également. Par exemple, la radiographie pulmonaire permet d'évaluer la position des deux hémidiaphragmes (Suwatanapongched *et al.*, 2003). En revanche, cette technique ne permet pas de caractériser de manière fine la dysfonction du diaphragme (Chetta *et al.*, 2005). La tomодensitométrie permet elle aussi d'observer la position du diaphragme (Gaeta *et al.*, 2013), ainsi que son épaisseur (Lee *et al.*, 2016) et son volume (Jung *et al.*, 2014). Des données similaires peuvent être extraites par imagerie par résonance magnétique (Gauthier *et al.*, 1994 ; Gierada *et al.*,

1995 ; Gaeta *et al.*, 2013 ; Jansen *et al.*, 2021). Ces techniques permettent uniquement de mesurer les propriétés structurelles du diaphragme à un instant t et ne permettant pas d'imager le mouvement du diaphragme au cours de la ventilation (Laghi *et al.*, 2021).

La fluoroscopie est une technique permettant d'observer les organes en mouvement grâce à l'imagerie d'un agent de marquage se fixant sur ces mêmes organes. Appliquée au diaphragme, elle permet d'observer son déplacement au cours d'une inspiration maximale (Alexander, 1966), sans pour autant permettre d'évaluer la fonction diaphragmatique (Davis *et al.*, 1976). L'imagerie par résonance magnétique dynamique est une autre méthode permettant de mesurer l'excursion du diaphragme (Takazakura *et al.*, 2004 ; Le Pimpec-Barthes *et al.*, 2019), son épaisseur (Jansen *et al.*, 2021) ou encore la coordination entre le diaphragme et les muscles stabilisateurs de la colonne vertébrale (Kolar *et al.*, 2010).

Différents facteurs limitent cependant l'utilisation généralisée de ces modalités d'imagerie. Fluoroscopie, radiographie et tomodensitométrie sont synonymes d'expositions des patients aux radiations. L'imagerie par résonance magnétique ne peut quant à elle pas être utilisée chez les personnes possédant un implant métallique ou un pacemaker. Aussi, ces modalités d'imagerie nécessitent des équipements lourds, peu accessibles et onéreux. Plus important encore, aucun travail n'a montré l'utilité de ces techniques dans la détection d'une dysfonction diaphragmatique (Laghi *et al.*, 2021). Pour ces raisons, l'imagerie par échographie a aujourd'hui une place prépondérante dans l'évaluation par imagerie de la fonction diaphragmatique.

4.5. LES LIMITES DE L'ECHOGRAPHIE CONVENTIONNELLE

L'échographie conventionnelle permet d'étudier le comportement du diaphragme au cours de divers efforts inspiratoires. En revanche, sa résolution temporelle de l'ordre de 50 Hz s'avère largement insuffisante pour le filmer en réponse à une contraction évoquée. Pour rappel, la méthode de référence d'évaluation de la fonction du diaphragme consiste à mesurer la $P_{di_{tw}}$ en réponse à une stimulation magnétique des nerfs phréniques (Similowski *et al.*, 1989). Cette stimulation induit une contraction très brève, de l'ordre de 300 ms, impossible à observer par échographie conventionnelle. Le recours à de nouvelles techniques ultrasonores permettant d'augmenter la fréquence d'imagerie, telle que l'échographie ultrarapide, est donc nécessaire. Aussi, si l'échographie permet de différencier visuellement les structures anatomiques, elle se révèle peu efficace pour identifier les changements de propriété mécanique des tissus. Par exemple, la fibrose hépatique est associée à une augmentation de

la rigidité du foie (Masuzaki *et al.*, 2020), sans pour autant affecter l'aspect visuel de ce dernier. Cette limite a été appréhendée et constitue aujourd'hui le champ de recherche de l'élastographie.

Synthèse

L'échographie est une méthode d'imagerie largement répandue et relativement simple à utiliser. Sa résolution spatiale et temporelle permet d'observer le comportement du diaphragme pendant la ventilation et au cours de manœuvres volontaires. Pour l'évaluation du diaphragme, les principaux indices échographiques mesurés sont l'épaisseur du diaphragme, la fraction d'épaississement (TFdi) et l'excursion. L'épaisseur du diaphragme semble être corrélée à la pression inspiratoire maximale, bien que celle-ci soit dépendante de l'ensemble de muscles inspiratoires et non pas spécifiquement du diaphragme. L'excursion du diaphragme, mesurée via une approche sous-costale, rend principalement compte des volumes d'air inspirés. Néanmoins, la relation entre l'excursion du diaphragme et sa fonction (*i.e.* sa capacité à générer une pression) a été peu explorée. Le TFdi a fait l'objet d'un grand nombre de recherche. Des seuils ont été établis pour le diagnostic de la dysfonction du diaphragme ou la prédiction de l'issue du sevrage de la ventilation mécanique. Peu d'études ont établi un lien précis entre le TFdi et la production de pression du diaphragme. Chez le sujet sain comme chez le patient ventilé, la relation entre le TFdi et la Pdi n'a été que succinctement évaluée, avec des résultats discordants pouvant être partiellement attribués à la variabilité intra- et inter-opérateurs de la mesure de TFdi.

Aussi utile et simple d'utilisation que soit l'échographie, elle présente néanmoins certaines limites. Sa cadence d'imagerie (~50 Hz) ne permet pas d'observer le comportement du diaphragme au cours d'une contraction stimulée magnétiquement. De même, une modification des propriétés mécaniques du diaphragme n'est pas mesurable par échographie conventionnelle. L'évaluation de la fonction diaphragmatique par échographie nécessite donc le recours à de nouvelles méthodes d'imagerie.

5. L'ÉLASTOGRAPHIE ULTRASONORE

La manière la plus intuitive et la plus abordable d'étudier les propriétés mécaniques d'un tissu biologique est la palpation manuelle de ce dernier. Les découvertes archéologiques révéleront d'ailleurs que cette pratique était déjà utilisée en Egypte il y a de cela 4000 ans pour caractériser les lésions de la moelle épinière (Hughes, 1988). Cette technique ne fournit en revanche qu'une information subjective de la rigidité des tissus, dépendante de l'opérateur, et reste strictement limitée aux tissus superficiels. De ces constats est née la volonté d'objectiver et de quantifier la rigidité des tissus biologiques. Le développement de l'élastographie a débuté à la fin du XX^{ème} siècle. L'élastographie ultrasonore doit être distinguée de l'élastographie par résonance magnétique nucléaire ou par imagerie optique. L'ensemble des notions présentées dans la suite de ce manuscrit se concentrent sur l'élastographie ultrasonore.

L'élastographie consiste à imager la déformation d'un tissu, induite de manière mécanique ou acoustique, afin d'en déterminer ses propriétés mécaniques. Le module d'Young (E) est l'indice de rigidité des tissus le plus souvent étudié. Les techniques d'élastographie peuvent être différenciées en deux principales catégories : l'élastographie quasi-statique et l'élastographie dynamique. La première n'a que peu d'applications pratiques, car elle ne propose qu'une estimation qualitative de la rigidité des tissus les uns par rapport aux autres. Cette technique permet simplement de mesurer la déformation relative des tissus en réponse à une contrainte statique appliquée sur les tissus (Ophir *et al.*, 1991). Puisque la contrainte appliquée sur le milieu n'est pas connue, le module d'Young ne peut être calculé (Gennisson *et al.*, 2013).

L'élastographie dynamique repose sur l'étude du comportement d'ondes de cisaillement au sein des tissus. Dès les années 1970, le lien entre la vitesse de propagation d'ondes mécaniques au sein d'un muscle et la tension développée par ce dernier est révélée (Truong, 1974). Lors d'une étude *ex vivo* sur un spécimen de *sartorius* de grenouille, Truong démontre que la vitesse de propagation d'ondes mécaniques, générées par un vibreur externe, augmente avec la tension développée par le muscle. Par la suite, Krouskop *et al.* (1987) réalisent les premiers travaux sur l'élastographie dynamiques. Un vibreur mécanique était alors utilisé afin de générer des ondes de cisaillement se propageant dans la cuisse, dont les déplacements ont pu être observés par effet Doppler. Les auteurs ont ensuite pu déterminer l'élasticité des tissus à partir des déplacements induits par les ondes de cisaillements. Ces dernières peuvent être générées grâce à une perturbation mécanique oscillatoire (Krouskop *et al.*, 1987 ; Parker *et al.*, 1990) ou bien grâce à la force de radiation acoustique (Nightingale *et al.*, 2011). L'intérêt de ces ondes de cisaillement repose sur le lien direct entre leur vitesse de propagation et le module de

cisaillement μ des tissus dans lequel elles se propagent, tel que : $\mu = \rho V_s^2$, où ρ est la densité du milieu (1000 kg.m⁻³ pour les tissus biologiques) et V_s la vitesse des ondes de cisaillement. Dans les tissus biologiques isotropes, le module d'Young E peut être approximée tel que : $E = 3\mu$. De par la présence des fibres musculaires, les muscles squelettiques sont des tissus transverses isotropes, (Genisson *et al.*, 2010 ; Royer *et al.*, 2011), auxquels cette dernière équation ne peut s'appliquer. De ce fait, les travaux présentés dans ce manuscrit ne feront mention que de module de cisaillement, directement associé aux ondes de cisaillement. Il convient néanmoins de noter que le module de cisaillement et le module d'Young mesurés le long des fibres musculaires sont fortement corrélés ($R^2 = 0,916-0,988$, Eby *et al.*, 2013). La mesure du module de cisaillement des muscles renseigne alors fidèlement sur la rigidité musculaire. La mesure de la vitesse des ondes de cisaillement permet donc de quantifier la rigidité des tissus biologiques. Les principes de fonctionnement de l'élastographie par ondes de cisaillement ainsi que son intérêt pour étudier les propriétés des muscles et plus particulièrement du diaphragme sont décrits dans les sections suivantes.

5.1. DEVELOPPEMENT DE L'ELASTOGRAPHIE IMPULSIONNELLE

Plusieurs innovations majeures ont permis d'aboutir aux techniques d'élastographie actuelles. Catheline *et al.* (1999) ont d'abord mis au point une sonde d'élastographie en une dimension (1D), permettant d'estimer la rigidité des tissus à diverses profondeurs (typiquement entre 20 et 60 mm). Un piston circulaire était utilisé afin de générer des ondes de cisaillement dont le déplacement était imagé par une sonde ultrasonore placée en vis-à-vis du piston. La particularité de cette sonde était sa capacité à imager à très haute fréquence (> 1 kHz) la propagation des ondes de cisaillement. Cette technique est encore aujourd'hui largement utilisée comme outil clinique et commercialisée sous le nom de FibroScan®. Cet outil est aujourd'hui largement utilisé pour l'évaluation de la fibrose du foie (Sandrin *et al.*, 2003 ; Castera *et al.*, 2005). L'élastographie impulsionnelle 1D a ensuite été étendue au 2D par Sandrin *et al.* (2002). Un vibreur incorporé dans une sonde échographique permettait de générer un front d'ondes de cisaillements, dont la propagation était imagée par échographie ultrarapide. La lourdeur de l'équipement nécessaire et sa complexité d'utilisation ont néanmoins limité l'utilisation en pratique de l'élastographie impulsionnelle en 2D (Bercoff *et al.*, 2003). L'année suivante, la même équipe de chercheurs de l'institut Langevin met au point la technique élastographique que nous utiliserons dans ce manuscrit : la méthode de « *Supersonic Shear Imaging* » (SSI, Bercoff *et al.*, 2004).

5.2. SUPERSONIC SHEAR IMAGING

Cette méthode repose sur la combinaison de deux techniques échographiques distinctes : la force de radiation acoustique et l'imagerie ultrasonore ultrarapide. La force de radiation acoustique consiste à focaliser dans les tissus un faisceau ultrasonore, aussi appelé « *push* », durant quelques centaines de microsecondes. Cette étape est répétée à plusieurs profondeurs à une vitesse supersonique afin de produire un cône de Mach, dans lequel la source se propage plus vite que l'onde de cisaillement

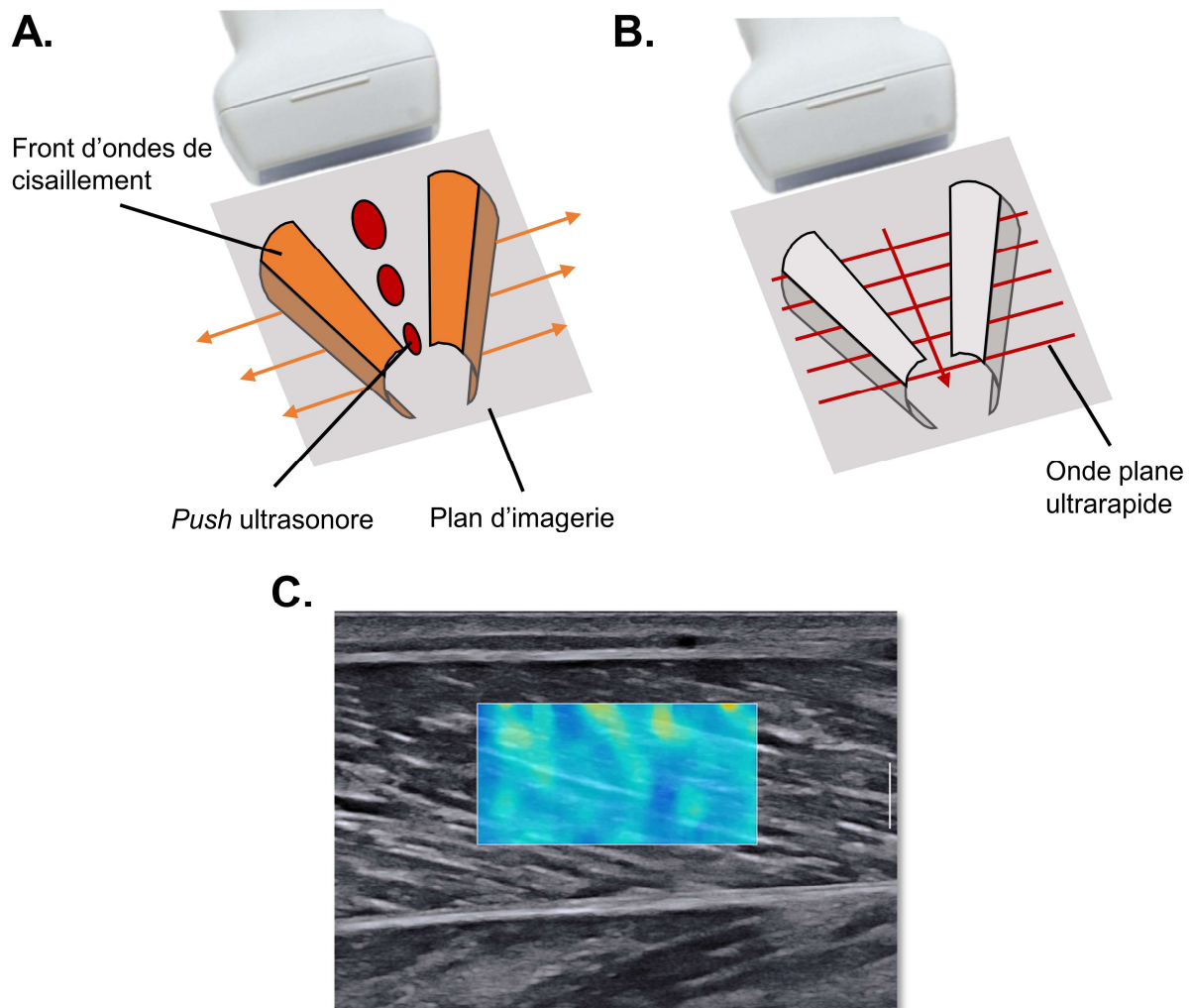


Figure 13. Principe de fonctionnement de l'élastographie par ondes de cisaillement. **A.** Un cône de Mach est d'abord généré en focalisant un faisceau ultrasonore (« Push ») à différentes profondeurs, permettant de créer un front d'ondes de cisaillement. **B.** Des ondes planes ultrarapides permettent ensuite de suivre la propagation des ondes de cisaillement le long du plan d'imagerie. **C.** La vitesse de déplacement des ondes de cisaillement est convertie en module d'Young afin de construire une carte de rigidité des tissus (élastogramme)

générée. Ce cône de Mach génère alors un front d'ondes de cisaillement se propageant perpendiculairement à l'axe ultrasonore (Figure 13.A). Contrairement à une perturbation mécanique, la force de radiation acoustique permet de générer des ondes de cisaillement dans les tissus profonds, en seulement quelques centaines de microsecondes. Si les ondes de cisaillement se propagent relativement lentement (*i.e.* de 2 à 10 m.s⁻¹ environ), leur vitesse empêche malgré tout l'utilisation de l'échographie conventionnelle pour suivre leur propagation. L'échographie ultrarapide trouve ici tout son intérêt car sa cadence d'imagerie, pouvant atteindre 20 kHz, permet de suivre le front d'onde tout au long de sa propagation. Les ondes de cisaillement sont donc suivies grâce à une séquence ultrarapide le long du plan d'imagerie (Figure 13.B). Les signaux échographiques enregistrés sont ensuite intercorrélés dans l'axe ultrasonore afin de construire la carte des déplacements induits par les ondes de cisaillement. Leur vitesse est alors calculée grâce à un algorithme de temps de vol appliqué sur le film de déplacements et convertie par la suite en valeur de module d'Young afin de créer une carte de rigidité des tissus (aussi appelé élastogramme, Figure 13.C) (Bercoff *et al.*, 2004). La force de radiation acoustique couplée avec l'imagerie ultrasonore ultrarapide permet d'obtenir une carte de rigidité des tissus plusieurs fois par seconde.

D'autres méthodes d'élastographie sont disponibles. L'élastographie par cohérence optique permet de caractériser les propriétés mécaniques des tissus avec une très haute résolution spatiale (Wang & Larin, 2015). Néanmoins, cette technique permet difficilement d'étudier les tissus au-delà de 2 mm de profondeur, limitant son application aux tissus profonds (Kennedy *et al.*, 2013). L'élastographie par résonance magnétique est également possible. Cette technique permet par exemple de caractériser en trois dimensions les propriétés mécaniques des tissus biologiques (Loomba *et al.*, 2016). Néanmoins, l'importante durée des acquisitions (*i.e.* plusieurs dizaines de secondes, Yoon *et al.*, 2013) couplée à la lourdeur de l'équipement nécessaire sont un frein à son application généralisée. La possibilité d'obtenir la rigidité des tissus biologiques, superficiels comme profonds, en quelques dixièmes de secondes en fait un outil particulièrement adapté pour l'évaluation des propriétés mécaniques des tissus biologiques.

5.3. CARACTERISATION DES PROPRIETES MECANIQUES DES MUSCLES PAR ELASTOGRAPHIE ULTRASONORE

L'élastographie par ondes de cisaillement a été largement utilisée pour caractériser les propriétés mécaniques des muscles en conditions passives (Shinohara *et al.*, 2010 ; Gennisson *et al.*, 2010 ; Lacourpaille *et al.*, 2012 ; Andrade *et al.*, 2018 ; Ando *et al.*, 2021) ou durant des étirements passifs (Koo

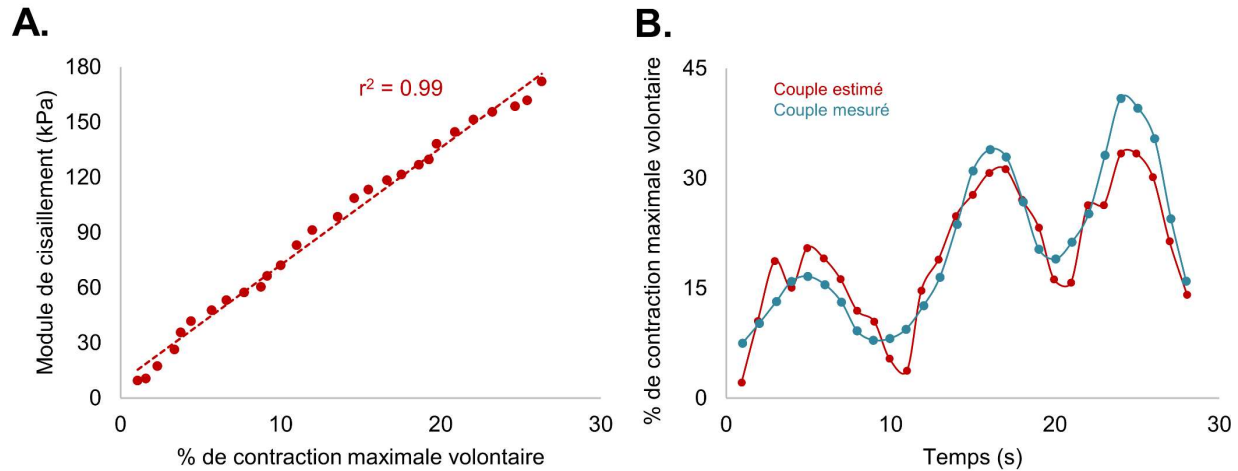


Figure 14. L'élastographie par ondes de cisaillement comme outil d'estimation de la force musculaire. **A.** Il existe une très forte corrélation entre la force produite par un muscle et son module de cisaillement. **B.** A partir de cette relation, il est possible d'estimer de manière fiable la force produite par un muscle. Reproduit avec permission de Bouillard *et al.* (2011) – *PLoS One*

& Hug, 2015 ; Le Sant *et al.*, 2019). Cette section se concentre sur l'utilisation de l'élastographie par ondes de cisaillement au cours de contractions volontaires. La relation entre le module d'Young d'un muscle et la force qu'il produit a été établie par Bouillard *et al.* (2011). Au cours de deux tâches impliquant des muscles des doigts, ces auteurs ont révélé une forte corrélation entre le module de cisaillement des muscles et la force qu'ils développaient ($R^2 = 0,951 - 0,997$, Figure 14.A). Ces mêmes auteurs ont montré qu'il était ensuite possible d'estimer le couple de force produit par un muscle grâce au module d'Young de ce dernier (Figure 14.B). Ces résultats ont depuis été confirmés lors d'étude de différents muscles, tels que le tibial antérieur (Sasaki *et al.*, 2014) ou le biceps brachial (Lapole *et al.*, 2014).

L'élastographie par ondes de cisaillement a largement été utilisée dans les muscles distaux, pour lesquels la force pouvait être facilement mesurée sur des ergomètres spécifiques. Dans le cas du diaphragme, le caractère invasif de la mesure des pressions œsophagienne et gastrique complique la mesure de la Pdi. L'élastographie par ondes de cisaillement s'est donc présentée comme une potentielle méthode permettant de quantifier la pression générée par le diaphragme de manière non-invasive. Les premiers travaux liant la fonction respiratoire et les propriétés mécaniques du diaphragme sont très récents. Chino *et al.* (2018) ont montré que le module de cisaillement du diaphragme était fortement corrélé à la pression buccale ($r^2 = 0,94$) chez le sujet sain. Néanmoins, la mesure de la pression buccale renseigne sur la participation de l'ensemble des muscles inspiratoires et n'est pas spécifique de la pression générée par le diaphragme. La première étude évaluant le lien entre la Pdi et la rigidité du

diaphragme a été réalisée par Bachasson *et al.* (2019). Au cours de cette étude, il était demandé à des sujets sains d'inspirer contre une résistance comprise entre 0 et 50 % de la pression inspiratoire maximale. Les variations du module de cisaillement du diaphragme (ΔSMdi , pour « *diaphragm Shear Modulus* ») ont alors pu être directement comparées à ΔPdi au cours de chaque cycle respiratoire enregistré. Une corrélation significative entre ΔPdi et ΔSMdi a été mesurée chez les 15 participants ($r = 0,40 - 0,90$, $p < 0,01$). Ces résultats ont permis d'envisager une évaluation non-invasive spécifique de la fonction du diaphragme où les variations de rigidité du diaphragme seraient utilisées comme un indicateur de l'effort diaphragmatique. L'utilisation de l'élastographie par ondes de cisaillement afin de caractériser les propriétés mécaniques du diaphragme a fait l'objet de plusieurs travaux. Flatres *et al.* (2020) rapportent que la mesure de rigidité du diaphragme à CRF était hautement reproductible, à la fois chez le sujet sain et le patient sous ventilation mécanique. Leurs résultats indiquent des ICC intra- et inter-opérateurs supérieur à 0,92. Ces données ont ensuite depuis été confirmées par Xu *et al.* (2021), rapportant des ICC similaires chez une population atteinte de bronchopneumopathie chronique obstructive. Il convient de noter qu'une activation musculaire même très faible (1 % de l'activité EMG maximale) influence la rigidité musculaire (Le Sant *et al.*, 2019). Un faible recrutement du diaphragme peut donc impacter la mesure de la rigidité du diaphragme. De manière similaire, un changement de volume pulmonaire modifie la conformation thoraco-abdominale, ce qui pourrait faire varier les contraintes qui s'appliquent sur le diaphragme et donc sa rigidité. Bien que la reproductibilité de la mesure de rigidité du diaphragme soit très bonne (Flatres *et al.*, 2020 ; Xu *et al.*, 2021), ces paramètres sont à prendre en compte pour optimiser la reproductibilité de la mesure. Néanmoins, ces travaux ont la limite commune de ne s'être concentrés uniquement sur la rigidité du diaphragme à un instant t . Or, l'élastographie par ondes de cisaillement permet de mesurer la rigidité du diaphragme de manière continue. Cette caractéristique pourrait avoir un intérêt tout particulier chez une population sous ventilation mécanique. Comme nous l'avons évoqué précédemment, une grande majorité de ces patients présente une dysfonction diaphragmatique, dont l'évaluation pourrait améliorer le diagnostic clinique des patients. Jusqu'alors, aucun travail n'a étudié dans quelle mesure l'élastographie par ondes de cisaillement permettait d'évaluer la fonction du diaphragme du patient ventilé.

Lors de la description de la séquence d'élastographie par ondes de cisaillement, nous avons décrit l'utilité de l'échographie ultrarapide afin de filmer la propagation des ondes de cisaillement. L'intérêt premier de cette technique reste néanmoins sa capacité à imager un milieu à une très haute fréquence d'imagerie.

6. L'ÉCHOGRAPHIE ULTRARAPIDE

6.1. PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT

Contrairement à l'échographie conventionnelle qui scanne le milieu ligne par ligne par ultrasons focalisés, l'échographie ultrarapide consiste à insonifier l'ensemble de la région d'intérêt grâce à des ondes planes non focalisées. L'ensemble des piezo-éléments est donc utilisé afin de créer une onde plane dont les échos permettront d'imager la région d'intérêt. L'utilisation d'ondes plane permet d'augmenter significativement la fréquence d'imagerie puisque, contrairement à l'échographie conventionnelle où les faisceaux ultrasonores sont focalisés à une profondeur donnée, l'ensemble du milieu est insonifié par une onde plane générée par tous les piezo-éléments de la sonde échographique. Néanmoins, puisque les ultrasons ne sont pas focalisés, la résolution et le contraste de l'image obtenue sont nettement plus faibles (Figure 15.B, Park *et al.*, 2007 ; Tanter & Fink, 2014). Afin de surmonter cette limite, plusieurs ondes planes avec différents angles d'émission peuvent être envoyées dans le milieu (Montaldo *et al.*, 2009). Lorsque plusieurs angles d'imagerie sont utilisés, les images obtenues par

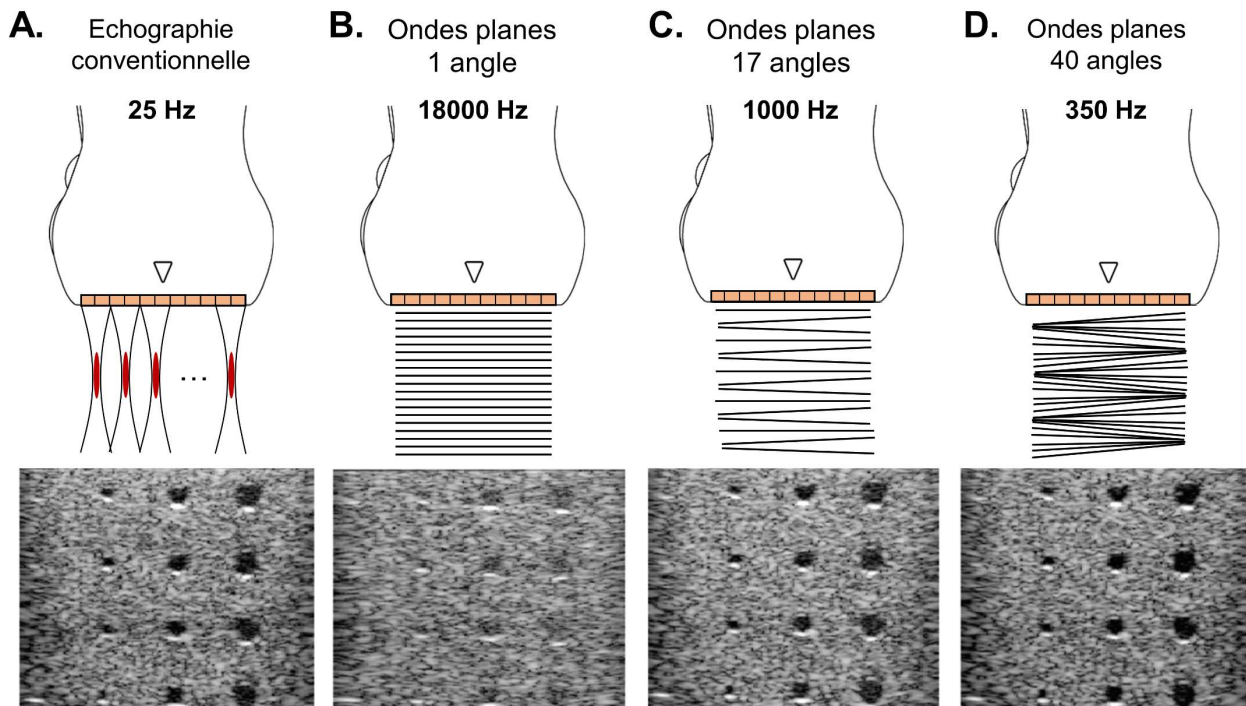


Figure 15. Principe de fonctionnement de l'échographie ultrarapide. **A.** Echographie conventionnelle focalisant 128 faisceaux ultrasonores successifs, permettant d'obtenir une fréquence d'acquisition de 25 Hz. **B.** Echographie ultrarapide par ondes planes avec un angle de tir. **C.** Echographie par ondes planes composée de 17 angles de tir. **D.** Echographie par ondes planes composée de 40 angles de tir. L'augmentation du nombre d'angles de tir ultrasonores augmente sensiblement la résolution spatiale de l'image mais limite la fréquence d'imagerie. *Reproduit avec permission de Tanter & Fink (2014) – © 2014 IEEE*

chaque onde plane sont sommées de manière à générer une image complète, dont la résolution spatiale augmente avec le nombre d'angles utilisés (Tanter & Fink, 2014). La Figure 15 illustre dans quelle mesure l'augmentation du nombre d'angles de tirs ultrasonores permet d'augmenter la résolution spatiale de l'image. Cette augmentation se fait néanmoins au détriment de la fréquence d'imagerie, car un plus grand nombre d'ondes plane devra être émis pour reconstruire une seule image finale (Bercoff *et al.*, 2011). La fréquence d'imagerie de l'échographie ultrarapide dépend également de la profondeur du milieu imagé. Ainsi, pour un tissu de 3,5 cm de profondeur et une vitesse des ultrasons estimée à 1540 m.s⁻¹, il est possible d'atteindre une fréquence d'imagerie d'environ 20000 Hz en utilisant un seul angle d'imagerie (Sandrin *et al.*, 1999). L'échographie ultrarapide permet donc d'obtenir des images d'une qualité équivalente à l'échographie conventionnelle, tout en augmentant de 5 à 10 fois la fréquence d'imagerie (~500 Hz). Initialement développée pour imager la propagation des ondes de cisaillements, l'échographie ultrarapide permet également d'envisager la capture de phénomènes transitoires inaccessibles par échographie conventionnelle (Bercoff *et al.*, 2011). Néanmoins, le traitement des signaux ultrasonores requis afin de reconstruire une image ultrarapide reste lourd et généralement plus lent que la phase d'acquisition des signaux. De fait, la visualisation en temps réel d'enregistrement ultrarapide n'est pas disponible (Tanter & Fink, 2014).

6.2. L'ÉCHOGRAPHIE ULTRARAPIDE APPLIQUÉE AU SYSTÈME MUSCULO-TENDINEUX

L'échographie ultrarapide a un intérêt particulier pour l'évaluation du comportement musculo-tendineux. Cette technique permet par exemple de mesurer le comportement des faisceaux musculaires des membres inférieurs au cours d'une contraction explosive sur ergomètre (Hager *et al.*, 2020), durant une tâche de saut (Farris *et al.*, 2016), et au cours de stimulation induite électriquement (Hug *et al.*, 2011 ; Mayfield *et al.*, 2015 ; Lacourpaille *et al.*, 2017). De la même manière que l'échographie ultrarapide permet de mesurer les déplacements induits par la propagation des ondes de cisaillement, elle permet également de mesurer les déplacements induits, par exemple, par une stimulation électrique (Deffieux *et al.*, 2008 ; Grönlund *et al.*, 2013). Deffieux *et al.* (2008) ont mesuré ces déplacements et calculé la vitesse tissulaire du *biceps brachii* induit par une stimulation électrique du nerf musculocutané. Ce même travail a montré que la vitesse tissulaire maximale augmentait de manière linéaire avec l'intensité de stimulation. Néanmoins, le lien entre la vitesse tissulaire et la force induite par stimulation n'a pas été établi.

Le potentiel de l'échographie ultrarapide pour l'évaluation de la fonction diaphragmatique n'a que peu été appréhendée. Une étude pilote menée par Bachasson *et al.* (2018) rapporte que

l'échographie ultrarapide permet d'imager la réponse du diaphragme en réponse à une CMS. Les auteurs montrent également que la vitesse tissulaire du diaphragme est un paramètre sensible à l'intensité de stimulation. Pour autant, la relation entre la vitesse tissulaire du diaphragme et la pression générée (*i.e.* $P_{di_{tw}}$) reste à évaluer. La combinaison de l'échographie ultrarapide avec la stimulation magnétique des nerfs phréniques pourrait permettre d'évaluer de manière non-volontaire et non-invasive la capacité de production de pression du diaphragme.

Synthèse

L'élastographie par ondes de cisaillement est une technique échographique permettant de mesurer la rigidité des tissus. La focalisation d'un faisceau ultrasonore dans un tissu y génère un front d'ondes de cisaillement se propageant parallèlement à la sonde. Un enregistrement ultrarapide de ces ondes permet de calculer leur vitesse de propagation, elle-même directement liée à la rigidité du tissu dans lequel elles se propagent. Les changements de rigidité d'un muscle sont très fortement corrélés aux changements de force de ce muscle. Il est donc possible d'estimer la force produite grâce aux changements de rigidité musculaire. Chez le sujet sain, les changements de rigidité du diaphragme sont associés aux variations de pression transdiaphragmatique au cours d'épreuves contre une charge inspiratoire. L'élastographie par ondes de cisaillement a fait l'objet de recherches chez le patient ventilé. Si elles ont permis de souligner la haute reproductibilité des mesures élastographiques, aucune étude n'a évalué le potentiel lien entre les changements de rigidité du diaphragme et les changements de pression transdiaphragmatique chez ces patients. Cette technique ultrasonore pourrait permettre d'estimer de manière non-invasive la production de force du diaphragme du patient ventilé.

L'échographie ultrarapide permet d'augmenter significativement la fréquence d'imagerie par rapport à l'échographie conventionnelle. Plusieurs milliers d'images par seconde peuvent être enregistrées et permettent d'observer le comportement des tissus biologiques au cours de contractions rapides ou stimulées. Des travaux rapportent le lien entre la vitesse tissulaire d'un muscle (*i.e.* sa vitesse de déplacement en réponse à une stimulation) et l'intensité de stimulation, mais le lien entre vitesse tissulaire et force produite n'a pas été établi. L'échographie ultrarapide couplée à la stimulation magnétique des nerfs phréniques pourrait permettre d'évaluer de manière non-invasive et non-volontaire la capacité de production de pression du diaphragme.

OBJECTIFS DE THESE

La revue de littérature a permis de révéler des lacunes dans les connaissances relatives à l'utilisation de l'échographie comme méthode d'évaluation de la fonction du diaphragme. L'objectif général de cette thèse était donc d'explorer la capacité de différentes approches échographiques à évaluer la fonction diaphragmatique de manière non-invasive.

Le premier objectif était d'évaluer si la fraction d'épaississement du diaphragme pouvait être un marqueur pertinent de l'effort généré par ce dernier. Bien que largement étudié pour son caractère prédictif de l'issue du sevrage de la ventilation mécanique, la capacité de cet indice échographique à refléter la pression transdiaphragmatique reste incertaine. L'**Etude 1** de ce travail de thèse avait donc pour but d'investiguer dans quelles mesures la fraction d'épaississement du diaphragme reflétait l'effort du diaphragme. Une analyse cycle à cycle des relations changements de pression transdiaphragmatique, produit temps-pression du diaphragme et fraction d'épaississement du diaphragme a été menée, chez une population de sujets sains et une population de patients sous ventilation mécanique.

Les études suivantes avaient pour objectif de développer et tester de nouvelles modalités d'échographie. Ainsi, l'**Etude 2** visait à appliquer la technique d'élastographie par ondes de cisaillement au diaphragme du patient ventilé. Cette modalité d'imagerie ultrasonore permet de mesurer la rigidité des tissus biologiques. Chez le sujet sain, les changements de rigidité du diaphragme sont fortement corrélés aux changements de pression transdiaphragmatique. L'élastographie par ondes de cisaillement pourrait donc permettre d'évaluer de manière non-invasive la fonction du diaphragme grâce à la mesure des changements de rigidité de ce dernier. Le premier objectif de cette étude était d'évaluer la relation entre les changements de rigidité du diaphragme et les changements de pression transdiaphragmatique chez le patient ventilé. Le second objectif était d'évaluer la sensibilité des changements de rigidité du diaphragme aux changements de condition de ventilation des patients. Enfin, un objectif secondaire était de comparer dans quelle mesure les changements de rigidité du diaphragme différaient en fonction de l'issue (*i.e.* réussite ou échec) d'une épreuve de ventilation spontanée.

L'**Etude 3** avait pour but de répondre à des problématiques technologiques relevées lors de l'Etude 2. Plus précisément, l'objectif de cette étude était de développer une séquence d'élastographie par ondes de cisaillement permettant d'augmenter la résolution temporelle de cette technique. Les mesures de rigidité obtenues par cette nouvelle séquence ont été comparées à la séquence disponible commercialement (*i.e.* *Supersonic Shear Imaging*). La conformité réglementaire de cette séquence a également été évaluée.

Enfin, l'objectif de l'**Etude 4** était de développer une séquence d'imagerie par échographie ultrarapide, permettant de filmer le diaphragme en réponse à une stimulation magnétique des nerfs phréniques. La vitesse tissulaire du diaphragme ainsi que sa fraction d'épaississement ont été mesurés. Les marqueurs échographiques obtenus à différentes intensités de stimulation ont été comparés à la pression transdiaphragmatique générée par cette même stimulation.

CONTRIBUTIONS EXPERIMENTALES

ÉTUDE 1

Faible corrélation entre la fraction d'épaississement du diaphragme et la pression transdiaphragmatique chez les patients ventilés mécaniquement et les sujets sains

Publication associée

Poulard, T.*, Bachasson, D.*, Fossé, Q., Niérat, M.C., Hogrel, J.Y., Demoule, A., Gennisson, J.L.*, Dres, M*. (Accepté). Poor correlation between diaphragm thickening fraction and transdiaphragmatic pressure in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Anesthesiology*.

* Auteurs ayant contribué de manière égale

Préambule

De nombreux travaux se sont intéressés à l'utilisation de l'échographie conventionnelle afin d'évaluer la fonction du diaphragme. La fraction d'épaississement du diaphragme (TFdi pour « *diaphragm thickening fraction* ») constitue le paramètre le plus largement étudié. De nombreuses études ont investigué les relations entre le TFdi et le pronostic clinique des patients. Chez le patient ventilé, certains travaux rapportent qu'un TFdi supérieur à 25 % prédit un succès de l'épreuve de sevrage (Samanta *et al.*, 2017), là où d'autres préconisent d'utiliser un seuil de 36 % (Ferrari *et al.*, 2014). Malgré cela, très peu de données sont disponibles concernant le lien entre le TFdi et la fonction diaphragmatique. S'il semble exister un lien entre le produit-temps pression du diaphragme (PTPdi) et le TFdi chez le patient ventilé (Vivier *et al.*, 2012 ; Umbrello *et al.*, 2015), de larges variations de TFdi peuvent être observées pour une même valeur de PTPdi. Une seule étude a établi, chez le sujet sain, un lien entre les changements de pression transdiaphragmatique (Δ Pdi) et le TFdi (Goligher *et al.*, 2015). Il existait là encore de larges variations de TFdi pour une valeur de Δ Pdi, ce qui pourraient être expliqué par les variabilités interindividuelles.

Le premier objectif de ce travail était d'étudier la relation globale (*i.e.* sans prendre en compte la variabilité interindividuelle) entre Δ Pdi et le TFdi chez une population de sujets sains et une population sous ventilation mécanique. Dans un deuxième temps, cette étude visait à évaluer les relations intra-individuelles entre le TFdi et les indices de la fonction diaphragmatique, que sont le Δ Pdi et le PTPdi. Dans ce but, une analyse cycle à cycle, permettant la comparaison d'un TFdi et d'un Δ Pdi d'un même cycle respiratoire, a été mise en place.

Mots clés

Diaphragme, Ventilation mécanique, Imagerie par échographie, Fraction d'épaississement du diaphragme, Pression transdiaphragmatique, Unité de soins intensifs

Anesthesiology

Poor Correlation between Diaphragm Thickening fraction and Transdiaphragmatic Pressure in Critically Ill Patients and Healthy Subjects

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	ALN-D-21-00511R3
Full Title:	Poor Correlation between Diaphragm Thickening fraction and Transdiaphragmatic Pressure in Critically Ill Patients and Healthy Subjects
Short Title:	Diaphragm ultrasound to assess diaphragm function
Article Type:	Original Investigation: Critical Care Medicine
Corresponding Author:	Martin Dres, M.D. Assistance Publique - Hopitaux de Paris Paris, FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Assistance Publique - Hopitaux de Paris
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Thomas Poulard, MSc.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Thomas Poulard, MSc. Damien Bachasson, P.T., Ph.D. Quentin Fossé, M.D. Marie-Cécile Niérat, Ph.D. Jean-Yves Hogrel, Ph.D. Alexandre Demoule, M.D., Ph.D. Jean-Luc Gennisson, Ph.D. Martin Dres, M.D., Ph.D.
Order of Authors Secondary Information:	

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Poor correlation between diaphragm thickening fraction and transdiaphragmatic pressure in mechanically ventilated patients and healthy subjects

Thomas Poulard^{#1,2}, M.Sc., Damien Bachasson^{#1}, P.T., Ph.D., Quentin Fossé^{3,4}, M.D., Marie-Cécile Niérat³, Ph.D., Jean-Yves Hogrel¹, Ph.D., Alexandre Demoule^{3,4}, M.D., Ph.D., Jean-Luc Gennisson^{#2}, Ph.D., Martin Dres^{#3,4}, M.D., Ph.D.

Equally contributing authors

¹ Institute of Myology, Neuromuscular Investigation Center, Neuromuscular Physiology and Evaluation Laboratory, Paris, France

² Laboratoire d’Imagerie Biomédicale Multimodale, BioMaps, Université Paris-Saclay, CEA, CNRS UMR 9011, Inserm UMR1281, SHFJ, 4 place du général Leclerc, 91401, Orsay, France

³ Sorbonne Université, INSERM, UMRS1158 Neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique, Paris, France

⁴ AP-HP. Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de Médecine Intensive – Réanimation (Département "R3S"), F-75013, Paris, France

Corresponding author: Martin Dres, MD, PhD. Service de Pneumologie et Réanimation Médicale (Département “R3S”), AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, 47- 83 boulevard de l’Hôpital, 75013 Paris, France. Tel: +33 1 42 16 77 61; fax: +33 1 70 24 72 82; e-mail: martin.dres@aphp.fr

Clinical Trial number: NCT03313141 and NCT03832231

Prior presentations: “Réanimation” congress, February 5th 2020, Paris, France - “Respiratory Failure and Mechanical Ventilation” congress, February 13th 2020

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Acknowledgments: The authors thank all participants, their families, and the ICU staff for their kindnessupport during the conduct of the study. The authors would also like to thank Dr. Philippe Aegerter for his contribution and advices regarding the statistical analysis of this work.

Word and Element Counts: Abstract: 280 words – Introduction: 470 words – Discussion: 1489 words – Number of Figures: 5 – Number of Tables: 2

Abbreviated Title: “Diaphragm ultrasound to assess diaphragm function”

Funding: This study was supported by the *Association Française Contre Les Myopathies* (AFM), and the *Fondation EDF* that supports the RespiMyo project at the Institute of Myology, Paris, France. The PhD fellowship of TP is funded thanks to the funds provided to the Institute of Myology by the *Fondation EDF*. QF master work was funded by 2018–2019 “*Année Recherche*”, a research grant funded by the Ile-de-France Regional Health Agency.

Conflicts of interest: JLG is a scientific consultant for Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France. MD received personal fees from Lungpacer Medical Inc., Vancouver, Canada. AD reports grants, personal fees and non-financial support from Philips, personal fees from Baxter, personal fees and non-financial support from Fisher & Paykel, grants from French Ministry of Health, personal fees from Getinge, grants, personal fees and non-financial support from Respinor, grants, personal fees and non-financial support from Lungpacer, personal fees from Lowenstein, personal fees from Gilead, outside the submitted work. The remaining authors declare no competing interest.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Abstract

Background. The relationship between the diaphragm thickening fraction and the transdiaphragmatic pressure, the reference method to evaluate the diaphragm function, has not been clearly established. This study investigated the global and intra-individual relationship between the thickening fraction of the diaphragm and the transdiaphragmatic pressure. We hypothesized that the diaphragm thickening fraction would be positively and significantly correlated to the transdiaphragmatic pressure, in both healthy participants and ventilated patients.

Methods. Fourteen healthy individuals and 25 mechanically ventilated patients (enrolled in two previous physiological investigations) participated in the present study. The zone of apposition of the right hemidiaphragm was imaged simultaneously to transdiaphragmatic pressure recording within different breathing conditions i.e. external inspiratory threshold loading in healthy individuals and various pressure support settings in patients. A blinded offline breath-by-breath analysis synchronously computed the changes in transdiaphragmatic pressure, the diaphragm pressure-time product, and diaphragm thickening fraction. Global and intra-individual relationships between variables were assessed.

Results. In healthy subjects, both changes in transdiaphragmatic pressure and diaphragm pressure-time product were moderately correlated to diaphragm thickening fraction ($R=0.40$, $p<0.0001$ and $R=0.38$, $p<0.0001$, respectively). In mechanically ventilated patients, changes in transdiaphragmatic pressure and thickening fraction were weakly correlated ($R=0.11$, $p=0.008$), while diaphragm pressure-time product and thickening fraction were not ($R=0.04$, $p=0.396$). Individually, changes in transdiaphragmatic pressure and thickening fraction were significantly correlated in 8/14 healthy subjects ($\rho=0.30-0.85$, all $p<0.05$) and in 2/25 mechanically ventilated patients ($\rho=0.47-0.64$, all $p<0.05$). Diaphragm pressure-time product and thickening fraction correlated in 8/14 healthy subjects ($\rho=0.41-0.82$, all $p<0.02$) and in 2/25 mechanically ventilated patients ($\rho=0.63-0.66$, all $p<0.01$).

Conclusion. Overall, diaphragm function as assessed with transdiaphragmatic pressure was weakly related to diaphragm thickening fraction. The diaphragm thickening fraction should not be used in neither healthy subjects or ventilated patients when changes in diaphragm function are evaluated.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Introduction

The diaphragm acts as a piston within the chest, generating air flow as it descends and displaces the abdominal contents beneath and elevates the lower thorax. The pressure generated across the dome between the thoracic and abdominal cavities, the transdiaphragmatic pressure (Pdi), is proportional to the tension developed within the muscle fibers.¹ Pdi is commonly used as a surrogate of diaphragm function. Pdi is defined as the difference between esophageal (Pes) and gastric (Pga) pressures so that $Pdi = Pga - Pes$.² Measuring Pdi provides useful information in various clinical settings in which diaphragm dysfunction occurs as within the intensive care unit (ICU).³⁻⁸ However, measuring Pes and Pga relies on the use of gastro-esophageal catheters (inserted through the nose or mouth of the patients), which explains that clinicians may be reluctant to use this technique. Alternatively, the diaphragm function can be non invasively explored by ultrasound. Through an intercostal approach, one can image the muscular layer of the diaphragm surrounded by two hyperechoic layers, i.e. the *pleura* and *peritoneum*, at the zone of apposition of the right hemidiaphragm.⁹⁻¹¹ One particular index derived from diaphragm ultrasound is known as the diaphragm thickening fraction (TFdi). The latter is calculated based on the change in diaphragm thickness during inspiration¹¹, and was first used in 1989 by Wait *et al.*¹² Various studies reported that TFdi may guide clinicians in evaluating diaphragm function¹³, and in predicting the outcome of weaning in mechanically ventilated patients¹⁴⁻¹⁷, although the latter point is still debated.¹¹ Furthermore, several authors have suggested that TFdi may reflect the diaphragm function. Goligher *et al.*¹⁸ reported the relationship between the changes in Pdi (ΔPdi) and TFdi in 5 healthy subjects. Although statistically significant, the authors noted large variability in TFdi for a given ΔPdi . Similarly, Umbrello *et al.*^{19,20} and Vivier *et al.*²¹ showed that esophageal and diaphragm pressure-time product (PTPdi) were significantly related to TFdi with also large differences in PTPdi values for a given TFdi value. This variability may arise from interindividual differences in

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

the ΔP_{di} – TFdi and PTPdi – TFdi relationships, that were not accounted for in the aforementioned studies. By contrast, Oppersma *et al.*²² found no increase in TFdi during stepwise increase in inspiratory efforts from 0 to 50 % of maximal inspiratory pressure in healthy subjects. However, the aforementioned studies reported relationships between diaphragm function and TFdi based on averaged data for a given ventilation condition, thus ignoring ΔP_{di} and TFdi variability within the condition of ventilation tested and its impact on the ΔP_{di} – TFdi relationship. A breath-by-breath analysis may allow to better understand such relationships. Also, assessing the relationship between TFdi and diaphragm function at the patient level, instead of grouping patients altogether, could explain the high variability in TFdi observed in these previous works. In addition, TFdi has been reported to vary as much as 27 %.¹⁸ This moderate reliability may affect the strength of its relationship with diaphragm function as assessed using Pdi.¹⁸ Taken together, these results emphasize that the relationship between diaphragm function and TFdi requires further investigation. Therefore, the objective of the study was to examine the within-individual relationship between ΔP_{di} and TFdi in healthy subjects and mechanically ventilated patients. By performing a breath-by-breath analysis, we hypothesized that TFdi would be positively and significantly correlated to ΔP_{di} and PTPdi.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Material and Methods

The current study includes participants from two previously published studies^{23,24} registered on ClinicalTrial.gov (NCT03313141 and NCT03832231) and approved by local ethics committees (ID RCB: 2015-A00949-40 and 2018-A022311-54). We used data prospectively collected during these two physiological studies that were primary designed to investigate a new ultrasound technology (transient shear wave elastography)^{23,24}. In the present work, a post-hoc analysis of unpublished data pertaining to diaphragm thickness and thickening fraction are reported. Written informed consent was obtained from all participants or their relatives. The studies followed the STROBE guidelines for observational studies.

All participants had to be older than 18 years old at the time of inclusion. Healthy subjects were free from any disease and non smoker. Mechanically ventilated patients had been intubated and ventilated for a minimum of 24 h, and failed a first spontaneous breathing trial. They could be included if they met the following readiness-to-wean criteria²⁵: SaO₂ > 90% or PaO₂/FiO₂ ≥ 150 mmHg with a fraction of inspired oxygen (FiO₂) ≤ 40%, no or minimal vasopressor, and positive end-expiratory pressure (PEEP) ≤ 8 cmH₂O. Patients under a legal protection measure, with known allergies to anesthetizing, pregnant, or with a contraindication to the insertion of a gastric-esophageal probe were not included.

Flow and pressure measurements

Different apparatus were used in healthy subjects and mechanically ventilated patients. In healthy subjects, two 8-cm balloon catheters (C76080U; Marquat Génie Biomédical, Paris, France), connected separately to differential pressure transducers (DP45-32; Validyne, Northridge, CA) were used to measure Pes and Pga. For flow measurement, healthy subjects wore a noseclip and were breathing through a mouthpiece, itself connected to a two-way valve and

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

pneumotachograph (3700 series, linearity range 0–160 L*min⁻¹; Hans Rudolph, Kansas City, MO). Flow and pressure signals were digitized (Powerlab, ADInstruments, Sydney, Australia) and recorded at a sampling frequency of 2 kHz (Labchart, ADInstruments). In mechanically ventilated patients, the flow was measured using a flow sensor (Hamilton Medical, Bonaduz, Switzerland) connected to a spirometer (ADInstruments, Bella Vista, Australia). A double-balloon feeding catheter (NutriVentTM, Mirandola, Modena, Italy), connected to differential pressure transducers (DP45-32, Validyne, Northridge, CA), allowed the recording of Pes and Pga. Flow and pressure signals were digitized (Powerlab, ADInstruments, Sydney, Australia) and recorded at a sampling frequency of 1 kHz (Labchart, ADInstruments). A dynamic occlusion test was performed to validate esophageal balloon position allowing the visualization of a corresponding negative deflection in esophageal pressure and airway pressure during inspiratory effort.²⁶ To validate gastric balloon position, an increase in gastric pressure had to be observed when gently pressing the patient’s abdomen. In both setting, Pdi was continuously obtained by the online subtraction of Pes from Pga.

Ultrasound imaging

In healthy subjects and patients, the zone of apposition of the right hemidiaphragm was imaged using the same linear transducer array (7-10 MHz, SL10-2, Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France) driven by an ultrasound scanner (Aixplorer, Supersonic Imagine). The diaphragm was imaged through the intercostal approach, with the probe placed on the 8th-10th intercostal space near the midaxillary line. A generous amount of gel was applied to the participant’s skin to optimize acoustic coupling. The diaphragm was identified as a muscular layer in-between two hyperechoics lines (i.e. the *pleura* and *peritoneum*), superficial to the liver. Probe location was skin-marked as it is known to increase the reproducibility of TFdi measurement.¹⁸ Ultrasound measurements were performed by a single trained-operator in healthy subjects (MD)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

and mechanically ventilated patients (QF). Both operators had extensive experience in diaphragm ultrasound imaging and followed the aforementioned methodology to ensure the reliability of ultrasound recordings across participants and allow an accurate comparison of healthy subjects and mechanically ventilated patients.

Protocol

All participants (healthy and patients) were in a semi-recumbent position throughout the entire protocol.

Healthy subjects. Healthy subjects first performed a maximal isovolumetric inspiratory effort (Müller maneuver²⁷) to determine their maximal transdiaphragmatic pressure and maximal inspiratory pressure at functional residual capacity. Briefly, participants were asked to perform maximal inspiratory efforts using a unidirectional valve allowing expiration only. At least 5 trials were performed and trials were repeated until three reproducible (<10 % variance) trials were recorded. They then went through a randomized series of stepwise inspiratory threshold loading from 10 to 50 % of maximal inspiratory pressure, with 10 % steps. As previously described^{22,23}, the inspiratory threshold loading was applied using an in-house developed apparatus modified from Chen *et al.*²⁸, generating a constant negative pressure that the subjects had to overcome. Participants were instructed to exert an outward motion of the abdomen during each inspiration, as such breathing technique optimizes diaphragm recruitment.²⁹ Each loading task was repeated twice with at least six respiratory cycles per recording. Participants were receiving visual feedback of their effort to ensure they reach the desired inspiratory pressure target.

Mechanically ventilated patients. In mechanically ventilated patients, recordings were performed under different conditions of ventilation. Patients were ventilated under pressure support ventilation mode. Four conditions of ventilation were applied in a randomized order: (i) initial

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

ventilator settings predefined by the attending physician, (ii) pressure support increased by 25% with baseline PEEP, (iii) pressure support decreased by 25 % with baseline PEEP and (iv) baseline pressure support and zero end-expiratory pressure. Each breathing condition was maintained for 10 min with 30-s acquisitions performed at 3 and 9 min within the condition. Eventually, recordings were performed during spontaneous breathing, where no assistance from the ventilator was provided. During this maneuver, patients were still connected to the ventilator but pressure support and PEEP were set to 0 cmH₂O. Maximal transdiaphragmatic pressure was measured during a Müller maneuver to assess maximal diaphragm function. Patients were briefly disconnected from the ventilator and attached to a one-way valve allowing expiration only. The occlusion was maintained for at least 20 seconds but not longer than 30 seconds, during which subsequent efforts of gradual intensity were recorded until a plateau in ΔP_{di} was observed. Patients were then immediately reconnected to the ventilator. Patients were conscious and did not receive sedatives while light dose of analgesics was allowed.

Data analysis

A controlling computer was used to trigger simultaneously the recording of the physiological signals (airway pressures, esophageal and gastric pressure) and ultrasound images. As a result during the offline analysis process, a given TFdi value could be directly compared to the ΔP_{di} of the same respiratory cycle. An overview of the setup, along with the acquired physiological and ultrasound parameters as well as the calculated variables are displayed in Figure 1. Data were analyzed offline using Matlab (Mathworks, Natick, MA, USA) scripts developed in-house. The offline analysis was performed by an operator blinded to the participant's identity and condition of ventilation. As previously reported²⁴, relying on the flow signal to demarcate respiratory cycles may mask the onset of inspiratory effort, especially in mechanically ventilated patients who need to overcome intrinsic PEEP.^{30,31} For this reason, the operator delimited each

1
2
3
4 respiratory cycle by visually identifying the negative deflection in Pes associated with an increase
5
6 in flow and Pga. ΔP_{di} was computed as the difference between the start of the increase in Pdi and
7
8 the positive peak value of Pdi during inspiration. PTPdi per breath was computed as the area under
9
10 the Pdi curve during the neural inspiratory time.³² PTPdi per minute was calculated as the product
11
12 between PTPdi and respiratory rate for a given breathing condition. Maximum transdiaphragmatic
13
14 pressure was calculated as the difference between Pdi at functional residual capacity and maximal
15
16 Pdi during the Müller maneuver. For each breathing cycles, the Gilbert Index ($\Delta P_{ga} / \Delta P_{di}$)³³ was
17
18 calculated in order to quantify diaphragm contribution to inspiratory effort. The higher is this
19
20 index, the higher is diaphragm contribution to inspiratory effort.³⁴
21
22
23
24
25

26 For every recording, a time-motion (M-Mode) image was generated, on top of which the
27
28 onset and end of inspiration for a given cycle were plotted (Figure 1). Subsequently, an
29
30 experimented operator (TP), blinded to the condition of ventilation and participant identity,
31
32 manually positioned a vertical electronic caliper at the internal border of the *pleura* and *peritoneum*
33
34 membranes. Diaphragm thickness at end-expiration ($T_{di,ee}$) and peak inspiration ($T_{di,pi}$, i.e. maximal
35
36 diaphragm thickness during inspiration) were defined as the distance between the internal border
37
38 of the *pleura* and *peritoneum* membranes. TFdi was defined as the percentage change between $T_{di,ee}$
39
40 and $T_{di,pi}$, such that:
41
42
43
44
45
46

$$47 \quad TFdi (\%) = \frac{T_{di,pi} - T_{di,ee}}{T_{di,ee}} \times 100 \quad (Eq. 1)$$

48
49
50

51 Recordings of mechanically ventilated patients were potentially affected by cough, body
52
53 movement, inferring with Pdi and ultrasound recordings. For this reason, the 3 cycles with the least
54
55 variation in ΔP_{di} were considered as representative of a given ventilatory condition and selected
56
57 for further analysis.²⁴ Asynchronous breaths, define as a mismatch between patient's effort and the
58
59 ventilator, were excluded from the analysis. In healthy subjects, cycles that were affected by cough
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

or poor image quality were discarded. In both populations, breathing cycles for which any data was missing or not measurable were discarded so that a complete case analysis could be performed.

Statistical analysis

Descriptive statistics are expressed as median (25 to 75th percentile) unless stated otherwise. Since we used data pertaining to patients enrolled in two previous studies,^{23,24} we estimated the sample size a posteriori. We calculated that at least 13 patients were needed to demonstrate a correlation of 0.70 between ΔP_{di} and TF_{di} . All statistical analysis were two-tails tested. Repeated measure correlations (R, 95 % CIs) were computed to determine overall ΔP_{di} – TF_{di} and PTP_{di} – TF_{di} relationships, using the ‘rmcorr’ R package.³⁵ This technique accounts for the inter-individual variability and the independence of repeated measures between individuals. Within-individual relationships were assessed using the non-parametric Spearman correlation coefficient (ρ), as variables failed the Shapiro-Wilk normality test. Spearman correlation coefficients were calculated using the base R ‘cor.test’ function. A mixed effect model was run to examine the Gilbert index \times TF_{di} interaction effect on ΔP_{di} using the ‘lme4’ package in R.³⁶ If a significant interaction effect was found, repeated measure correlations were computed for breaths with a Gilbert index > 0.3 and for breaths with a Gilbert index < 0.3 .³⁷ Reproducibility of TF_{di} , ΔP_{di} and PTP_{di} was assessed through each breathing condition by calculating standard errors of measurement and intraclass correlation coefficients to report absolute and relative reliability, respectively.³⁸ Analyses were performed separately in healthy participants and patients. Analyses were performed in the computing environment R.³⁹ Significance was set at $p < 0.05$ for all tests.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Results

Population

Fourteen healthy subjects and 25 mechanically ventilated patients were studied. Table 1 presents the characteristics of participants at inclusion. ICU patients had been ventilated for 4 (3 – 7) days and were receiving a pressure support level of 10 (9 – 13) cmH₂O and a PEEP level of 5 (5 – 5) cmH₂O. In mechanically ventilated patients, 3878 respiratory cycles were recorded and 815 were considered for the analysis (i.e. corresponding to the 3 respiratory cycles with the least variation in ΔP_{di}). Of those, 383 were withdrawn from the analysis because of poor image quality, cough, expiratory muscles recruitment during prior expiration or patient movement. In healthy subjects, 813 cycles were recorded and 129 were discarded because of poor image quality, body movement or lung artefact. Eventually, a total of 684 and 587 respiratory cycles were analyzed for healthy subjects and mechanically ventilated patients, respectively. Maximal transdiaphragmatic pressure was 119 (108 – 142) cmH₂O in healthy subjects and 24 (15 – 35) cmH₂O in mechanically ventilated patients.

Group level relationship between TFdi and diaphragm function

TFdi, ΔP_{di} and PTPdi at all ventilatory condition in mechanically ventilated patients are presented in Figure 2. Likewise, Figure 3 displays TFdi, ΔP_{di} and PTPdi at all inspiratory load in healthy subjects. TFdi significantly correlated with ΔP_{di} in healthy subjects ($R = 0.40$, 95 % CIs [0.34 0.47], $p < 0.0001$) and in mechanically ventilated patients ($R = 0.11$, 95 % CIs [0.03 0.19], $p = 0.008$). Regarding TFdi – PTPdi relationships, a significant relationship was found at the group level in healthy subjects ($R = 0.38$, 95 % CIs [0.31 0.44], $p < 0.0001$) but not in mechanically ventilated patients ($R = 0.04$, 95 % CIs [-0.05 0.12], $p = 0.396$). Group level relationships between TFdi and ΔP_{di} , and between TFdi and PTPdi are shown in Figure 4 and 5, respectively.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Within individual relationships between TFdi and diaphragm function

Individual relationship, including all data points, between TFdi and Δ Pdi, and between TFdi and PTPdi are presented in Figures SDC1-4. Individual correlations between TFdi and Δ Pdi were significant in 8 (57 %) healthy subjects ($\rho = 0.30 - 0.85$, all $p < 0.05$) and in 2 (8 %) mechanically ventilated patients ($\rho = 0.47 - 0.64$, all $p < 0.05$). Individual TFdi – PTPdi relationship was significant in 8 (57 %) healthy subjects ($\rho = 0.28 - 0.84$, all $p < 0.05$) and in two (8 %) mechanically ventilated ($\rho = 0.63 - 0.66$, all $p < 0.01$). Table 2 displays the overall results of the relationships between TFdi and Δ Pdi and between TFdi and PTPdi. Tables SDC1 and SDC2 present the standard error of measurement and intraclass correlation coefficients of TFdi, Δ Pdi and PTPdi across breathing conditions in healthy subjects and mechanically ventilated patients, respectively.

Diaphragmatic contribution to inspiratory work

In healthy subjects, the mixed models did not reveal a significant interaction effect of the Gilbert index and TFdi on Δ Pdi ($\beta = 0.02$, $p = 0.648$). In patients, a significant and negative interaction effect of the Gilbert index and TFdi was found on Δ Pdi ($\beta = -0.27$, $p < 0.001$). Repeated measure correlation between Δ Pdi and TFdi was not significant for breaths with a Gilbert index > 0.3 ($R = 0.08$, 95 % CIs $[-0.06, 0.22]$, $p = 0.255$), but was significant for breaths with a Gilbert index < 0.3 ($R = 0.18$, 95 % CIs $[0.08, 0.28]$, $p < 0.001$).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Discussion

This study investigated the relationship between simultaneously recorded diaphragm thickening fraction and diaphragm pressure production, both in healthy subjects and mechanically ventilated patients. Our results indicate that, at the group level, significant $\Delta P_{di} - TF_{di}$ relationships exist in both populations, although being only moderate in healthy subjects and weak in mechanically ventilated patients hampering the possibility to infer pressure output from ultrasound recordings. $PTP_{di} - TF_{di}$ relationships exist in healthy subjects only. When considering the intraindividual relationship between diaphragm thickening fraction and diaphragm function, a significant relationship was found in approximately 50 % of healthy subjects and in less than 10 % of mechanically ventilated patients.

TF_{di} is the magnitude of the increase in diaphragm thickness during inspiration.¹¹ Several authors showed that TF_{di} increased with lung volumes^{12,40,41}, suggesting a relationship between TF_{di} and the intensity of diaphragm contraction. However, despite its extensive use in the ICU^{3,10,11}, little is known on the extent to which TF_{di} may reflect the transdiaphragmatic pressure, that is the physiological estimate of the diaphragm function.⁴² Very few studies reported correlation values for the $TF_{di} - \Delta P_{di}$ relationship.^{18,22} Goligher *et al.*¹⁸ reported a significant $TF_{di} - \Delta P_{di}$ correlation from five pooled healthy subjects. On the other hand, Oppersma *et al.*²² showed no effect of stepwise increase of inspiratory load on the change in TF_{di} . Our results show that, at the group level, TF_{di} was significantly correlated to ΔP_{di} in healthy participants. Nonetheless, one should note the moderate power of this relationship (i.e. $R = 0.40$). This result confirms previous findings, that either found a weak correlation between TF_{di} and ΔP_{di} ¹⁸, or no correlation at all.²² Also, high inter-individual variability in TF_{di} was found for a given ΔP_{di} value, which may explain the moderate correlation found in healthy subjects (i.e. $R = 0.40$). Although significant, the

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

relationship between TFdi and Δ Pdi was very weak in mechanically ventilated patients at the group-level ($R = 0.11$). Several factors may explain this finding. First, mechanically ventilated patients exhibited a much narrower range of Δ Pdi values (0 – 40 cmH₂O) as compared to healthy subjects (0 – 120 cmH₂O). This may result in subtle changes in diaphragm function that TFdi may be not able to detect. Second, it cannot be ruled out that inspiratory work is redistributed across the various inspiratory muscles²⁹, which may partially explain the high inter-individual variability of TFdi.⁴³ This point highlights that Pdi does not solely depend on diaphragm activation⁴⁴, while TFdi does. Besides Δ Pdi, PTPdi is another common index of diaphragm function. Other studies investigated the relationships between PTPdi and TFdi on pooled data at the group level. For instance, Vivier *et al.*²¹ reported a significant PTPdi - TFdi correlation ($\rho = 0.74$, $p < 0.001$) in non-invasively ventilated patients. Likewise, Umbrello *et al.*¹⁹ reported similar results in mechanically ventilated patients ($r = 0.70$, $p < 0.001$). Our findings partially support these studies as PTPdi - TFdi relationship at the group-level was significant in healthy subjects only. However, this relationship was not significant in mechanically ventilated patients. As illustrated in Figure 2, very little variation in diaphragm function were observed when varying ventilator settings in patients. This may partly explain why little to no changes were observed in TFdi from one condition of ventilation to another in this context whereas another study reported a significant change in TFdi in recently extubated patients, presumably characterized by high respiratory resistances.²¹ Here again, the range of PTPdi being much wider in healthy subjects (3 – 279 cmH₂O.s/breath) than in mechanically ventilated patients (0 – 22 cmH₂O.s/breath), coupled with a possible redistribution of the inspiratory work across inspiratory muscles may partially explain why the TFdi – PTPdi relationship was not significant in patients. Also, it must be noted that, contrary to Δ Pdi and TFdi, PTPdi is time-dependent. This means that the correlation between PTPdi and TFdi not only relies

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

on the level of Pdi but also on the inspiratory time. This may contribute to explain the weak correlation between the two parameters.

Group-level analyses provide a broad picture of the relationship between two variables. However, they do not account for the interindividual variability, which could partly explain the difference in ΔP_{di} or PTP_{di} for a given TF_{di} value. For this reason, we also performed a breath-by-breath analysis of the relationship between TF_{di} and physiological indices of diaphragm function. By doing so, we were able to investigate the direct link between the change in transdiaphragmatic pressure during a respiratory cycle and the TF_{di} for the very same respiratory cycle. To the best of our knowledge, this is seemingly the first study to conduct such an analysis. We found that intra-individual ΔP_{di} – TF_{di} relationships were significant in 8 (57 %) healthy subjects and 2 (8 %) mechanically ventilated patients. Accordingly, our findings suggest to be cautious when using TF_{di} as a surrogate of P_{di} . Also, one must note that high intraindividual TF_{di} variability was observed for a given ΔP_{di} , even in participants exhibiting a significant ΔP_{di} - TF_{di} relationship. Beside, the slope of the relationship between ΔP_{di} and TF_{di} greatly differed from one participant to another, even when a significant correlation was found between the two parameters. Figure SDC5 illustrates the ΔP_{di} – TF_{di} relationship in two participants with a significant correlation, but distinct relationship slope. Likewise, seven healthy subjects and two mechanically ventilated patients presented with a significant PTP_{di} - TF_{di} relationship. Several reasons may be brought to explain these results. ΔP_{di} is not an actual force but rather the pressure change resulting from diaphragm contraction. Indeed, as the diaphragm contracts, its caudal displacement increases P_{ga} , which acts as a reacting pressure to this caudal displacement.⁴⁵ In turn, different abdominal conformation would result in different gastric pressure reactions for a given diaphragm force production.⁴⁴ Also, and as mentioned above, intercostal and neck inspiratory muscles may be

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

responsible for a partial increase in the swing of Pes during inspiration, which would impact ΔP_{di} without affecting TFdi. One may also question whether the zone imaged is representative of the whole diaphragm. Previous research showed that the zone of apposition is the region of the diaphragm displaying the highest amount of active shortening.⁴⁶ Nonetheless, it cannot be ruled out that the force generated by the diaphragm may not be uniform across the muscle, particularly in patients.⁴⁷ In such case, imaging the zone of apposition may be inadequate to monitor diaphragm function. Finally, another source of uncertainty lies in the fact that TFdi depends on the manual measurement of diaphragm thickness. Goligher *et al.*¹⁸ showed that TFdi was moderately repeatable, with an intra-operator variability of 16 %. Our results suggest that TFdi across respiratory cycles recorded in a given breathing condition are moderately to highly reliable, as demonstrated with intraclass correlation coefficients ranging between 0.50 and 0.93 (Table 3 and 4). Nonetheless, standard error of measurement for TFdi varied from 9.8 to 29.1 % in healthy subjects and from 6.4 to 11.6 % in mechanically ventilated patients, supporting previous studies reporting moderate repeatability of TFdi.¹⁸ Both in healthy subjects and mechanically ventilated patients, we carefully skin-marked the position of the probe to ensure consistent imaging across trials. In addition, a single operator proceeded to the measurement of TFdi as between-operator variability is higher than within-operator variability.¹⁸ Taken altogether, these factors may explain why ΔP_{di} - TFdi or PTPdi - TFdi relationships were not significant in a majority of participants.

The Gilbert index is commonly used to determine the diaphragmatic contribution to total inspiratory work.³⁴ Our mixed model analysis showed that there was a negative and significant interaction effect of the Gilbert index and TFdi on ΔP_{di} . This means that TFdi increases less and less as the Gilbert index increases. In other words, additional diaphragmatic contribution to inspiratory effort results in smaller and smaller increases in TFdi. When stratifying our correlation

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

analysis between breaths with a Gilbert index > 0.3 and breaths with a Gilbert index < 0.3³⁷, we showed that the repeated measure correlation was only significant for breaths with a Gilbert index < 0.3. Three main factors can explain such findings. First, the different correlations may be simply related to the low number of breathing cycles with a Gilbert index > 0.3 (n=221) as compared to breaths with a Gilbert index < 0.3 (n=363). Second, the range of ΔP_{di} and TFdi was substantially greater for cycles with a Gilbert index < 0.3 compared to cycles with a Gilbert index > 0.3 (0-40 cmH₂O vs. 0-20 cmH₂O for ΔP_{di} and 0-98 % vs. 0-73 % for TFdi, respectively). Third, the low albeit significant interaction effect of the Gilbert index and TFdi on ΔP_{di} is not powerful enough, restricting TFdi ability to detect an increase in diaphragmatic contribution to inspiratory work.

Strength and limitations

This work performed a breath-by-breath analysis of the diaphragm thickening fraction and transdiaphragmatic pressure prospectively collected during two previously published studies investigating the use of transient shear wave elastography to evaluate the diaphragm function. By synchronizing ultrasound images with the physiological signals, we were able to perform a straightforward comparison of TFdi and other indices of diaphragm function such as PTPdi. Data were analyzed offline, with the operator blinded to the condition of ventilation and participant identity, using standardized scripts allowing repeatable analysis across respiratory cycles. This study has several limitations. The first limitation is inherent to TFdi measurement, which is its moderate repeatability¹⁸, although high care was taken to limit its impact on TFdi measurement. One should note that the correlation between two variables depends on the reliability of the correlated variables.⁴⁸ The poor relationship between TFdi and diaphragm function can therefore be related to the absence of relationship with diaphragm function, but also to the moderate reliability of its measurement. Therefore, the lower relationship between TFdi and diaphragm function in patients compared to healthy subjects may be partially attributed to the lower intraclass

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

correlation coefficients of TFdi in patients (Tables SDC1 and SDC2). In addition, potential bias may have influenced the measured correlations. One of them is the cycle selection in mechanically ventilated patients. Although we ensured that the selected cycles were representative of a given ventilatory condition, the observed relationships may slightly differ if different breathing cycles had been analyzed. For instance, cycle selection may have limited the range of ΔP_{di} and TFdi measured, which would ultimately affect the relationship between these variables. Various factor may also influence the magnitude of a relationship between two variables, such as the variability of the data.⁴⁹ As previously stated, the range of ΔP_{di} and PTPdi measured in patients was much narrower as compared to healthy subjects, which could partially explain why the relationships between TFdi and diaphragm function were weaker in patients. Still, these data represent what ICU clinicians are faced with, and we reason this work could clear up the importance that should be given to TFdi when used for gauging diaphragm effort. Finally, we solely imaged the right hemidiaphragm, but previous studies reported that extra-diaphragmatic inspiratory muscles, such as the parasternal intercostal muscles, also thicken during inspiration in healthy subjects⁵⁰ and mechanically ventilated patients.⁴² Because some individuals naturally excessively use their accessory inspiratory muscles²⁹, a sonographic evaluation of these accessory muscles may improve our understanding of the relationship between inspiratory muscles thickening and diaphragm function.

Generalization of findings

These findings have important implications in various research and clinical settings involving routine diaphragm monitoring. Because TFdi was related to ΔP_{di} in less than 10 % of mechanically ventilated patients, our results suggest that one should not use this ultrasound index as a surrogate of diaphragm function. One may argue that TFdi may be used for qualitative comparisons of diaphragm function within a given patient, but the large variability in TFdi for a

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

given ΔP_{di} hinders this approach. Also, it could be argued that more participants could have presented with significant relationships between TFdi and diaphragm function if an increased number of breathing cycles would have been analyzed. Although this is true, one must keep in mind that beside the presence or not of a significant relationship between two parameters, its magnitude may better depicts the actual relationship between them. In the present work, the magnitude of the relationships presented was only moderate, and especially in mechanically ventilated patients. Our results highlight the fact that TFdi poorly reflects transdiaphragmatic pressure. TFdi has been extensively studied as a potential criteria for predicting weaning outcome in mechanically ventilated patients^{14,16,17}, with cutoff TFdi values ranging from 25 to 36 % that have not been prospectively validated so far. Predicting weaning outcome based on TFdi is beyond the scope of this work, and our results do not reject any conclusion drawn from these latter works. However, the variability of TFdi for a given ΔP_{di} across patients may partially explain the different cutoff TFdi obtained in previous work. In addition, we showed that the TFdi was poorly related to the pressure generated by the diaphragm, although other measures are available to quantify diaphragm activity, such as diaphragm electrical activity. Recent work showed that the later was significantly related to TFdi ($R^2 = 0.62$).⁵¹ TFdi may be more related to diaphragm electrical activity than the pressure it generates, although within-individual analysis are yet to be performed. We strongly encourage future studies to thoroughly describe respiratory cycles selection and analysis to provide readers with an exhaustive and reproducible method. We believe this may, at least partially, improve the comparison of TFdi-related results across studies. Combining TFdi with other ultrasound-based techniques such as shear wave elastography^{23,24}, speckle tracking^{22,46}, tissue doppler imaging^{52,53}, or ultrafast ultrasound imaging⁵⁴, may contribute to improving the non-invasive monitoring of the diaphragm function.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Conclusion

Overall, diaphragm function as assessed with transdiaphragmatic pressure was weakly related to diaphragm thickening fraction. The diaphragm thickening fraction should not be used in neither healthy subjects or ventilated patients when changes in diaphragm function are evaluated.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

References

1. Kim MJ, Druz WS, Danon J, Machnach W, Sharp JT: Mechanics of the canine diaphragm. *J Appl Physiol* 1976; 41: 369-82
2. Agostoni E, Rahn H: Abdominal and thoracic pressures at different lung volumes. *J Appl Physiol* 1960; 15: 1087-92
3. Dres M, Demoule A: Monitoring diaphragm function in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2020; 26: 18-25
4. Dres M, Goligher EC, Dubé BP, Morawiec E, Dangers L, Reuter D, Mayaux J, Similowski T, Demoule A: Diaphragm function and weaning from mechanical ventilation: an ultrasound and phrenic nerve stimulation clinical study. *Ann Intensive Care* 2018; 8: 53
5. Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, Brochard LJ: Critical illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1441-1452
6. Hermans G, Agten A, Testelmans D, Decramer M, Gayan-Ramirez G: Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study. *Crit Care* 2010; 14: R127
7. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet JP, Rabuel C, Bouyabrine H, Courouble P, Koechlin-Ramonatxo C, Sebbane M, Similowski T, Scheuermann V, Mebazaa A, Capdevila X, Mornet D, Mercier J, Lacampagne A, Philips A, Matecki S: Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 364-71
8. Jung B, Moury PH, Mahul M, de Jong A, Galia F, Prades A, Albaladejo P, Chanques G, Molinari N, Jaber S: Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med* 2016; 42: 853-861
9. Boon AJ, Harper CJ, Ghahfarokhi LS, Strommen JA, Watson JC, Sorenson EJ: Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: quantitative values in normal subjects. *Muscle Nerve* 2013; 47: 884-9
10. Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M, Akoumianaki E, Dimassi S, Boroli F, Richard JC, Brochard L: Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med* 2013; 39: 801-10
11. Tuinman PR, Jonkman AH, Dres M, Shi ZH, Goligher EC, Goffi A, de Korte C, Demoule A, Heunks L: Respiratory muscle ultrasonography: methodology, basic and advanced principles

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

and clinical applications in ICU and ED patients-a narrative review. *Intensive Care Med* 2020; 46: 594-605

12. Wait JL, Nahormek PA, Yost WT, Rochester DP: Diaphragmatic thickness-lung volume relationship in vivo. *J Appl Physiol* (1985) 1989; 67: 1560-8

13. 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: 811-818

14. DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD: Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax* 2014; 69: 423-7

15. Dres M, Demoule A: Diaphragm dysfunction during weaning from mechanical ventilation: an underestimated phenomenon with clinical implications. *Crit Care* 2018; 22: 73

16. 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: 8

17. Samanta S, Singh RK, Baronika AK, Poddar B, Azim A, Gurjar M: Diaphragm thickening fraction to predict weaning-a prospective exploratory study. *J Intensive Care* 2017; 5: 62

18. Goligher EC, Laghi F, Detsky ME, Farias P, Murray A, Brace D, Brochard LJ, Bolz SS, Rubinfeld GD, Kavanagh BP, Ferguson ND: Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med* 2015; 41: 642-9

19. Umbrello M, Formenti P, Longhi D, Galimberti A, Piva I, Pezzi A, Mistraletti G, Marini JJ, Iapichino G: Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit Care* 2015; 19: 161

20. Umbrello M, Formenti P, Lusardi AC, Guanziroli M, Caccioppola A, Coppola S, Chiumello D: Oesophageal pressure and respiratory muscle ultrasonographic measurements indicate inspiratory effort during pressure support ventilation. *Br J Anaesth* 2020

21. Vivier E, Mekontso Dessap A, Dimassi S, Vargas F, Lyazidi A, Thille AW, Brochard L: Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* 2012; 38: 796-803

22. Oppersma E, Hatam N, Doorduyn J, van der Hoeven JG, Marx G, Goetzenich A, Fritsch S, Heunks LMA, Bruells CS: Functional assessment of the diaphragm by speckle tracking ultrasound during inspiratory loading. *J Appl Physiol* (1985) 2017; 123: 1063-1070

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

23. Bachasson D, Dres M, Nierat MC, Gennisson JL, Hogrel JY, Doorduyn J, Similowski T: Diaphragm shear modulus reflects transdiaphragmatic pressure during isovolumetric inspiratory efforts and ventilation against inspiratory loading. *J Appl Physiol* (1985) 2019; 126: 699-707

24. Fossé Q, Poulard T, Niérat MC, Virolle S, Morawiec E, Hogrel JY, Similowski T, Demoule A, Gennisson JL, Bachasson D, Dres M: Ultrasound shear wave elastography for assessing diaphragm function in mechanically ventilated patients: a breath-by-breath analysis. *Crit Care* 2020; 24: 669

25. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, Welte T: Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007; 29: 1033-56

26. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J: A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 788-91

27. Prigent H, Orlikowski D, Fermanian C, Lejaille M, Falaize L, Louis A, Fauroux B, Lofaso F: Sniff and Muller manoeuvres to measure diaphragmatic muscle strength. *Respir Med* 2008; 102: 1737-43

28. Chen RC, Que CL, Yan S: Introduction to a new inspiratory threshold loading device. *Eur Respir J* 1998; 12: 208-11

29. De Troyer A, Estenne M: Limitations of measurement of transdiaphragmatic pressure in detecting diaphragmatic weakness. *Thorax* 1981; 36: 169-74

30. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, Pelosi P, Talmor D, Grasso S, Chiumello D, Guérin C, Patroniti N, Ranieri VM, Gattinoni L, Nava S, Terragni PP, Pesenti A, Tobin M, Mancebo J, Brochard L: The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 520-31

31. Mauri T, Yoshida T, Bellani G, Goligher EC, Carteaux G, Rittayamai N, Mojoli F, Chiumello D, Piquilloud L, Grasso S, Jubran A, Laghi F, Magder S, Pesenti A, Loring S, Gattinoni L, Talmor D, Blanch L, Amato M, Chen L, Brochard L, Mancebo J: Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1360-73

32. Vaporidi K, Soundoulounaki S, Papadakis E, Akoumianaki E, Kondili E, Georgopoulos D: Esophageal and transdiaphragmatic pressure swings as indices of inspiratory effort. *Respir Physiol Neurobiol* 2021; 284: 103561

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

33. Gilbert R, Auchincloss Jr JH, Peppi D: Relationship of rib cage and abdomen motion to diaphragm function during quiet breathing. *Chest* 1981; 80: 607-612

34. Doorduyn J, Van Hees HW, Van Der Hoeven JG, Heunks LM: Monitoring of the respiratory muscles in the critically ill. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013; 187: 20-27

35. Bakdash JZ, Marusich LR: Repeated Measures Correlation. *Front Psychol* 2017; 8: 456

36. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S: Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software* 2015; 67: 48

37. Lerolle N, Guérot E, Dimassi S, Zegdi R, Faisy C, Fagon JY, Diehl JL: Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2009; 135: 401-407

38. Hopkins WG: Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med* 2000; 30: 1-15

39. R Core Team: R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria, R Foundation for Statistical Computing, 2020

40. Cohn D, Benditt JO, Eveloff S, McCool FD: Diaphragm thickening during inspiration. *J Appl Physiol* (1985) 1997; 83: 291-6

41. Ueki J, De Bruin PF, Pride NB: In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax* 1995; 50: 1157-61

42. Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, Dube BP, Fauroux B, Gea J, Guenette JA, Hudson AL, Kabitz HJ, Laghi F, Langer D, Luo YM, Neder JA, O'Donnell D, Polkey MI, Rabinovich RA, Rossi A, Series F, Similowski T, Spengler CM, Vogiatzis I, Verges S: ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801214

43. Laghi FA, Jr., Saad M, Shaikh H: Ultrasound and non-ultrasound imaging techniques in the assessment of diaphragmatic dysfunction. *BMC Pulm Med* 2021; 21: 85

44. De Troyer A, Boriek AM: Mechanics of the respiratory muscles. *Compr Physiol* 2011; 1: 1273-300

45. Macklem PT, Gross D, Grassino GA, Roussos C: Partitioning of inspiratory pressure swings between diaphragm and intercostal/accessory muscles. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1978; 44: 200-8

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

46. Ye X, Xiao H, Bai W, Liang Y, Chen M, Zhang S: Two-dimensional strain ultrasound speckle tracking as a novel approach for the evaluation of right hemidiaphragmatic longitudinal deformation. *Exp Ther Med* 2013; 6: 368-372

47. Haaksma M, Tuinman PR, Heunks L: Ultrasound to assess diaphragmatic function in the critically ill-a critical perspective. *Ann Transl Med* 2017; 5: 114

48. Trafimow D: The attenuation of correlation coefficients: A statistical literacy issue. *Teaching Statistics* 2016; 38: 25-28

49. Goodwin LD, Leech NL: Understanding correlation: Factors that affect the size of r. *The Journal of Experimental Education* 2006; 74: 249-266

50. Yoshida R, Tomita K, Kawamura K, Nozaki T, Setaka Y, Monma M, Ohse H: Measurement of intercostal muscle thickness with ultrasound imaging during maximal breathing. *J Phys Ther Sci* 2019; 31: 340-343

51. Sklar MC, Madotto F, Jonkman A, Rauseo M, Soliman I, Damiani LF, Telias I, Dubo S, Chen L, Rittayamai N, Chen GQ, Goligher EC, Dres M, Coudroy R, Pham T, Artigas RM, Friedrich JO, Sinderby C, Heunks L, Brochard L: Duration of diaphragmatic inactivity after endotracheal intubation of critically ill patients. *Crit Care* 2021; 25: 26

52. Jonkman AH, Wennen M, Sklar MC, de Korte C, Tuinman PR: Tissue Doppler Imaging of the Diaphragm: A Novel Approach but Too Early for Clinical Implementation? *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 1741-1742

53. Soilemezi E, Savvidou S, Sotiriou P, Smyrniotis D, Tsagourias M, Matamis D: Tissue Doppler Imaging of the Diaphragm in Healthy Subjects and Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 1005-1012

54. Poulard T, Dres M, Niérat MC, Rivals I, Hogrel JY, Similowski T, Gennisson JL, Bachasson D: Ultrafast ultrasound coupled with cervical magnetic stimulation for non-invasive and non-volitional assessment of diaphragm contractility. *J Physiol* 2020

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure captions

Figure 1. Experimental setup used to synchronize the physiological parameters with the ultrasound recordings. The physiological and ultrasound recordings were simultaneously acquired using a controlling computer triggering both recordings. All data were then saved on the controlling computer in order to perform the offline blinded analysis. Changes in transdiaphragmatic pressure (ΔP_{di}) were computed as the difference between the start of the increase in P_{di} and the positive peak value of P_{di} during inspiration. Transdiaphragmatic pressure time product (PTP_{di}) per breath was calculated as the area under the P_{di} curve during the neural inspiratory time. For each respiratory cycle, delimited by the vertical dotted lines, diaphragm thickness at end-expiration ($T_{di,ee}$) and at peak-inspiration ($T_{di,pi}$) were manually measured. TF_{di} was defined as the percentage change between $T_{di,ee}$ and $T_{di,pi}$.

Figure 2. Diaphragm thickening fraction (TF_{di}, panel A.), changes in transdiaphragmatic pressure (ΔP_{di} , panel B.) and diaphragm pressure-time product per breath (PTP_{di}, panel C.) according to the condition of ventilation in mechanically ventilated patients. Box plots display the median and interquartile range. Whiskers represent the range. PS, Initial pressure support settings; +25PS, pressure support increased by 25 %; -25PS, pressure support decreased by 25 %; ZEEP, zero end-expiratory pressure with initial pressure support. SB, spontaneous breathing.

Figure 3. Diaphragm thickening fraction (TF_{di}, panel A.), changes in transdiaphragmatic pressure (ΔP_{di} , panel B.) and diaphragm pressure-time product per breath (PTP_{di}, panel C.) according to the inspiratory load in healthy subjects. Box plots display the median and interquartile range. Whiskers represent the range.

Figure 4. Group level relationships between diaphragm thickening fraction (TF_{di}) and changes in transdiaphragmatic pressure (ΔP_{di}) in healthy subjects (panel A.) and in mechanically ventilated

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

patients (panel B.). Data are presented as mean \pm SD. PS, Initial pressure support settings; +25PS, pressure support increased by 25 %; -25PS, pressure support decreased by 25 %; ZEEP, zero end-expiratory pressure with initial pressure support. SB, spontaneous breathing.

Figure 5. Group level relationships between diaphragm thickening fraction (TFdi) and diaphragm pressure-time product (PTPdi) in healthy subjects (panel A.) and in mechanically ventilated patients (panel B.). Data are presented as mean \pm SD. PS, Initial pressure support settings; +25PS, pressure support increased by 25 %; -25PS, pressure support decreased by 25 %; ZEEP, zero end-expiratory pressure with initial pressure support. SB, spontaneous breathing.

Table 1. Participants' characteristics at inclusion. Data are presented as median (25 to 75th percentile) or as number (%). FiO₂, Fraction of inspired oxygen

Characteristics	Values
<i>Healthy subjects</i>	N = 14
Age, years	32 (24 – 38)
Females, n(%)	4 (29 %)
Body mass index, kg.m ⁻²	22 (21 – 25)
Maximal transdiaphragmatic pressure, cmH ₂ O	119 (108 – 142)
<i>Mechanically ventilated patients</i>	N = 25
Age, years	65 (57 – 77)
Females, n (%)	5 (20 %)
Body mass index, kg.m ⁻²	25 (21 – 27)
Maximal transdiaphragmatic pressure, cmH ₂ O	24 (15 – 35)
Duration of intubation, days	4 (3 – 7)
Pressure support, cmH ₂ O	10 (9 – 13)
Positive end expiratory pressure, cmH ₂ O	5 (5 – 5)
FiO ₂ , %	30 (30 – 40)

Table 2. Correlations between diaphragm thickening fraction (TFdi) and indices of diaphragm function (Δ Pdi = changes in transdiaphragmatic pressure; PTPdi = transdiaphragmatic pressure-time product). Repeated measure correlations (R) were measured to assess group-level correlations. Spearman correlation coefficients were calculated to determine within-individual correlations.

	Healthy subjects	Mechanically ventilated patients
ΔPdi – TFdi relationship		
Group level relationship	R = 0.40, p<0.001	R = 0.11, p=0.007
Within-individual relationships	$\rho = -0.44 - 0.85$	$\rho = -0.47 - 0.64$
Individuals with a significant correlation, <i>n</i> (%)	8 (57 %)	2 (8 %)
PTPdi – TFdi relationship		
Group level relationship	R = 0.38, p<0.001	R = 0.04, p=0.396
Within-individual relationships	$\rho = -0.29 - 0.84$	$\rho = -0.42 - 0.66$
Individuals with a significant correlation, <i>n</i> (%)	8 (57 %)	2 (8 %)

Table 2. Correlations between diaphragm thickening fraction (TFdi) and indices of diaphragm function (Δ Pdi = changes in transdiaphragmatic pressure; PTPdi = transdiaphragmatic pressure-time product). Repeated measure correlations (R) were measured to assess group-level correlations. Spearman correlation coefficients were calculated to determine within-individual correlations.

	Healthy subjects	Mechanically ventilated patients
ΔPdi – TFdi relationship		
Group level relationship	R = 0.40, p<0.001	R = 0.11, p=0.007
Within-individual relationships	$\rho = -0.44 - 0.85$	$\rho = -0.47 - 0.64$
Individuals with a significant correlation, <i>n</i> (%)	8 (57 %)	2 (8 %)
PTPdi – TFdi relationship		
Group level relationship	R = 0.38, p<0.001	R = 0.04, p=0.396
Within-individual relationships	$\rho = -0.29 - 0.84$	$\rho = -0.42 - 0.66$
Individuals with a significant correlation, <i>n</i> (%)	8 (57 %)	2 (8 %)

Figure 1

Figure 1. Experimental setup used to synchronize the physiological parameters with the ultrasound recordings. The physiological and ultrasound recordings were simultaneously acquired using a controlling computer triggering both recordings. All data were then saved on the controlling computer in order to perform the offline blinded analysis. Changes in transdiaphragmatic pressure (ΔP_{di}) were computed as the difference between the start of the increase in P_{di} and the positive peak value of P_{di} during inspiration. Transdiaphragmatic pressure time product (PTP $_{di}$) per breath was calculated as the area under the P_{di} curve during the neural inspiratory time. For each respiratory cycle, delimited by the vertical dotted lines, diaphragm thickness at end-expiration ($T_{di,ee}$) and at peak-inspiration ($T_{di,pi}$) were manually measured. TF $_{di}$ was defined as the percentage change between $T_{di,ee}$ and $T_{di,pi}$.

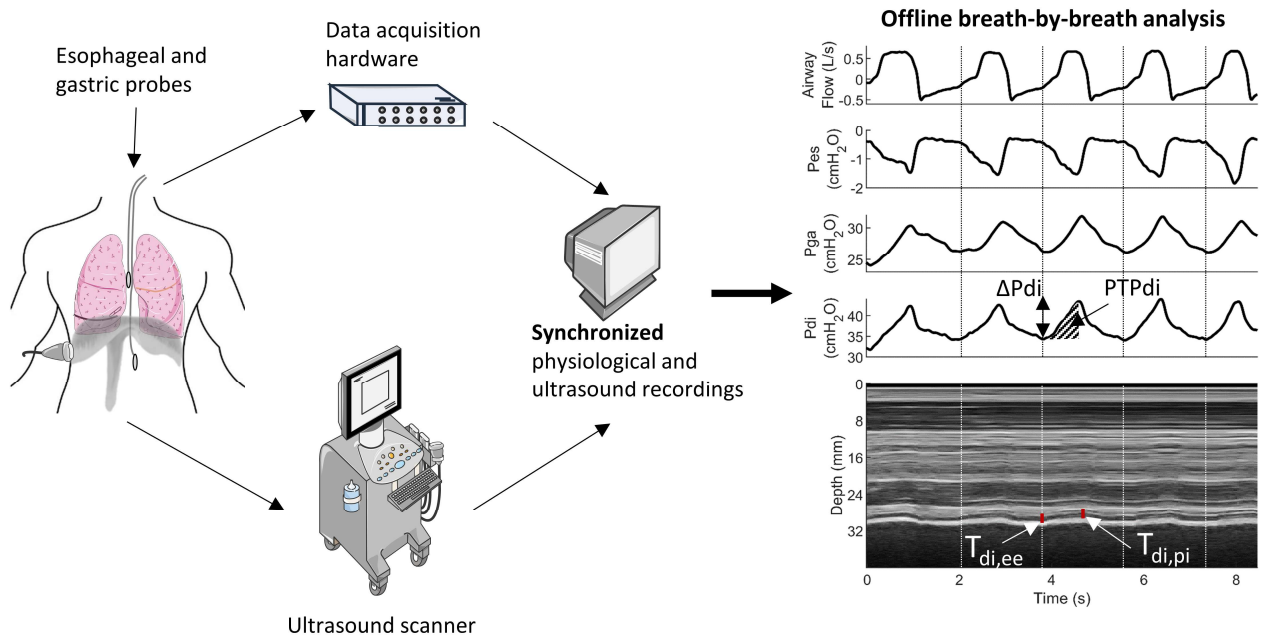


Figure 2

Figure 2. Diaphragm thickening fraction (TFdi, panel A.), changes in transdiaphragmatic pressure (ΔP_{di} , panel B.) and diaphragm pressure-time product per breath (PTPdi, panel C.) according to the condition of ventilation in mechanically ventilated patients. Box plots display the median and interquartile range. Whiskers represent the range. PS, Initial pressure support settings; +25PS, pressure support increased by 25 %; -25PS, pressure support decreased by 25 %; ZEEP, zero endexpiratory pressure with initial pressure support. SB, spontaneous breathing.

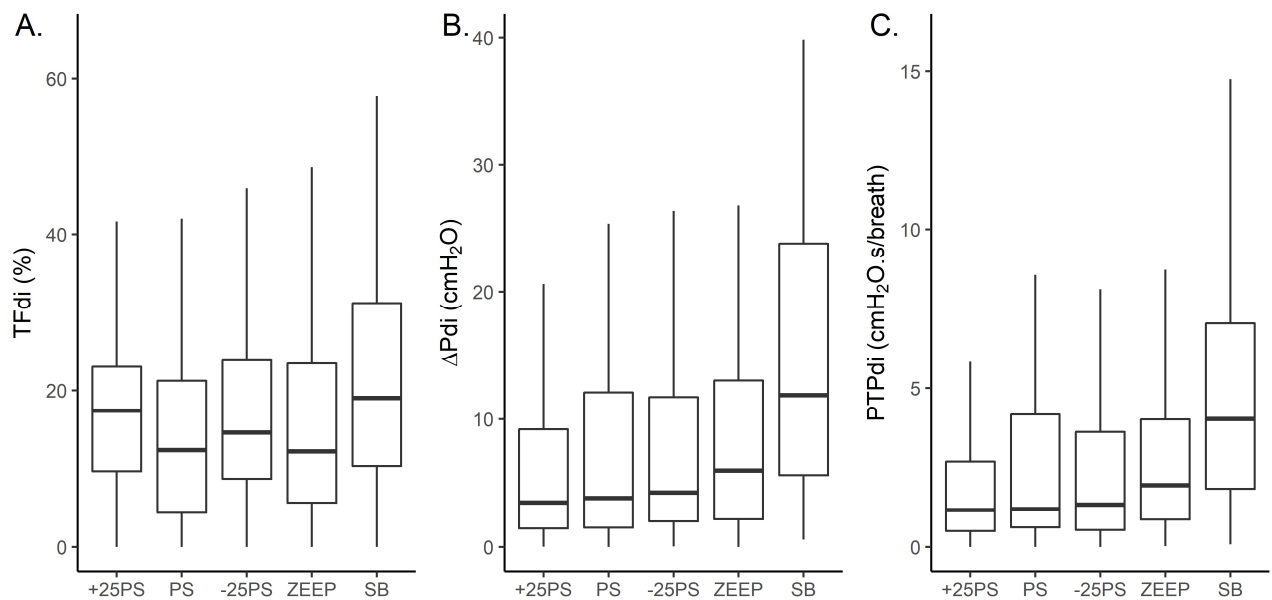


Figure 3

Figure 3. Diaphragm thickening fraction (TFdi, panel A.), changes in transdiaphragmatic pressure (ΔP_{di} , panel B.) and diaphragm pressure-time product per breath (PTPdi, panel C.) according to the inspiratory load in healthy subjects. Box plots display the median and interquartile range. Whiskers represent the range.

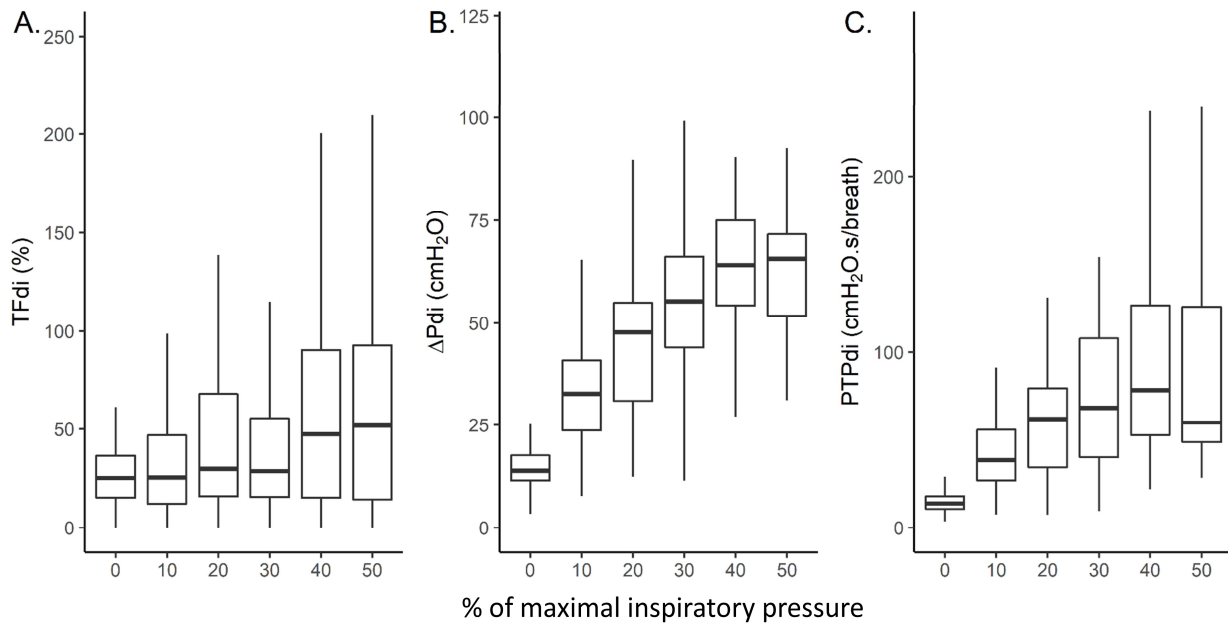


Figure 4

Figure 4. Group level relationships between diaphragm thickening fraction (TFdi) and changes in transdiaphragmatic pressure (ΔP_{di}) in healthy subjects (panel A.) and in mechanically ventilated patients (panel B.). Data are presented as mean \pm SD. PS, Initial pressure support settings; +25PS, pressure support increased by 25 %; -25PS, pressure support decreased by 25 %; ZEEP, zero endexpiratory pressure with initial pressure support. SB, spontaneous breathing.

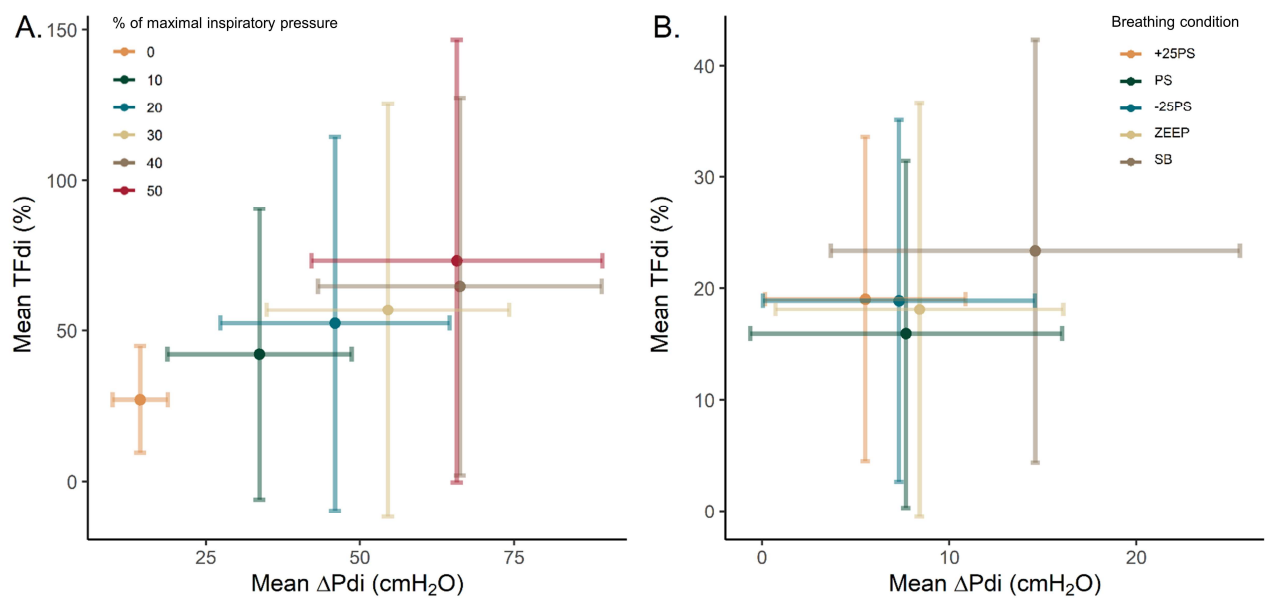
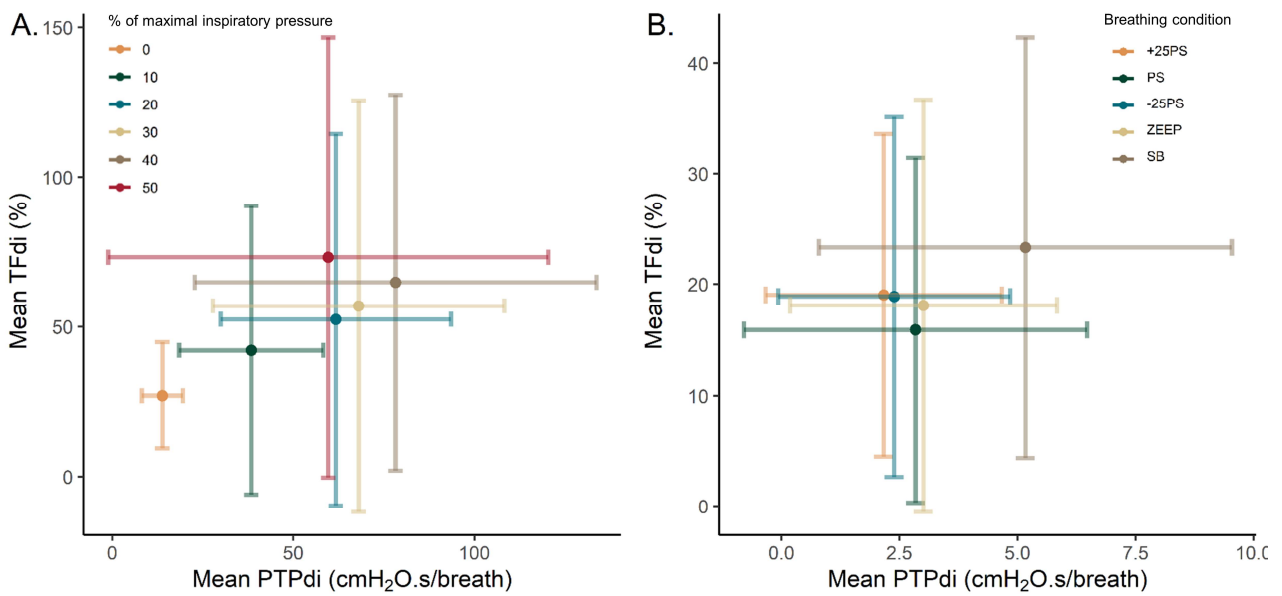


Figure 5

Figure 5. Group level relationships between diaphragm thickening fraction (TFdi) and diaphragm pressure-time product (PTPdi) in healthy subjects (panel A.) and in mechanically ventilated patients (panel B.). Data are presented as mean \pm SD. PS, Initial pressure support settings; +25PS, pressure support increased by 25 %; -25PS, pressure support decreased by 25 %; ZEEP, zero endexpiratory pressure with initial pressure support. SB, spontaneous breathing.



Poor correlation between diaphragm thickening fraction and transdiaphragmatic pressure in mechanically ventilated patients and healthy subjects

Thomas Poulard, Damien Bachasson, Quentin Fossé, Marie-Cécile Niérat, Jean-Yves Hogrel, Alexandre Demoule, Jean-Luc Gennisson, Martin Dres

Supplemental Digital Content

Figure SDC1. Individual relationships between changes in transdiaphragmatic pressure (ΔP_{di}) and diaphragm thickening fraction (TFdi) in healthy subjects. ρ , Spearman correlation coefficient.

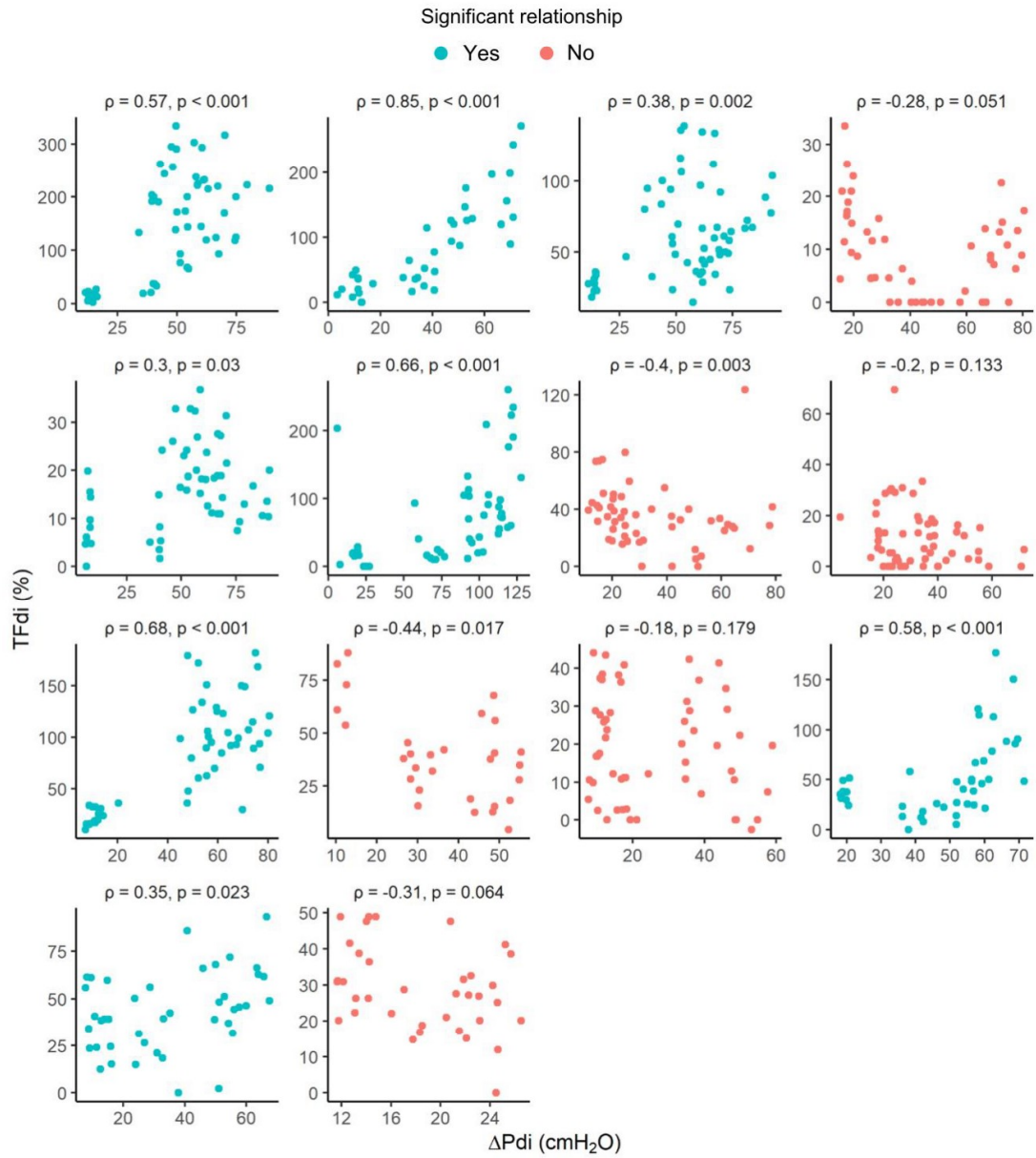


Figure SDC2. Individual relationships between changes in transdiaphragmatic pressure (ΔP_{di}) and diaphragm thickening fraction (TF_{di}) in mechanically ventilated patients. ρ , Spearman correlation coefficient.

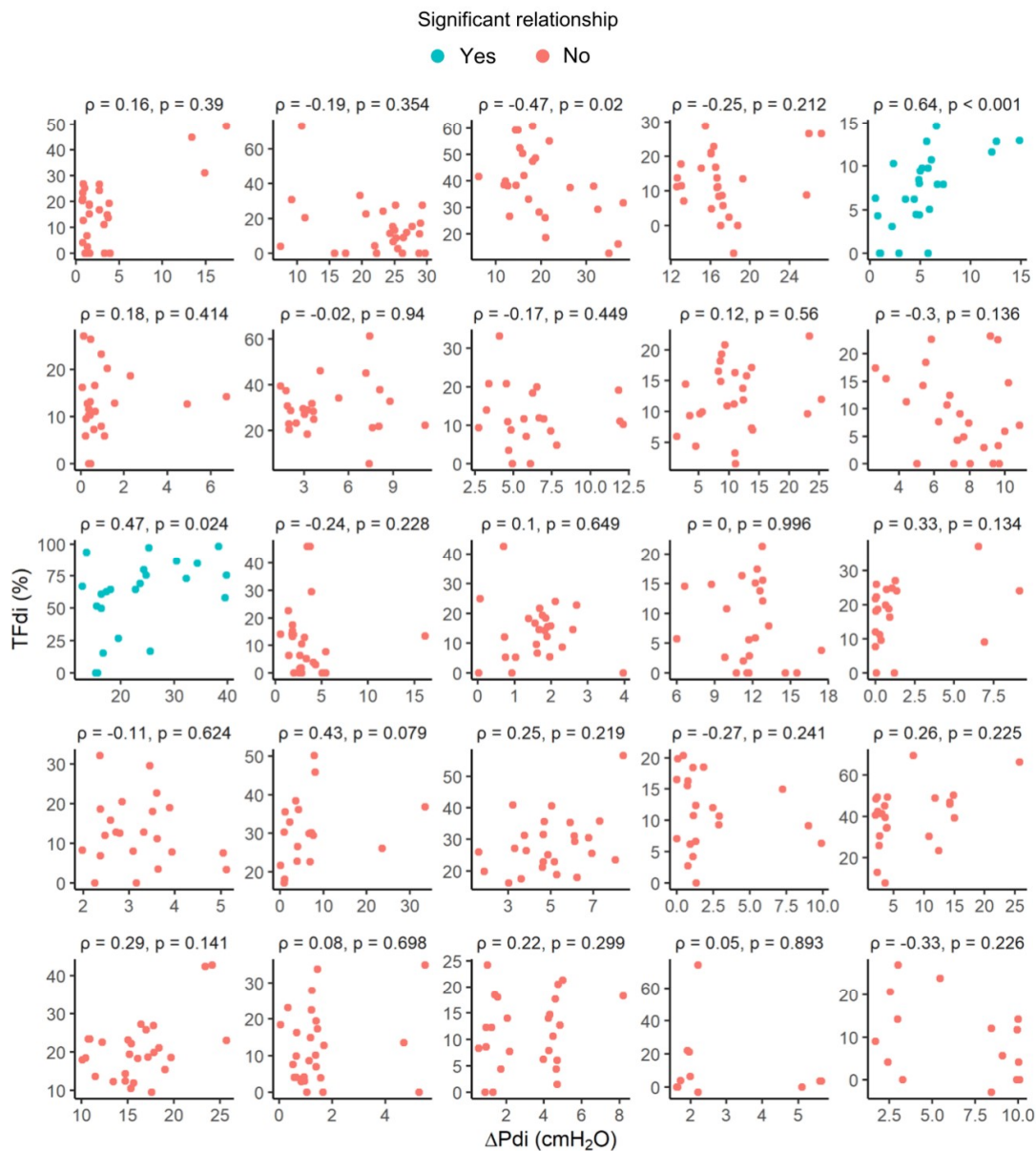


Figure SDC3. Individual relationships between diaphragm pressure-time product (PTPdi) and diaphragm thickening fraction (TFdi) in healthy subjects. Subjects are arranged in the same order as in Figure SDC 1. ρ , Spearman correlation coefficient.

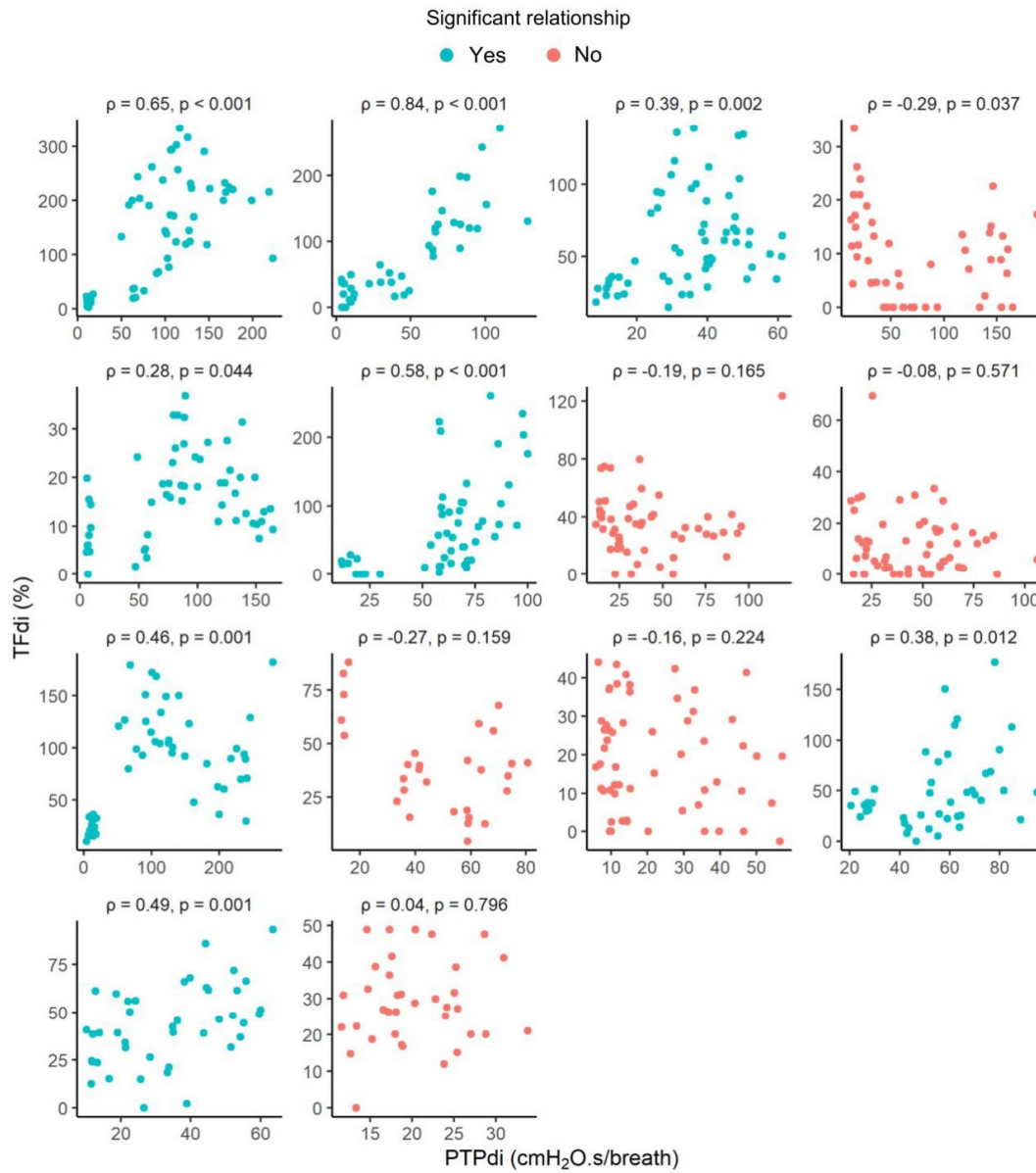


Figure SDC5. Relationship between changes in transdiaphragmatic pressure (ΔP_{di}) and diaphragm thickening fraction (TF_{di}) in two healthy subjects presenting with a significant correlation between the two parameters. Although significant, the slope of the relationships greatly differs between participants.

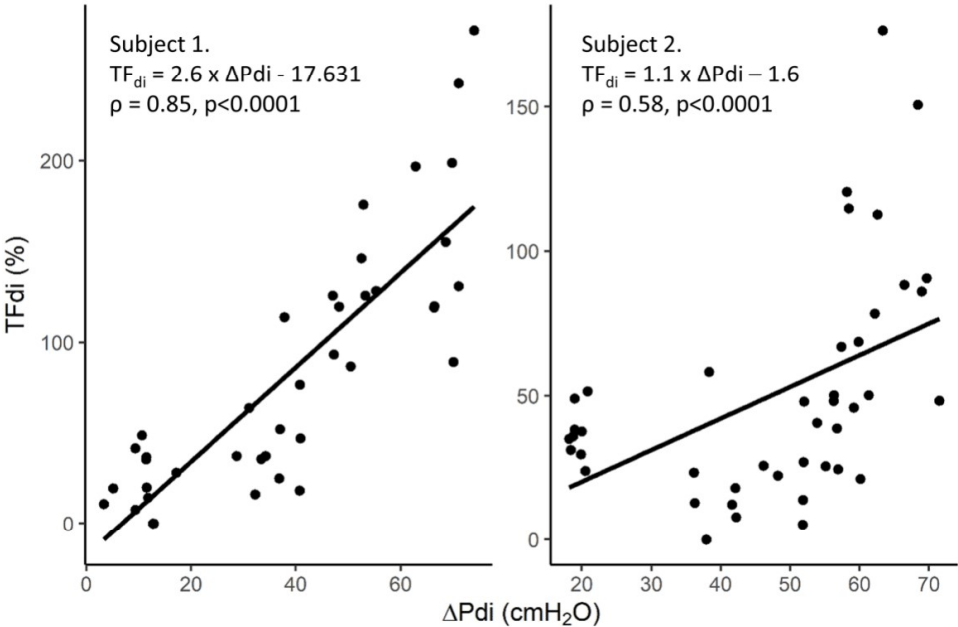


Table SDC1. Healthy subjects

Variables	Inspiratory load (% of maximal inspiratory pressure)					
	0	10	20	30	50	
TFdi, %	Median (Q1 – Q3)	25 (15 – 36)	25 (12 – 47)	31 (16 – 70)	31 (16 – 68)	45 (14 – 89)
	SEM (95% CI)	10 (8 – 12)	21 (18 – 27)	21 (17 – 26)	19 (16 – 25)	25 (20 – 32)
	ICC (95% CI)	0.75 (0.56 – 0.89)	0.87 (0.75 – 0.95)	0.93 (0.86 – 0.97)	0.91 (0.80 – 0.97)	0.89 (0.77 – 0.96)
Δ Pdi, cmH_2O	Median (Q1 – Q3)	13.8 (11.4 – 17.6)	32.7 (23.7 – 40.8)	47.7 (30.1 – 55.0)	55.3 (44.1 – 66.1)	64.5 (54.4 – 76.2)
	SEM (95% CI)	2.1 (1.7 – 2.6)	7.8 (6.5 – 9.8)	4.9 (4.1 – 6.1)	4.3 (3.6 – 5.4)	8.1 (6.7 – 10.4)
	ICC (95% CI)	0.82 (0.66 – 0.93)	0.78 (0.60 – 0.91)	0.95 (0.89 – 0.98)	0.97 (0.93 – 0.99)	0.90 (0.79 – 0.97)
PTPdi, $cmH_2O.s/breath$	Median (Q1 – Q3)	14 (11 – 18)	38 (27 – 56)	62 (34 – 79)	68 (40 – 108)	78 (53 – 127)
	SEM (95% CI)	2.4 (2.0 – 3.2)	9.37 (7.68 – 12.43)	13.2 (10.8 – 17.3)	14.8 (12.1 – 19.7)	24.2 (19.4 – 33.1)
	ICC (95% CI)	0.84 (0.68 – 0.95)	0.84 (0.67 – 0.95)	0.89 (0.75 – 0.96)	0.88 (0.75 – 0.96)	0.89 (0.74 – 0.97)
PTPdi, $cmH_2O.s/min$	Median (Q1 – Q3)	155 (126 – 208)	493 (392 – 611)	701 (451 – 903)	766 (540 – 978)	938 (715 – 1245)
	SEM (95% CI)	31 (26 – 38)	88 (74 – 110)	111 (93 – 139)	122 (102 – 152)	190 (158 – 244)
	ICC (95% CI)	0.70 (0.50 – 0.87)	0.83 (0.68 – 0.93)	0.88 (0.76 – 0.95)	0.92 (0.85 – 0.97)	0.88 (0.75 – 0.96)
Respiratory rate, $cycles/min$	Median (Q1 – Q3)	12 (10 – 14)	13 (11 – 15)	12 (11 – 14)	12 (10 – 14)	12 (10 – 15)
V_T , mL/kg	Median (Q1 – Q3)	7.7 (5.9 – 8.9)	4.0 (3.1 – 5.3)	8.5 (6.6 – 14.3)	20.0 (9.5 – 26.9)	29.3 (10.7 – 42.8)

Median (25 to 75th percentile), standard error of measurement (SEM) and intraclass correlation coefficient (ICC) of diaphragm thickening fraction (TFdi), changes in transdiaphragmatic pressure (Δ Pdi), and diaphragm pressure-time product (PTPdi) across the different breathing conditions in healthy subjects. Respiratory rate and tidal volume (V_T) are also presented. (95% CI), 95% confidence interval.

Table SDC2. Mechanically ventilated patients

Variables	Condition of ventilation				
	+25PS	PS	-25PS	ZEEP	SB
TFdi, %	Median (Q1 – Q3) SEM (95% CI) ICC (95% CI)	13 (4 – 22) 8 (5 – 18) 0.80 (0.2 – 0.95)	15 (8 – 25) 10 (7 – 15) 0.71 (0.33 – 0.90)	13 (5 – 25) 10 (7 – 16) 0.76 (0.42 – 0.92)	20 (11 – 32) 11 (6 – 71) 0.88 (-0.76 – 0.99)
Δ Pdi, <i>cmH₂O</i>	Median (Q1 – Q3) SEM (95% CI) ICC (95% CI)	3.8 (1.5 – 12.1) 2.3 (1.6 – 5.4) 0.94 (0.72 – 0.99)	4.3 (2.0 – 11.7) 0.8 (0.6 – 1.3) 0.99 (0.97 – 1.00)	6.0 (2.2 – 13.0) 1.1 (0.8 – 1.8) 0.98 (0.95 – 1.00)	11.5 (5.5 – 23.4) 2.3 (1.3 – 15.8) 1.00 (0.99 – 1.00)
PTPdi, <i>cmH₂O.s/breath</i>	Median (Q1 – Q3) SEM (95% CI) ICC (95% CI)	1.3 (0.6 – 4.6) 1.02 (0.70 – 2.40) 0.94 (0.72 – 0.99)	1.3 (0.5 – 3.6) 0.50 (0.38 – 0.81) 0.97 (0.90 – 0.99)	1.9 (0.9 – 4.0) 0.59 (0.44 – 0.95) 0.97 (0.90 – 0.99)	4.1 (1.9 – 7.1) 1.46 (0.82 – 9.90) 0.98 (0.46 – 1.00)
PTPdi, <i>cmH₂O.s/min</i>	Median (Q1 – Q3) SEM (95% CI) ICC (95% CI)	24 (11 – 98) 27 (18 – 63) 0.90 (0.54 – 0.98)	32 (10 – 85) 13 (10 – 21) 0.97 (0.91 – 0.99)	44 (18 – 112) 14 (11 – 23) 0.97 (0.91 – 0.99)	119 (40 – 185) 34 (19 – 231) 0.99 (0.53 – 1.00)
Respiratory rate, <i>cycles/min</i>	Median (Q1 – Q3)	21 (16 – 28)	22 (17 – 30)	24 (18 – 30)	26 (20 – 31)
V_T , <i>mL/kg</i>	Median (Q1 – Q3)	4.9 (4.2 – 5.9)	4.7 (3.9 – 5.7)	4.7 (3.8 – 6.1)	3.8 (3.1 – 5.2)

Median (25 to 75th percentile), standard error of measurement (SEM) and intraclass correlation coefficient (ICC) of diaphragm thickening fraction (TFdi), changes in transdiaphragmatic pressure (Δ Pdi), and diaphragm pressure-time product (PTPdi) across the different breathing conditions in mechanically ventilated patients. Respiratory rate and tidal volume (V_T) are also presented. (95% CI), 95% confidence interval; PS, Initial pressure support settings; +25PS, pressure support increased by 25 %; -25PS, pressure support decreased by 25 %; ZEEP, zero end-expiratory pressure with initial pressure support. SB, spontaneous breathing

Synthèse Etude 1

Ce travail a permis d'étudier à l'échelle du groupe et à l'échelle individuelle la relation entre le TFdi et la pression transdiaphragmatique. Chez le sujet sain, quand bien même une relation significative existe entre le TFdi et la pression transdiaphragmatique à l'échelle du groupe, les relations intra-individuelles transmettent un tout autre message. En effet, seulement 50 % des participants présentaient une corrélation significative entre le TFdi et les indices de pression transdiaphragmatique. Chez le patient sous ventilation mécanique, les relations à l'échelle du groupe entre TFdi – ΔP_{di} et TFdi – PTPdi était très faibles. Seulement deux des 25 patients présentaient une corrélation intra-individuelle significative entre ces différents paramètres.

Ces résultats pourraient partiellement s'expliquer par une reproductibilité modérée de la mesure de TFdi, liée au caractère manuel de cette mesure. Les différentes conformations thoraco-abdominales limitant le transfert de force du diaphragme en pression transdiaphragmatique, ainsi que l'éventuel recrutement de muscle inspiratoires extra-diaphragmatique perturbant la mesure de pression transdiaphragmatique pourraient aussi en partie expliquer la faible relation entre le TFdi et l'effort du diaphragme. Ce travail ne remet pas en cause l'utilité du TFdi comme outil diagnostique pour prédire l'issue du sevrage de la ventilation mécanique. En revanche, il démontre que le TFdi ne peut pas être utilisé comme outil d'évaluation de la fonction diaphragmatique, que ce soit chez le sujet sain ou chez le patient ventilé.

ÉTUDE 2

L'élastographie par ondes de cisaillement pour l'évaluation de
la fonction diaphragmatique du patient sous ventilation
mécanique : une analyse cycle à cycle

Publication associée

Fossé, Q.*, Poulard, T.*, Niérat, M. C., Virolle, S., Morawiec, E., Hogrel, J. Y., Similowski, T., Demoule, A., Gennisson, J. L., Bachasson, D.*, & Dres, M*. (2020, Nov 27). Ultrasound shear wave elastography for assessing diaphragm function in mechanically ventilated patients: a breath-by-breath analysis. *Crit Care*, 24(1), 669.

* Auteurs ayant contribué de manière égale

Préambule

La méthode de référence d'évaluation de la fonction diaphragmatique consiste à mesurer la pression transdiaphragmatique grâce à des sondes œsophagienne et gastrique (Agostoni & Rahn, 1960). Le caractère invasif de cette méthode limite son application clinique, nécessitant l'utilisation de technique plus simple d'accès telle que l'échographie. Au-delà de sa capacité d'imagerie, l'échographie propose également un moyen de quantifier la rigidité des tissus biologiques tels que les muscles (Gennisson *et al.*, 2013). Cette technique, nommée élastographie par ondes de cisaillement, permet d'estimer la force produite par un muscle (Hug *et al.*, 2015).

Des travaux chez le sujet sain ont démontré que les changements de rigidités du diaphragme étaient fortement corrélés aux variations de pression de ce dernier (Bachasson *et al.*, 2019). Cette technique pourrait permettre d'estimer de manière non invasive le travail du diaphragme. Plus spécifiquement, l'élastographie par ondes de cisaillement pourrait s'avérer être un outil pertinent d'évaluation de la fonction diaphragmatique du patient ventilé. L'objectif de cette étude était d'évaluer le lien entre les changements de rigidité du diaphragme et les changements de pression transdiaphragmatique chez le patient ventilé.

Mots clés

Diaphragme, Dysfonction diaphragmatique, Ventilation mécanique, Imagerie par échographie, Elastographie par ondes de cisaillement, Pression transdiaphragmatique, Unité de soins intensifs

RESEARCH

Open Access



Ultrasound shear wave elastography for assessing diaphragm function in mechanically ventilated patients: a breath-by-breath analysis

Quentin Fossé^{1,2†}, Thomas Poulard^{3,4†}, Marie-Cécile Niérat¹, Sara Virolle^{1,2}, Elise Morawiec^{1,2}, Jean-Yves Hogrel³, Thomas Similowski^{1,2}, Alexandre Demoule^{1,2}, Jean-Luc Gennisson⁴, Damien Bachasson^{3†} and Martin Dres^{1,2*†}

Abstract

Background: Diaphragm dysfunction is highly prevalent in mechanically ventilated patients. Recent work showed that changes in diaphragm shear modulus (Δ SMdi) assessed using ultrasound shear wave elastography (SWE) are strongly related to changes in Pdi (Δ Pdi) in healthy subjects. The aims of this study were to investigate the relationship between Δ SMdi and Δ Pdi in mechanically ventilated patients, and whether Δ SMdi is responsive to change in respiratory load when varying the ventilator settings.

Methods: A prospective, monocentric study was conducted in a 15-bed ICU. Patients were included if they met the readiness-to-wean criteria. Pdi was continuously monitored using a double-balloon feeding catheter orally introduced. The zone of apposition of the right hemidiaphragm was imaged using a linear transducer (SL10-2, Aixplorer, Supersonic Imagine, France). Ultrasound recordings were performed under various pressure support settings and during a spontaneous breathing trial (SBT). A breath-by-breath analysis was performed, allowing the direct comparison between Δ Pdi and Δ SMdi. Pearson's correlation coefficients (r) were used to investigate within-individual relationships between variables, and repeated measure correlations (R) were used for determining overall relationships between variables. Linear mixed models were used to compare breathing indices across the conditions of ventilation.

Results: Thirty patients were included and 930 respiratory cycles were analyzed. Twenty-five were considered for the analysis. A significant correlation was found between Δ Pdi and Δ SMdi ($R = 0.45$, 95% CIs [0.35–0.54], $p < 0.001$). Individual correlation displays a significant correlation in 8 patients out of 25 ($r = 0.55$ – 0.86 , all $p < 0.05$, versus $r = -0.43$ – 0.52 , all $p > 0.06$). Changing the condition of ventilation similarly affected Δ Pdi and Δ SMdi. Patients in which Δ Pdi– Δ SMdi correlation was non-significant had a faster respiratory rate as compared to that of patient with a significant Δ Pdi– Δ SMdi relationship (median (Q1–Q3), 25 (18–33) vs. 21 (15–26) breaths.min⁻¹, respectively).

Conclusions: We demonstrate that ultrasound SWE may be a promising surrogate to Pdi in mechanically ventilated patients. Respiratory rate appears to negatively impact SMdi measurement. Technological developments are needed to generalize this method in tachypneic patients.

*Correspondence: martin.dres@aphp.fr

[†]Quentin Fossé, Thomas Poulard, Damien Bachasson, and Martin Dres have contributed equally to this work

¹Sorbonne Université, INSERM, UMRS1158 Neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique, Paris, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2020. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Trial registration: NCT03832231.

Keywords: Diaphragm, Diaphragm dysfunction, Mechanical ventilation, Ultrasound imaging, Shear wave elastography, Transdiaphragmatic pressure, Intensive care unit

Background

Acute respiratory failure is a common cause of admission in the intensive care unit (ICU) that can require invasive mechanical ventilation to relieve respiratory muscles work of breathing and ensure satisfactory gas exchange [1]. However, mechanical ventilation may produce harmful effects leading to the worsening of the patient's prognosis independently of the primary reason for intubation [2]. More specifically, ventilator-induced diaphragm unloading results in time-dependent disuse atrophy of diaphragm myofibers [3, 4] and decreased diaphragm pressure-generating capacity [5, 6]. This is a serious issue that has been associated with prolonged duration of mechanical ventilation, difficult and prolonged weaning, and increased mortality [7–11]. Minimizing the ventilator unloading-induced diaphragm dysfunction may become a critical goal in the management of mechanically ventilated patients [12]. This strategy, namely the diaphragm protective ventilation [13], could not be implemented without a reliable and easy accessible monitoring of the diaphragm function. However, monitoring the diaphragm function in the ICU is not straightforward [7] as the gold standard relies on the recording of transdiaphragmatic pressure (Pdi) that is not widely available [14]. The later explains the growing interest of diaphragm ultrasound (US) as it provides direct visualization of muscle structure and functioning [15]. Diaphragm US is an interesting tool for assessing diaphragm function [16], monitoring its temporal structure changes (thickness, thickening, excursion, [3, 17]) and predicting weaning outcome [9, 16–19]. Beyond standard US imaging, ultrasound shear wave elastography (SWE) allows direct and real-time quantification of the mechanical properties of tissues [20]. Briefly, SWE relies on the measurement of the propagation velocity of shear waves remotely generated inside tissues by ultrasonic focused beams. This measurement is performed in three main steps. First an US pushing beam is focused remotely within the tissue. This results in the propagation of transient shear waves, propagating parallel to the surface of the US probe. Second, the probe switches to an ultrafast imaging mode, allowing the tracking of the propagating shear wave along the imaging plane. Finally, after estimating the shear wave speed between two points of the image, the US scanner is able to reconstruct a shear modulus (i.e. stiffness) map of the region of interest [20]. A typical B-Mode image overlaid with the elastography map is presented in

Fig. 1. Local muscle shear modulus (i.e. stiffness) measured using SWE has been shown to provide reliable estimates of passive and active muscle force in locomotor muscles [21, 22]. Lately, we demonstrated that changes in diaphragm shear modulus (SMdi) reflect changes in Pdi during isovolumetric inspiratory efforts and ventilation against inspiratory loading in healthy subjects [23]. Recently, Flatres et al. performed measurements of shear modulus in the diaphragm (i.e. at the end of expiration only) and in limb muscles of critically ill patients and found a good intra- and inter-operator reliability, but the relationship with diaphragm function was not investigated [24]. Therefore, the present study aimed at investigating: (i) the agreement between changes in SMdi and changes in transdiaphragmatic pressure in mechanically ventilated patients and (ii), whether or not changes in SMdi are responsive to respiratory load when varying the ventilator settings. Secondary objective was to investigate changes in SMdi in patients undergoing a spontaneous breathing trial.

Methods

This study followed the STROBE guidelines for observational study [25]. It was conducted in a medical 15-bed ICU from February 2019 to February 2020. It

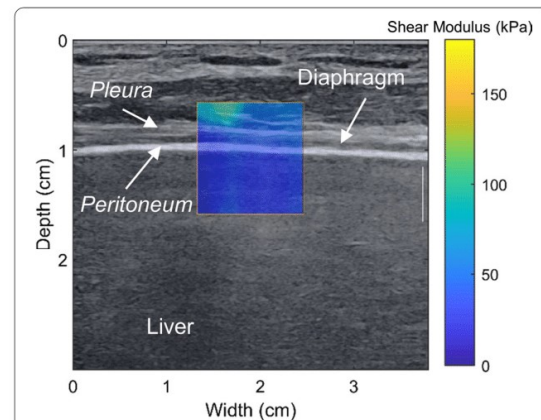


Fig. 1 Typical ultrasound image obtained during shear wave elastography imaging of the diaphragm. Shear modulus map obtained from ultrasound shear wave elastography overlaid with standard ultrasound B-Mode during intercostal scanning of the diaphragm at the right zone of apposition

was approved by an ethical committee (ID RCB: 2018-A022311-54) and referenced on ClinicalTrials.gov (NCT03832231). Written informed consent was obtained from all patients or their relatives.

Participants

Patients older than 18 years old were eligible for inclusion if they had been intubated and ventilated for at least 24 h, and failed a first spontaneous breathing trial (SBT). They could be included if they met predefined readiness-to-wean criteria on daily screening [26] and were therefore ready for a second SBT. Readiness-to-wean criteria were the following: $\text{SaO}_2 > 90\%$ or $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 150$ mmHg with a fraction of inspired oxygen (FiO_2) $\leq 40\%$, no or minimal vasopressor, and a positive end-expiratory pressure (PEEP) ≤ 8 cmH₂O. Patients who were pregnant, under a legal protection measure, with a contraindication to the insertion of a gastric-esophageal probe (esophageal bleeding), or with known allergies to anesthetizing were not included.

Flow and pressure measurements

A flow sensor (Hamilton Medical, Bonaduz, Switzerland) connected to a spirometer (ADInstruments, Bella Vista, Australia) was used to continuously measure flow. Esophageal (Pes) and gastric (Pga) pressures were monitored using a double-balloon feeding catheter (NutriVent™, Mirandola, Modena, Italy). The catheter was inserted through the mouth or nostril in the esophagus as demonstrated by the appearance of cardiac artifacts and appropriate negative swings of pressure during inspiration. Both balloons were inflated with 3 to 4 ml of air and connected to separated differential pressure transducers (model DP45-32, Validyne, Northridge, CA). The correct position of the esophageal balloon was confirmed by a dynamic occlusion test allowing the visualization of a corresponding deflation in esophageal pressure and airway pressure during inspiratory effort [27]. Flow and pressure signals were digitized (Powerlab, ADInstruments, Sydney, Australia) and recorded at a sampling frequency of 1 kHz (LabChart, ADInstruments). Pdi was obtained by the online subtraction of Pes from Pga.

Ultrasound imaging and shear wave elastography

The zone of apposition of the right hemidiaphragm was imaged using an ultrafast US scanner (Aixplorer, Supersonic Imagine, France) driving a linear transducer array (SL 10-2, Supersonic Imagine). The probe was placed on the mid-axillary line, vertical to the chest wall, at the 8th–11th intercostal space and the spot was skin marked. US gel was generously applied to optimize acoustic coupling and minimal pressure was applied to the transducer to limit tissue deformation and/or alteration of breathing

mechanics. In this location, the diaphragm appears as a three-layered structure just superficial to the liver, consisting of a relatively non-echogenic muscular layer bounded by two echogenic lines corresponding to the diaphragm *pleura* and *peritoneum* (Fig. 1). The rotation and angle of the transducer were then finely adjusted to obtain maximal echo intensity from diaphragm *pleura* and *peritoneum*. Using the built-in SWE mode of the US scanner, the region of interest was placed at the desired depth to fully cover the diaphragm. The sampling rate of SWE ranged from 1.6 to 2 Hz, depending on diaphragm depth. B-mode images were simultaneously displayed on the US scanner with a frame rate of 12 Hz. B-mode frames and shear wave velocity modulus values maps were retrieved from the US scanner for off-line processing. All US measurements were taken by a single operator (QF).

Study protocol

Patients were in a semi-recumbent position throughout the study. Sedations were not modified during the protocol. The study was carried out as follows: i) recordings under different conditions of pressure support ventilation, ii) recordings during a SBT.

Conditions of mechanical ventilation

At baseline, patients were ventilated under pressure support ventilation mode. In each patient, 4 consecutive conditions of ventilation were applied in a randomized order: (i) initial ventilator settings predefined by the attending physician (PS), (ii) +25% pressure support with baseline PEEP (PS_{+25%}), (iii) -25% pressure support with baseline PEEP (PS_{-25%}) and (iv) baseline pressure support and zero end-expiratory pressure (PS_{ZEEP}). Each breathing condition was maintained for 10 min with 30-s acquisitions performed at 3 and 9 min within the condition.

Spontaneous breathing trial

Every patient underwent a planned 30 min SBT during which no assistance was provided from the ventilator (pressure support and PEEP were set at 0 cmH₂O). This modality of SBT, part of usual care of our ICU, reflects the work of breathing after extubation [28]. Thirty seconds US and pressure recordings were performed at the onset of the SBT and every five minutes, for a maximum of 30 min. Failure of the SBT was defined by the following criteria: respiratory rate ≥ 35 breaths/min or increase $\geq 50\%$, SpO₂ $\leq 90\%$ or PaO₂ ≤ 50 mmHg (with FiO₂ $\geq 50\%$), heart rate ≥ 140 beats/min, new onset of supraventricular or ventricular arrhythmia, systolic arterial pressure > 180 or < 90 mmHg, alteration of consciousness, and diaphoresis or any signs of respiratory distress [26]. In case of failure of the SBT, initial ventilator

settings were resumed. Otherwise, the SBT was defined as successful and the decision of extubation was taken by the clinician in charge.

Data analysis

Analysis of shear modulus maps

Data were analyzed offline using standardized MATLAB (Mathworks, Natick, MA, USA) scripts. A rectangular region of interest (ROI) was drawn manually in the center of the diaphragm on the first frame of each recording. The ROI was replicated on subsequent frames. Diaphragm shear modulus was calculated as $SMdi = \rho \cdot Vs^2$, where Vs is the velocity of the shear wave and ρ is the muscle density (1000 kg/m^3). $SMdi$ was reported as the median shear modulus within each ROI.

Breath-by-breath analysis

Changes in Pdi (ΔPdi), Pes (ΔPes), Pga (ΔPga) and $SMdi$ ($\Delta SMdi$) were computed for each respiratory cycle. The cycles were delimited by the deflations of the esophageal pressure signal and not with the flow signal since it could mask the onset of the inspiratory effort, especially when the patient has to overcome intrinsic PEEP [29, 30]. During inspiration, ΔPes was computed as the difference between the start of the decrease in Pes and the negative peak value of Pes . ΔPga was computed as the difference between the start of the increase in Pga and the positive peak value of Pga during inspiration. ΔPdi was computed as the difference between the start of the increase in Pdi and the positive peak value of Pdi during inspiration. $\Delta SMdi$ was calculated as the difference between the value of $SMdi$ at the start of inspiration the positive peak value of $SMdi$ during inspiration. Transdiaphragmatic pressure time product (PTPdi) per breath was also computed [31]. For every ventilatory condition, the 3 cycles with the least variation in ΔPdi were considered as representative of a given ventilatory condition and selected for further analysis. Maximal transdiaphragmatic pressure (Pdi_{max}) was measured before the SBT using a one-way valve allowing exhalation only [32]. Pdi_{max} was calculated as the difference between Pdi at functional residual capacity and maximal Pdi during the Mueller maneuver. A video showing US imaging along with the temporal evolution of flow, internal pressures, and $SMdi$ is available in Additional file 1: S1.

Statistics

Results are presented as median (Q1-Q3) for descriptive statistics. We calculated our sample size based on the expected correlation between ΔPdi and $\Delta SMdi$ of 0.7 [23]. A required sample size of 17 patients was obtained. Sample size was then increased to compensate for any patients that would have to be withdrawn from the study

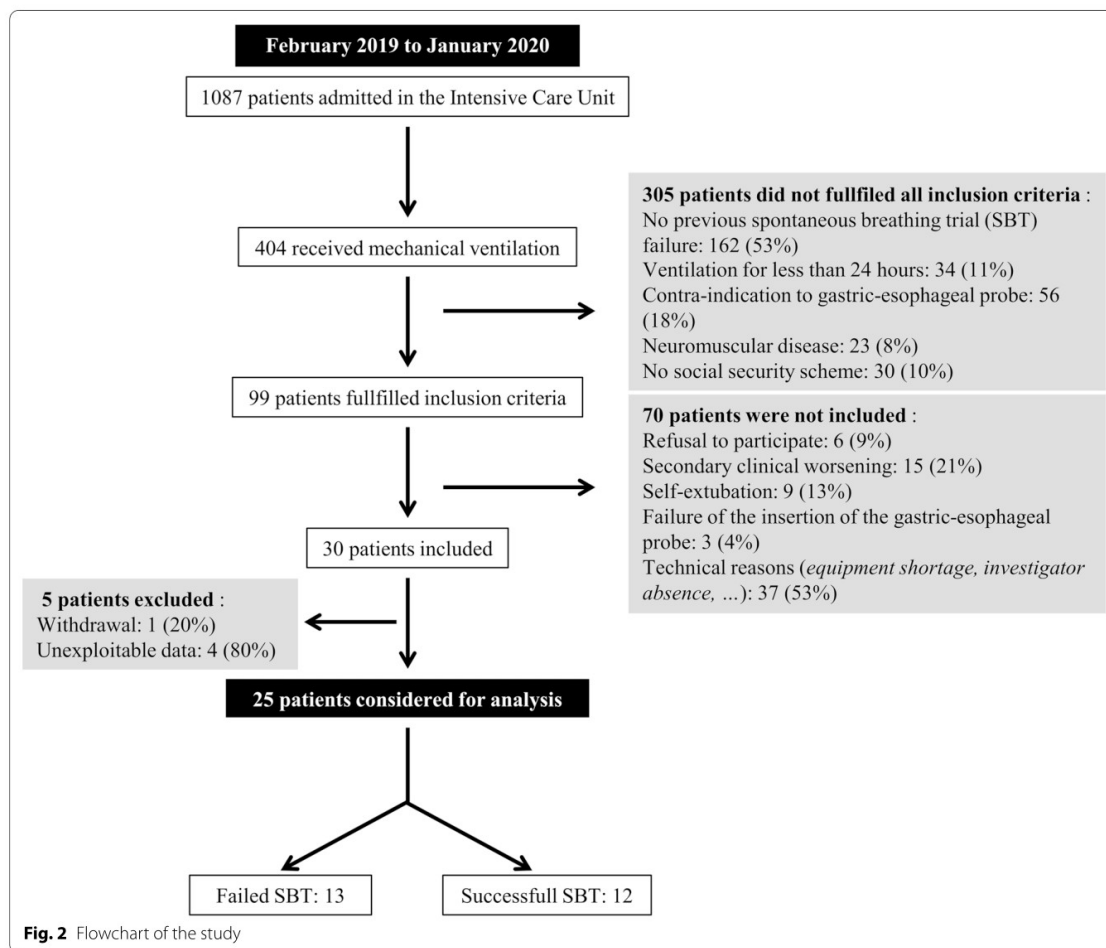
for any reason. Differences in measured variables across the conditions of ventilation were assessed using linear mixed models. Linear mixed models were chosen over traditional two-way repeated ANOVAs given their ability to handle unbalanced data [33]. More specifically, six patients who failed the SBT had only one measurement during the SBT so that they would have been excluded from analysis using two-way repeated ANOVAs. Linear mixed models were also used to compare measured variables between patients based on the outcome of the SBT (success or failure) and to test the interaction effect between ventilatory condition \times SBT outcome. Data from the ninth minute of each PS conditions and during the first and last measurements of the SBT were used for linear mixed models. Tukey's post hoc tests were performed when a significant main or interaction effect was found.

Pearson's correlation coefficients were used to investigate within-individual relationships between variables. Repeated measure correlation (R, 95% CIs) was used for determining overall relationships between variables [34]. Paired t-tests were used to compare differences in breathing pattern, diaphragm function, and $SMdi$ between the SBT start and end-points for the failure and success groups. Unpaired t-tests were used to compare differences in breathing pattern, diaphragm function, and $SMdi$ between patients who failed and succeeded the SBT. Unpaired t-tests were also used to compare differences in patients' characteristics (age and BMI), breathing pattern, diaphragm function, and $\Delta SMdi$ between patients who presented a significant ($p < 0.05$) ΔPdi - $\Delta SMdi$ correlation and their counterparts. Analyses were performed in the computing environment R [35]. Significance was set at $p < 0.05$ for all tests.

Results

Population

Between February 2019 and February 2020, 1087 patients were admitted within the ICU. 404 patients received invasive mechanical ventilation, 99 fulfilled the inclusion criteria leading to the enrollment of 30 patients. Twenty-five patients were considered for subsequent analysis (see the flow chart of the study in Fig. 2). The main characteristics of patients are displayed in Table 1. The main reason for intubation was acute respiratory failure, and patients were ventilated since 4 (3–7) days at the time of inclusion. At baseline, patients were receiving a pressure support level of 10 (10–13) cmH_2O and a PEEP level of 5 (5–5) cmH_2O . A total of 3878 breathing cycles were recorded and 930 were considered for further analysis (i.e. corresponding to triplicate for each condition of ventilation). All patients tolerated each condition of the protocol.



Changes in diaphragm shear modulus and diaphragm function across breathing conditions

Changes in breathing pattern and ΔP_{es} , ΔP_{ga} , ΔP_{di} , PTP_{di} , and ΔSM_{di} at each condition of the protocol are shown in Table 2, and time course of ΔP_{di} , PTP_{di} , and ΔSM_{di} during the protocol is displayed in Fig. 3. There was a significant relationship between the level of ventilatory assistance and the breathing pattern, namely the respiratory rate increased and the tidal volume decreased while the ventilatory assistance decreased. Similarly, both PTP_{di} and ΔP_{di} significantly increased while the level of assistance decreased. Under PS ventilatory conditions, ΔP_{di} ranged between 0.1 and 38.1 cmH₂O and between 0.6 and 50.7 cmH₂O during the SBT. Similarly, ΔSM_{di} presented a stepwise increase corresponding to each decrease of the ventilatory assistance level.

Correlations between changes in diaphragm shear modulus and diaphragm function

Figure 4 shows individual and global correlations between ΔSM_{di} and ΔP_{di} . Repeated measure correlation showed a significant overall correlation between ΔSM_{di} and ΔP_{di} ($R=0.45$, 95% CIs [0.35–0.54], $p<0.001$). Regarding within-subject correlation analysis, ΔSM_{di} and ΔP_{di} exhibited a significant correlation in 8 patients and no significant correlation in 17 patients (see Supplemental Information S2 for individual correlation coefficient and p values). Figure 5 shows the temporal evolution of the airway flow, P_{es} , P_{ga} , P_{di} and SM_{di} in a patient with a strong ΔP_{di} – ΔSM_{di} correlation ($r=0.81$, $p=0.002$) and in a patient with no ΔP_{di} – ΔSM_{di} correlation ($r=0.14$, $p=0.643$) during the protocol. Patients in which ΔP_{di} – ΔSM_{di} correlation was non-significant were older, had a faster respiratory rate, lower ΔP_{di} , lower

Table 1 Characteristics of patients at inclusion

Characteristics	Values
<i>Demographics</i>	
Number	25
Age, years	65 (58–75)
Female, n (%)	6 (24%)
Body mass index, kg·m ⁻²	25 (22–28)
<i>Previous conditions</i>	
COPD, n (%)	9 (38%)
Chronic cardiac disease, n (%)	12 (50%)
Chronic kidney disease, n (%)	5 (21%)
Current smoking, n (%)	6 (25%)
<i>ICU stay descriptors</i>	
SAPS 2 score	51 (39–62)
SOFA score	5 (4–8)
Duration of intubation, days	4 (3–7)
<i>Main reason for intubation</i>	
Hypoxemic acute respiratory failure, n (%)	10 (40%)
Coma, n (%)	10 (40%)
Hypercapnic acute respiratory failure, n (%)	3 (12%)
Cardiac arrest, n (%)	2 (8%)
<i>Ventilator settings</i>	
Pressure support, cmH ₂ O	10 (10–12)
PEEP, cmH ₂ O	5 (5–5)
FiO ₂ , %	30 (30–40)
<i>Arterial blood gases</i>	
pH	7.4 (7.38–7.49)
PaO ₂ /FiO ₂	273 (170–312)
PaCO ₂ , mmHg	49 (40–58)
Maximal inspiratory pressure, cmH ₂ O	24 (17–35)
Number of spontaneous breathing trial, n	1 (1–2)

Results are shown as number (%) or median (Q1–Q3). SAPS II, simplified acute physiology score; SOFA, Sequential organ failure assessment. PEEP, positive end-expiratory pressure

PTPdi and lower ΔPga as compared to that of patients with significant ΔPdi–ΔSMdi correlation (Table 3). No difference in BMI was found between patients with and without a significant ΔPdi–ΔSMdi correlation (Table 3).

Comparison of diaphragm shear modulus in patients who failed and succeeded the spontaneous breathing trial

Thirteen patients (52%) failed the SBT. Reasons of failure were acute respiratory distress (5/13), neurologic impairment (4/13) and weaning induced pulmonary edema (4/13). ΔPdi and PTPdi tended to be higher at the start of the SBT in patients who failed the SBT as compared to their counterpart. No difference was found regarding ΔSMdi between the two groups of patients. Table 4 presents the breathing pattern and clinical characteristics of patients at the start and the end of the SBT, based on the outcome of the SBT.

Discussion

The present work provides new insights regarding the use of ultrasound shear wave elastography for the assessment of diaphragm function in patients under mechanical ventilation using a breath-by-breath analysis. First, we found that changes in diaphragm shear modulus and changes in transdiaphragmatic pressure were significantly correlated. However, when considering the relationship between diaphragm shear modulus and transdiaphragmatic pressure within individuals, the correlation was significant in only a third of patients and it was absent in the remaining patients. Second, we found no significant difference in diaphragm function and change in diaphragm shear modulus in response to changes in ventilatory conditions. Changes in transdiaphragmatic pressure and in diaphragm shear modulus significantly increased during the SBT. Third, we found no significant difference regarding SBT-induced changes in diaphragm shear modulus between patients who failed or succeeded the spontaneous breathing trial.

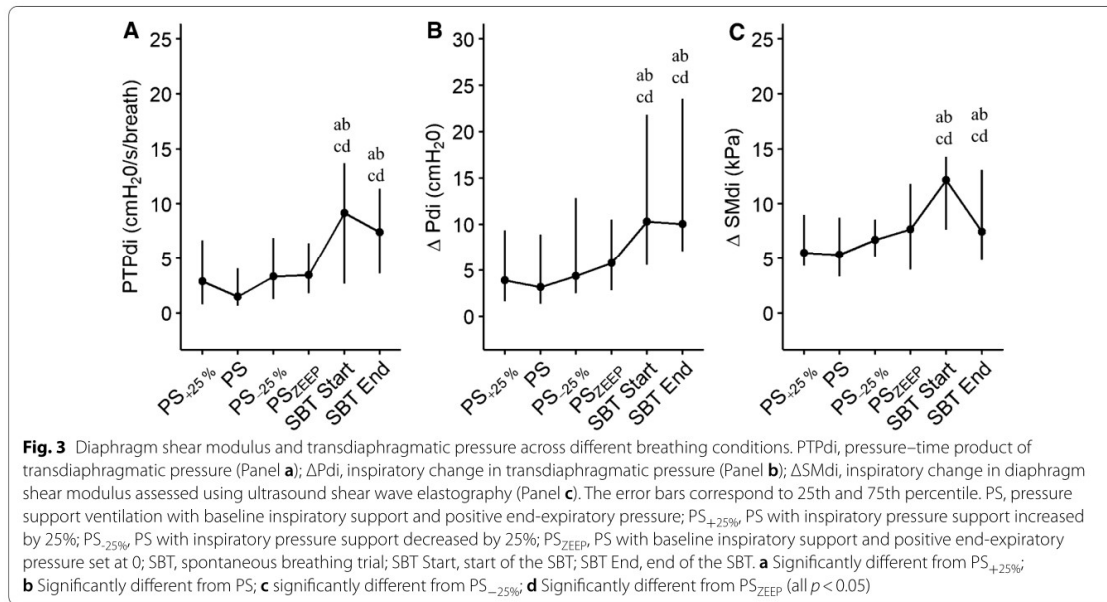
Diaphragm shear modulus as a surrogate of transdiaphragmatic pressure in mechanically ventilated patients

Changes in SMdi have been demonstrated to be strongly related to changes in mouth pressure during isovolumetric inspiratory efforts in healthy subjects ($R^2 = 0.94 \pm 0.05$) [36]. In a recent work, our group demonstrated a strong relationship between ΔSMdi and ΔPdi during both isovolumetric inspiratory effort and inspiratory threshold loading in healthy subjects [23]. Our findings in turn demonstrate in mechanically ventilated patients the linear relationship between ΔSMdi and ΔPdi (Fig. 4a). However, in the current work, ΔSMdi significantly correlated to ΔPdi in only one third of patients (Fig. 4b–d). There are several potential explanations for these findings. First, the range of ΔPdi measured, all conditions of ventilation considered, was largely smaller than those induced by isovolumetric inspiratory effort or inspiratory threshold loading (both performed between 0 and 60% of maximal inspiratory pressure) in our previous study. Consequently, the range over which ΔPdi and ΔSMdi values were measured (0–120 cmH₂O) was much wider than the one in the present study (0–50 cmH₂O with 62% of ΔPdi < 10 cmH₂O). Therefore, the moderate relationship between ΔSMdi and ΔPdi observed in our study may be partly explained by the relatively low, albeit more physiological, range over which diaphragm effort was analyzed. Our results support this hypothesis, as patients with a significant ΔPdi–ΔSMdi correlation displayed higher ΔPdi (Table 3). Second, the sampling rate of SWE (~2 Hz) is a critical factor for the monitoring of

Table 2 Physiological variables and diaphragm shear modulus under the different ventilatory conditions

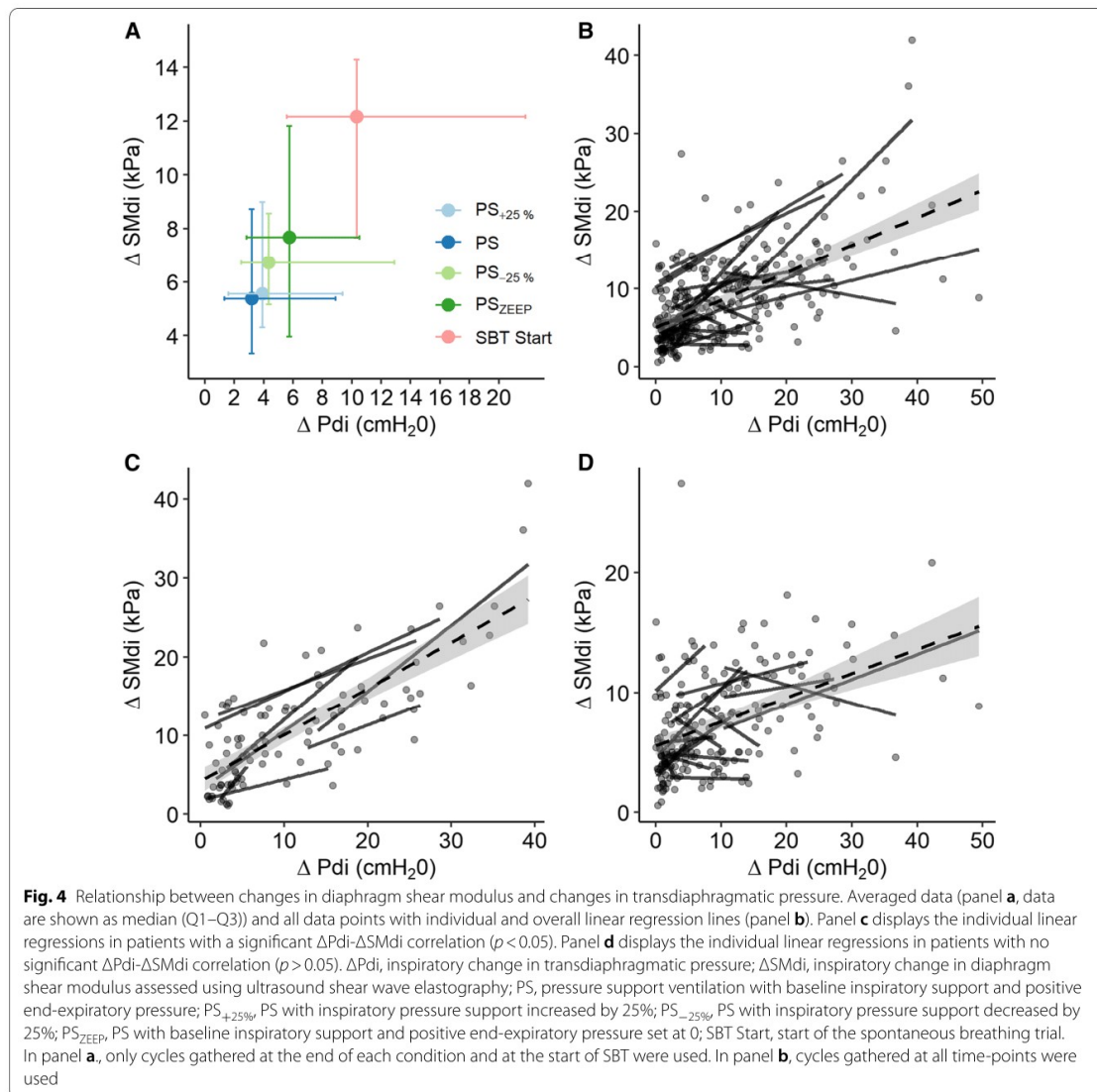
Variables	Condition of ventilation					
	PS	PS _{+25%}	PS _{-25%}	PS _{ZEEP}	SBT Start	SBT End
Pressure support, cmH ₂ O	13 (12–16)	10 (10–13)	8 (7–9)	10 (10–13)	0	0
PEEP, cmH ₂ O	5 (5–5)	5 (5–5)	5 (5–5)	0	0	0
V _T , mL/kg	5.7 (4.9–7.4) ^{def}	4.9 (4.2–6.2) ^{ef}	4.6 (4.1–5.4) ^{ace}	4.8 (3.8–6.8) ^{ae}	3.3 (3.1–4.9) ^{abcd}	3.9 (3.2–5.4) ^{ab}
Respiratory rate, cycles/min	19 (13–25)	21 (17–27)	23 (18–29)	24 (17–30)	24 (18–33) ^{ab}	26 (22–32) ^a
Inspiratory time, s	1.1 (1.0–1.6)	1.0 (0.9–1.3)	1.0 (0.9–1.2) ^a	1.0 (0.8–1.3)	1.2 (0.9–1.3) ^c	1.1 (0.9–1.3) ^a
Expiratory time, s	2.0 (1.5–2.8)	1.8 (1.3–2.4)	1.5 (1.2–2.1)	1.5 (1.2–2.2)	1.3 (1.0–1.8) ^{ab}	1.3 (1.0–1.6)
Inspiratory duty cycle	0.40 (0.37–0.45) ^e	0.41 (0.36–0.45)	0.39 (0.37–0.43) ^e	0.41 (0.38–0.43) ^e	0.45 (0.43–0.50) ^{abcd}	0.45 (0.41–0.47)
Minute ventilation (l·min ⁻¹)	7.8 (5.8–10.4)	8.1 (6.0–10.1)	7.9 (6.1–9.5)	8.2 (5.8–9.4)	6.4 (5.2–9.0)	7.5 (5.5–8.6)
ΔPdi, cmH ₂ O	3.9 (1.6–9.4) ^{ef}	3.2 (1.3–8.9) ^{ef}	4.3 (2.5–12.9) ^{ef}	5.8 (2.8–10.5) ^{ef}	10.3 (5.6–21.8) ^{abcd}	10.0 (7.1–23.5) ^{abcd}
PTPdi, cmH ₂ O/s/breath	2.9 (0.8–6.7) ^{ef}	1.5 (0.7–4.1) ^{ef}	3.4 (1.3–6.9) ^{ef}	3.5 (1.8–6.4) ^{ef}	9.2 (2.7–13.7) ^{abcc}	7.4 (3.6–11.4) ^{abcd}
PTPdi, cmH ₂ O/s/min	42 (17–131) ^{ef}	33 (16–137) ^{ef}	78 (23–128) ^{ef}	78 (34–167) ^f	188 (66–369) ^{abc}	178 (103–297) ^{abcd}
ΔPes, cmH ₂ O	-1.7 (-8.5 to -0.9) ^{ef}	-1.7 (-9.0 to -0.9) ^{ef}	-2.9 (-12.2 to -1.9) ^{ef}	-4.8 (-8.8 to -2.8) ^{ef}	-11.3 (-18.7 to -8.6) ^{abcd}	-10.6 (-23.5 to -9.3) ^{abcd}
ΔPga, cmH ₂ O	0.9 (0.2–2.3)	1.1 (0.2–1.9)	1.0 (0.5–2.3)	0.9 (0.3–2.4)	0.4 (0.0–1.3)	0.2 (0.0–1.0)
ΔSMdi, kPa	5.5 (3.8–9.0) ^{ef}	5.4 (3.5–8.8) ^{ef}	7.0 (5.8–8.6) ^{ef}	7.7 (4.0–11.8) ^{ef}	12.2 (7.7–14.3) ^{abcd}	7.5 (4.8–13.1) ^{abcd}

Results are shown as median (Q1–Q3). PEEP, positive end-expiratory pressure; V_T, tidal volume; ΔPdi, inspiratory change in transdiaphragmatic pressure; PTPdi, pressure–time product of Pdi; ΔPes, inspiratory changes in esophageal pressure; ΔPga, inspiratory changes in gastric pressure; ΔSMdi, inspiratory change in diaphragm shear modulus assessed using ultrasound shear wave elastography; PS, pressure support ventilation with baseline inspiratory support and positive end-expiratory pressure; PS_{+25%}, PS with inspiratory pressure support increased by 25%; PS_{-25%}, PS with inspiratory pressure support decreased by 25%; PS_{ZEEP}, PS with baseline inspiratory support and zero end-expiratory pressure; SBT, spontaneous breathing trial. a, significantly different from PS_{-25%}; b, significantly different from PS_{+25%}; c, significantly different from PS_{ZEEP}; d, significantly different from PS_{ZEEP}; e, significantly different from the start of the SBT; f, significantly different from the end of the SBT; all p < 0.05



cyclic activity of a muscle such as the diaphragm. Indeed, the computation of Δ SMdi relies on the assumption that both the maximal and minimal value of SMdi during a breathing cycle are successfully recorded. Consequently, tachypnea emerges as a major issue when Δ SMdi needs to be determined. As the patient increases its respiratory rate, it becomes likely that minimal and/or maximal SMdi values are flawed because the low sampling rate of SWE does not ensure that the measurement is performed at the end of inspiration and expiration. More precisely, maximal and minimal SMdi values are expected to occur at the end of the inspiration and expiration, respectively. An increase in respiratory rate leads to a reduction of the inspiratory time. As the number of SMdi values acquired during a breathing cycle is limited (i.e. two SMdi values per second), the shortening of the inspiratory time limits the likelihood of measuring both the minimal and maximal SMdi values during a given respiratory cycle. Consequently, Δ SMdi may be underestimated when SMdi is not recorded at the very end of inspiration and/or expiration, thus weakening the relationship between Δ SMdi and Δ Pdi. Our results also support this idea. When Δ Pdi– Δ SMdi correlation was not significant, patients presented a significantly higher respiratory rate compared to their counterparts (Table 3). Also, Δ SMdi were significantly lower in patients with no Δ Pdi– Δ SMdi correlation compared to patients with a significant Δ Pdi– Δ SMdi correlation. This finding corroborates the idea that Δ SMdi is underestimated when tachypnea occurs. To illustrate

this phenomenon, videos showing US imaging along with the temporal evolution of flow, internal pressures, and SMdi in one patient with a low respiratory rate and one patient with a high respiratory rate are available in Additional file 1: S1 and Additional file 3: S3, respectively. These findings emphasize the issue that changes in diaphragm stiffness cannot be captured when tachypnea occurs, a situation that is frequent in critically ill patients. Therefore, substantial technological developments aiming at increasing the frame rate of SWE when used in the diaphragm are required to make its use generalizable in all ICU patients. Currently, SWE relies on the measurement of propagating shear wave velocity at multiple laterally spaced points. Recent work showed that by reducing the number of lateral points over which the shear wave velocity is calculated, accurate estimates of the mechanical properties of a viscoelastic material can be obtained [37]. This promising technique could significantly reduce the computational time needed to obtain a shear modulus map and theoretically increase the sampling rate of SWE by four. Such frame rate could improve the accuracy of SMdi measurement in the case of tachypnea. Combining SWE with previously identified indices such as diaphragm excursion, thickening fraction [19, 38, 39], tissue Doppler imaging [40], and strain [41] might also improve the performance of diaphragm US for gauging diaphragm function. Between-day, intra- and inter-operator reliability of diaphragm SWE elastography was not assessed in the current work. This shall be investigated



when technical limitations, in particular regarding the frame rate, will be resolved. In summary, the absence of significant ΔPdi – $\Delta SMdi$ correlation in two-third of the patients included may be explained by two main factors: i) the narrower range of ΔPdi values in mechanically ventilated patients (0–50 cmH₂O), as compared to our previous work in healthy subjects (0–120 cmH₂O, [22]) and ii) the higher inspiratory rate observed in individuals for no significant ΔPdi – $\Delta SMdi$ correlation was found.

The sensitivity of diaphragm shear modulus for detecting modification in respiratory load

As expected, removing PS was associated with a significant increase in diaphragm function as assessed using ΔPdi and PTPdi as repeatedly observed [30, 42, 43]. However, when the inspiratory support level or PEEP was modified, we found no significant change in PTPdi and ΔPdi as compared to baseline PS settings (Fig. 3). This might be explained by the chosen ventilatory condition. More specifically, increasing or decreasing PS by 25% led to relatively small absolute changes in PS.

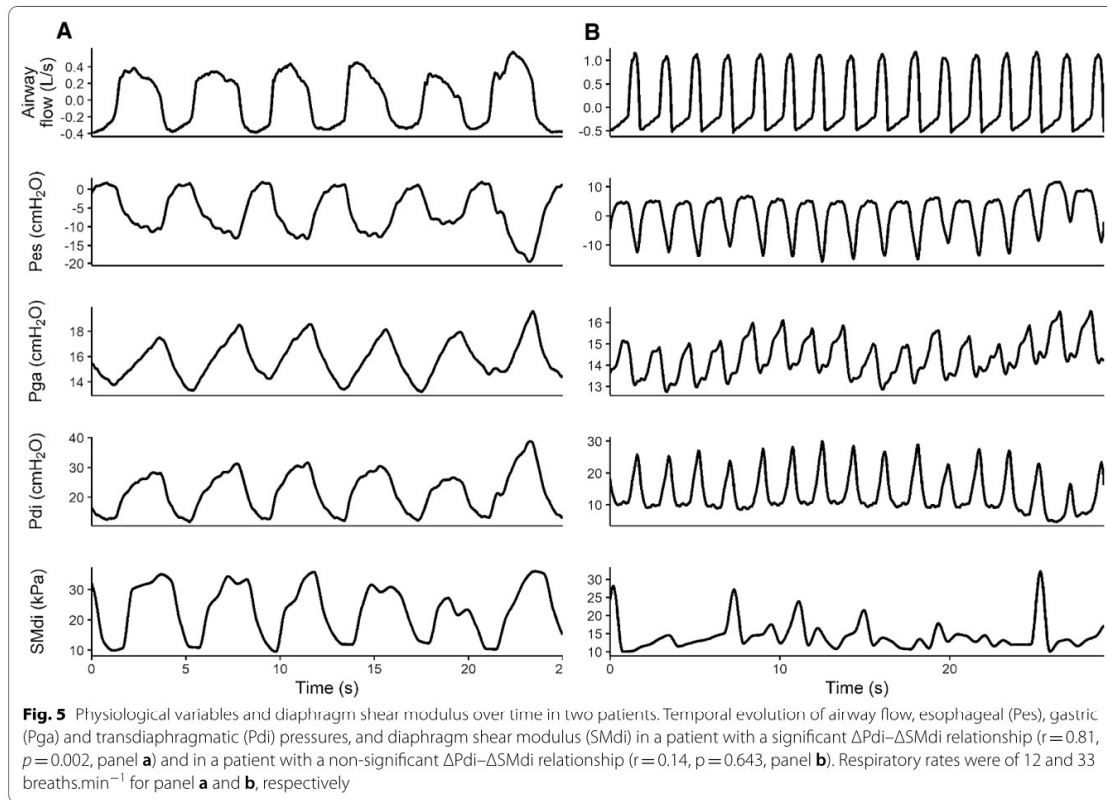


Table 3 Characteristics of patients, changes in breathing pattern, diaphragm function, and diaphragm shear modulus in patients with and without a significant correlation between changes in transdiaphragmatic pressure and changes in diaphragm shear modulus

	Significant ΔP_{di} - ΔSM_{di} correlation (n=8)	Non-significant ΔP_{di} - ΔSM_{di} correlation (n=16)	p value
<i>Patients' characteristics</i>			
Age, years	62 (57 to 71)	73 (60 to 79)	< 0.001
Body mass index, kg·m ⁻²	24.6 (18.0 to 27.0)	25.8 (23.2 to 30.4)	0.224
<i>Breathing pattern</i>			
V _T , mL/kg	4.8 (3.9 to 6.0)	4.6 (3.8 to 6.1)	0.818
Respiratory rate, cycles/min	21 (15 to 26)	25 (18 to 33)	< 0.001
<i>Diaphragm function</i>			
ΔP_{di} , cmH ₂ O	7.5 (3.3 to 16.9)	6.0 (1.8 to 13.2)	0.086
PTP _{di} , cmH ₂ O·s/breath	4.5 (1.9 to 10.6)	4.3 (1.2 to 8.0)	0.019
PTP _{di} , cmH ₂ O·s/min	91 (34 to 260)	102 (24 to 189)	0.088
ΔP_{es} , cmH ₂ O	-6.4 (-13.2 to -1.9)	-6.5 (-13.3 to -1.9)	0.443
ΔP_{ga} , cmH ₂ O	1.5 (0.1-2.6)	0.6 (0.1-1.6)	0.004
ΔSM_{di} , kPa	9.4 (4.5-14.1)	6.3 (4.1-9.9)	< 0.001

Results are shown as median (Q1-Q3). V_T, tidal volume; ΔP_{di} , inspiratory changes in transdiaphragmatic pressure; PTP_{di}, transdiaphragmatic pressure time product; ΔP_{es} , inspiratory changes in esophageal pressure; ΔP_{ga} , inspiratory changes in gastric pressure; ΔSM_{di} , inspiratory changes in diaphragm shear modulus

Table 4 Physiological variables and diaphragm shear modulus according to the outcome of the spontaneous breathing trial

	SBT success (n = 12)			SBT failure (n = 13)		
	Start of SBT	End of SBT	p value	Start of SBT	End of SBT	p value
<i>Clinical variables</i>						
Systolic AP, mmHg	140 (129–157)	126 (121–159)	0.109	136 (124–150)	158 (128–161)	0.045
Heart rate, min ⁻¹	93 (84–99)	97 (81–103)	0.541	110 (90–118)	111 (95–121)	0.391
<i>Breathing pattern</i>						
V _T , mL/kg	4.1 (3.2–5.6)	4.1 (3.4–5.4)	0.894	3.2 (2.9–3.3)	3.5 (2.9–4.9)	0.423
Respiratory rate, cycles/min	24 (18–34)	25 (19–26)	0.332	24 (20–29)	32 (27–34)	0.288
<i>Diaphragm function</i>						
ΔPdi, cmH ₂ O	5.9 (4.1–17.4)	9.5 (5.2–12.0)	0.777	20.7 (12.5–29.1)	15.3 (8.8–27.5)	0.570
PTPdi, cmH ₂ O _s /breath	3.2 (1.9–10.3)	5.7 (3.2–11.9)	0.903	11.6 (9.3–15.0)	7.9 (5.0–10.7)	0.495
PTPdi, cmH ₂ O _s /min	70 (47–364)	138 (73–209)	0.853	239 (187–446)	263 (134–316)	0.602
ΔSMdi, kPa	9.8 (7.8–13.4)	7.4 (4.8–9.7)	0.323	13.5 (8.8–15.9)	7.6 (5.6–14.6)	0.879

Results are shown as median (Q1–Q3). SBT, spontaneous breathing trial; AP, arterial pressure; V_T, tidal volume; ΔPdi, inspiratory changes in transdiaphragmatic pressure; PTPdi, transdiaphragmatic pressure time product; ΔSMdi, inspiratory changes in diaphragm shear modulus

Similarly, removing PEEP but maintaining initial PS settings did not lead to an increase in PTPdi or ΔPdi, pointing out that the chosen ventilatory conditions appear to be too close to each other to detect changes in diaphragm function. Interestingly and despite limitations of SWE mentioned above, we found that ΔSMdi also increased during the SBT and that differences with other breathing conditions were identical to those observed in PTPdi and ΔPdi. These findings highlight that an increase in diaphragm function may be detected by diaphragm SWE that is a promising track in the field of noninvasive diaphragm function in the ICU.

Comparison of patients who failed or succeeded the spontaneous breathing trial

A secondary aim of the present study was to investigate differences in diaphragm function and diaphragm shear modulus according to the outcome of a SBT. As previously reported, we observed that patients who failed the SBT had larger (i.e. almost four times higher) ΔPdi and ΔPTPdi at the start of the SBT as compared to patients who succeeded (Table 4, [44]). Regarding ΔSMdi, no difference was observed between patients who succeeded or failed the SBT, whether at the start or the end of the SBT. Possibly, the relatively small sample size, further divided in two groups exacerbated the limitations of SWE mentioned above, limiting its use to discriminate patients according to the SBT outcome in the present work. Also, the outcome of the SBT depends on a large range of clinical parameters (i.e. desaturation, increased arterial pressure, etc.), which

would primarily differentiate patients succeeding or failing the SBT before any difference could be observed on ΔSMdi.

Strength and limitations

The current work is based on a breath-by-breath analysis. All US acquisitions were synchronized with the physiological parameters. This method allowed a direct comparison of diaphragm indices for a given breathing cycle. This strategy ensures an unbiased comparison of the various diaphragm function indices, as ΔPdi and ΔSMdi are compared for the exact same diaphragm contraction. All data were analyzed offline, using standardized scripts, by an operator blinded to the ventilatory condition. Conversely, this study has several limitations. As mentioned above, the relatively low sampling rate of SWE hinders its applicability in tachypneic patients. Our team is currently working on the development of specific US sequences that would allow a significant increase in SWE sampling rate. Such improvement is needed to accurately measure ΔSMdi in case of tachypnea. In this work, PS and PEEP were purposely changed to increase or decrease respiratory load. However, no differences in ΔPdi, PTPdi or ΔSMdi were found across the conditions of PS ventilation. Inspiratory load was only significantly increased during the SBT. This may be explained by the limited range of inspiratory effort, which did not induce significant changes in diaphragm function.

Conclusions

Monitoring changes in diaphragm shear modulus as assessed using ultrasound shear wave elastography is promising as a noninvasive and specific approach to assess diaphragm function within the ICU. However, limitations of ultrasound shear wave elastography arise from its limited sampling rate when tachypnea occurs. Further technological and methodological developments are required to optimize the use of diaphragm shear wave elastography for the ICU.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03338-y>.

Additional file 1. Figure S1: Movie clip of temporal changes in esophageal pressure, gastric pressure, transdiaphragmatic pressure, and diaphragm shear modulus during pressure support ventilation in one patient with a breathing frequency of 12 breaths/min in which a strong correlation ($r = 0.81$, $p = 0.002$) was found between changes in transdiaphragmatic pressure (ΔP_{di}) and changes in diaphragm shear modulus (ΔS_{Mdi}) can be found at the following link: <https://figshare.com/s/f53db5a5b18c420a1490>.

Additional file 2. Figure S2: Individual correlation coefficients between changes in transdiaphragmatic pressure (ΔP_{di}) and changes in diaphragm shear modulus (S_{Mdi}) can be found at the following link: <https://figshare.com/s/c0f06cdf34d5a784ccb5>.

Additional file 3. Figure S3: Movie clip of temporal changes in esophageal pressure, gastric pressure, transdiaphragmatic pressure, and diaphragm shear modulus during pressure support ventilation in one patient with a breathing frequency of 33 breaths/min in which no correlation ($r = 0.14$, $p = 0.643$) was found between changes in transdiaphragmatic pressure (ΔP_{di}) and changes in diaphragm shear modulus (ΔS_{Mdi}) can be found at the following link: <https://figshare.com/s/fb33c7701fb50c35c98d>.

Acknowledgements

The authors thank all participants, their families, and the ICU staff for their kind support during the conduct of the study.

Authors' contributions

DB and MD conceptualized and designed the study. MD, DB, QF, MCN set up the experiment. QF, TP, SV, EM performed the experiments. QF, TP, DB, and MD analyzed and interpreted the data. QF, TP, DB, JLG, AD, TS and MD drafted the original version of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study was supported by the Association Française Contre Les Myopathies (AFM), and the Fondation EDF that supports the RespiMyo project at the Institute of Myology, Paris. The PhD fellowship of TP is funded thanks to the funds provided to the Institute of Myology by the Fondation EDF. QF master work was funded by 2018–2019 "Année Recherche", a research grant funded by the Ile-de-France Regional Health Agency.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by an ethical committee (ID RCB: 2018-A022311-54) and referenced on ClinicalTrials.gov (NCT03832231). Informed consent was obtained from all patients or their relatives.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

JLG is a scientific consultant for Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France. MD received personal fees from Lungpacer Medical Inc., Vancouver, Canada. AD reports personal fees from Medtronic, grants, personal fees and non-financial support from Philips, personal fees from Baxter, personal fees from Hamilton, personal fees and non-financial support from Fisher & Paykel, grants from French Ministry of Health, personal fees from Getinge, grants, personal fees and non-financial support from Respinor, grants, personal fees and non-financial support from Lungpacer, personal fees from Lowenstein, outside the submitted work. The remaining authors do not declare any competing interest.

Author details

¹ Sorbonne Université, INSERM, UMRS1158 Neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique, Paris, France. ² AP-HP, Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de Pneumologie, Médecine intensive – Réanimation (Département "R3S"), 75013 Paris, France. ³ Institut de Myologie, Laboratoire de Physiologie et d'Evaluation Neuromusculaire, Paris, France. ⁴ Laboratoire d'Imagerie Biomédicale Multimodale, BioMaps, Université Paris-Saclay, CEA, CNRS UMR 9011, INSERM UMR1281, SHFJ, Orsay, France.

Received: 14 July 2020 Accepted: 9 October 2020

Published online: 27 November 2020

References

- Goligher EC, Ferguson ND, Brochard LJ. Clinical challenges in mechanical ventilation. *Lancet*. 2016;387(10030):1856–66.
- Demoule A, Jung B, Prodanovic H, Molinari N, Chanques G, Coirault C, Matecki S, Duguet A, Similowski T, Jaber S. 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):213–9.
- Goligher EC, Dres M, Fan E, Rubenfeld GD, Scales DC, Herridge MS, Vorona S, Sklar MC, Rittayamai N, Lanys A, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm atrophy strongly impacts clinical outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(2):204–13.
- Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, Zhu J, Sachdeva R, Sonnad S, Kaiser LR, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1327–35.
- Hermans G, Agten A, Testelmans D, Decramer M, Gayan-Ramirez G. Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14(4):R127.
- Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet JP, Rabuel C, Bouyabrine H, Courouble P, Koechlin-Ramonatxo C, Sebbane M, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):364–71.
- Dres M, Demoule A. Monitoring diaphragm function in the ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2020a;26(1):18–25.
- Dres M, Dubé BP, Mayaux J, Delemazure J, Reuter D, Brochard L, Similowski T, Demoule A. 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.
- Dres M, Goligher EC, Dubé BP, Morawiec E, Dangers L, Reuter D, Mayaux J, Similowski T, Demoule A. Diaphragm function and weaning from mechanical ventilation: an ultrasound and phrenic nerve stimulation clinical study. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):53.
- Jung B, Moury PH, Mahul M, de Jong A, Galia F, Prades A, Albaladejo P, Chanques G, Molinari N, Jaber S. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):853–61.

11. 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):2627–30.
12. Schepens T, Goligher EC. Lung- and diaphragm-protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: rationale and challenges. *Anesthesiology*. 2019;130(4):620–33.
13. Goligher EC, Dres M, Patel BK, Sahetya SK, Beitler JR, Telias I, Yoshida T, Vaporidi K, Grieco DL, Schepens T et al. Lung and diaphragm-protective ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020.
14. Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, Dube BP, Fauroux B, Gea J, Guenette JA, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1801214.
15. Ueki J, De Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax*. 1995;50(11):1157–61.
16. 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):811–8.
17. Tuinman PR, Jonkman AH, Dres M, Shi ZH, Goligher EC, Goffi A, Korte C, Demoule A, Heunks L. Respiratory muscle ultrasonography: methodology, basic and advanced principles and clinical applications in ICU and ED patients—a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020. 46(4):594–605.
18. DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax*. 2014;69(5):423–7.
19. Goligher EC, Laghi F, Detsky ME, Farias P, Murray A, Brace D, Brochard LJ, Bolz SS, Rubenfeld GD, Kavanagh BP, et al. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med*. 2015;41(4):642–9.
20. Gennisson JL, Defieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(5):487–95.
21. Gennisson JL, Cornu C, Catheline S, Fink M, Portero P. Human muscle hardness assessment during incremental isometric contraction using transient elastography. *J Biomech*. 2005;38(7):1543–50.
22. Hug F, Tucker K, Gennisson JL, Tanter M, Nordez A. Elastography for muscle biomechanics: toward the estimation of individual muscle force. *Exerc Sport Sci Rev*. 2015;43(3):125–33.
23. Bachasson D, Dres M, Nierat MC, Gennisson JL, Hogrel JY, Doorduyn J, Similowski T. Diaphragm shear modulus reflects transdiaphragmatic pressure during isovolumetric inspiratory efforts and ventilation against inspiratory loading. *J Appl Physiol* (1985) 2019. 126(3):699–707.
24. Flatres A, Aarab Y, Nougaret S, Garnier F, Larcher R, Amalric M, Klouche K, Etienne P, Subra G, Jaber S, et al. Real-time shear wave ultrasound elastography: a new tool for the evaluation of diaphragm and limb muscle stiffness in critically ill patients. *Crit Care*. 2020;24(1):34.
25. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Göttsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453–7.
26. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007;29(5):1033–56.
27. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(5):788–91.
28. Sklar MC, Burns K, Rittayamai N, Lanys A, Raueo M, Chen L, Dres M, Chen GQ, Goligher EC, Adhikari NKJ et al. Effort to breathe with various spontaneous breathing trial techniques: a physiologic meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017. 195(11):1477–1485.
29. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, Pelosi P, Talmor D, Grasso S, Chiumello D, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):520–31.
30. Mauri T, Yoshida T, Bellani G, Goligher EC, Carreaux G, Rittayamai N, Mojoli F, Chiumello D, Piquilloud L, Grasso S, et al. Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives. *Intensive Care Med*. 2016;42(9):1360–73.
31. Vivier E, Mekontso Dessap A, Dimassi S, Vargas F, Lyazidi A, Thille AW, Brochard L. Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2012;38(5):796–803.
32. Multz AS, Aldrich TK, Prezant DJ, Karpel JP, Hendler JM. Maximal inspiratory pressure is not a reliable test of inspiratory muscle strength in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(3):529–32.
33. Krueger C, Tian L. A comparison of the general linear mixed model and repeated measures ANOVA using a dataset with multiple missing data points. *Biol Res Nurs*. 2004;6(2):151–7.
34. Bakdash JZ, Marusich LR. Repeated measures correlation. *Front Psychol*. 2017;8:456.
35. R Core Team: R: A Language and Environment for Statistical Computing. In: Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020.
36. Chino K, Ohya T, Katayama K, Suzuki Y. Diaphragmatic shear modulus at various submaximal inspiratory mouth pressure levels. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018;252–253:52–7.
37. Kijanka P, Ambrozinski L, Urban MW. Two point method for robust shear wave phase velocity dispersion estimation of viscoelastic materials. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45(9):2540–53.
38. Dres M, Demoule A. Monitoring diaphragm function in the ICU. *Current Opinion in Critical Care*. 2020b;26(1):18–25.
39. Tuinman PR, Jonkman AH, Dres M, Shi ZH, Goligher EC, Goffi A, de Korte C, Demoule A, Heunks L. Respiratory muscle ultrasonography: methodology, basic and advanced principles and clinical applications in ICU and ED patients—a narrative review. *Intensive Care Med* 2020.
40. Fayssoil A, Nguyen LS, Ognia A, Stojkovic T, Meng P, Mompoin D, Carlier R, Prigent H, Clair B, Behin A, et al. Diaphragm sniff ultrasound: normal values, relationship with sniff nasal pressure and accuracy for predicting respiratory involvement in patients with neuromuscular disorders. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0214288.
41. Oppersma E, Hatam N, Doorduyn J, van der Hoeven JG, Marx G, Goetzenich A, Fritsch S, Heunks LMA, Bruells CS. Functional assessment of the diaphragm by speckle tracking ultrasound during inspiratory loading. *J Appl Physiol* (1985) 2017. 123(5):1063–1070.
42. Jubran A, Tobin MJ. Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997a;155(3):906–15.
43. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Ventilatory failure, ventilator support, and ventilator weaning. *Compr Physiol*. 2012;2(4):2871–921.
44. Jubran A, Tobin MJ. Passive mechanics of lung and chest wall in patients who failed or succeeded in trials of weaning. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997b;155(3):916–21.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Synthèse Etude 2

Les changements de rigidité du diaphragme étaient significativement corrélés aux changements de pression transdiaphragmatique chez une population de patients sous ventilation mécanique. Si cette corrélation existe à l'échelle du groupe, les résultats issus de l'analyse des corrélations intra-individuelles transmettent un message plus nuancé. En effet, seuls 8 des 25 patients admis présentaient une corrélation significative entre les changements de rigidité du diaphragme et de pression transdiaphragmatique. Une analyse complémentaire a révélé que ces 8 patients respiraient significativement plus lentement que les patients sans corrélation entre les deux paramètres. Ce résultat peut s'expliquer par la faible fréquence d'échantillonnage (< 2 Hz) de l'élastographie par ondes de cisaillement. En effet, lorsque la fréquence respiratoire augmente, l'élastographie par ondes de cisaillement ne permet plus de mesurer la rigidité minimale et/ou maximale du diaphragme au cours d'un cycle respiratoire, sous-estimant ainsi les changements de rigidité du diaphragme au cours de ce cycle.

L'utilisation de cette technique comme outil d'évaluation de la fonction du diaphragme nécessite donc des développements technologiques. Ce dernier devra permettre d'augmenter sensiblement la résolution temporelle de l'élastographie par ondes de cisaillement. Ce travail a fait l'objet de l'Etude 3.

ÉTUDE 3

Mesure de la rigidité musculaire grâce à une séquence d'élastographie par ondes de cisaillement en deux points : vers une augmentation de la résolution temporelle

Publication associée

Poulard, T., Novell, A., Hogrel, J.Y., Bachasson, D.* & Gennisson, J.L.* (En révision). Measuring muscle stiffness using a two-point shear wave elastography method: toward increased sampling rates. *Ultrasonics*.

Préambule

L'élastographie par ondes de cisaillement est une technique échographique permettant de mesurer la rigidité des tissus biologiques (Gennisson *et al.*, 2013). L'application de cette technique au niveau musculaire permet d'estimer la production de force d'un muscle (Hug *et al.*, 2015). Dans le cas de l'évaluation de la fonction diaphragmatique, Bachasson *et al.* (2019) ont révélé que, chez le sujet sain, les changements de pression transdiaphragmatique étaient fortement corrélés aux changements de rigidité du diaphragme. Néanmoins, l'étude 2 de ce travail de thèse a permis de révéler une des limites de l'élastographie par ondes de cisaillement. Nous avons montré que chez le patient ventilé, l'augmentation de la fréquence respiratoire ne permettait pas de capturer les changements de rigidité du diaphragme au cours d'un cycle respiratoire. Ceci peut s'expliquer par la faible fréquence d'échantillonnage de l'élastographie par ondes de cisaillement (2 Hz), ne permettant pas de mesurer avec précision les changements de rigidité du diaphragme lorsque la fréquence respiratoire augmente. Néanmoins, la fréquence d'échantillonnage de la séquence d'élastographie utilisée ne pourrait être augmentée sans enfreindre les réglementations fixées par la *Food and Drug Administration* (FDA). Le développement de séquence ultrasonore permettant d'augmenter la résolution temporelle de l'élastographie par ondes de cisaillement est donc nécessaire afin de généraliser l'applicabilité de cette méthode chez une plus grande proportion de patients. Cette augmentation de la fréquence peut passer par une diminution du nombre de faisceaux ultrasonores focalisés, permettant de générer les ondes de cisaillement, et par une diminution du nombre de piezo-éléments utilisés pour suivre la propagation de ces ondes. Cela permettrait de réduire l'énergie acoustique de la séquence ultrasonore et, *in fine*, d'augmenter sa fréquence d'échantillonnage.

Cette étude visait à mesurer la rigidité du muscle *gastrocnemius medialis* en utilisant une séquence d'élastographie ultrasonore ne comprenant qu'un seul faisceau ultrasonore focalisé, et utilisant seulement deux piezo-éléments afin de suivre les ondes de cisaillement. La valeur de dureté obtenue était ensuite comparée à la mesure de rigidité déterminée par la technique de *Supersonic Shear Imaging*, implémentée dans l'échographe.

Mots clés

Elastographie par ondes de cisaillement, Module de cisaillement, Muscle, Ultrasons

Ultrasonics

Measuring muscle stiffness using a two-point shear wave elastography method: toward increased sampling rates

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Research Paper
Section/Category:	Elastography, shear wave imaging
Keywords:	shear wave elastography; ultrasound; muscle; shear modulus
Corresponding Author:	Jean-Luc Gennisson, Dr. Université Paris Saclay, CEA, CNRS, Inserm, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale Multimodale Paris Saclay, 91401, Orsay, France Orsay, FRANCE
First Author:	Thomas Poulard, MSc
Order of Authors:	Thomas Poulard, MSc Anthony Novell, Dr. Jean-Yves Hogrel, Dr. Damien Bachasson, Dr. Jean-Luc Gennisson, Dr.
Abstract:	<p>Ultrasound shear wave elastography (SWE) allows in vivo quantification of tissue stiffness. Changes in muscle stiffness are strongly related to changes in muscle force. However, SWE sampling rate (≤ 2 Hz) hinders its application when muscle stiffness changes rapidly. We hypothesize that a two-point SWE method may allow an accurate quantification of muscle stiffness while reducing radiation exposure, thus enabling an increase in SWE sampling rate. A two-point SWE sequence consisting in a single pushing beam followed by an ultrafast acquisition of 300 frames at 15 kHz was developed. Only two piezo-elements were used where the first piezo-element was 4-mm away from the push, and the two elements were 10-mm apart. Gastrocnemius medialis stiffness was measured in eight healthy subjects using the two-point sequence and compared to the reference SWE technique. Acoustic characteristics (mechanical index (MI) and spatial peak temporal average intensity (I SPTA-3)) of the sequence were also determined. The two-point sequence provided accurate values of muscle shear modulus up to 53 kPa. MI and I SPTA-3 values were 1.5 and 58.5 mW.cm⁻² respectively, indicating that the two-point sequence complies with FDA guidelines up to 20 Hz. This sequence opens prospect regarding the application of SWE in muscle during dynamic tasks such as gait, cycling, of fast breathing.</p>
Suggested Reviewers:	<p>Javier Brum, Dr. Laboratorio de Acústica Ultrasonora, Montevideo brummeister@gmail.com Expert in the field</p> <p>Stefan Catheline, Dr. LabTAU stefan.catheline@inserm.fr Expert in the field</p> <p>Matthew Urban, Dr. Department of Radiology, Mayo Clinic urban.matthew@mayo.edu Expert in the field</p>

Highlights

- Shear wave elastography (SWE) allows the real-time quantification of tissue stiffness
- Its sampling rate can be increased by reducing the number of piezo-elements used
- We developed and tested a new SWE sequence to measure muscle stiffness
- The accuracy and safety of the proposed technique have been verified and validated
- This new sequence increases SWE sampling rate up to 20 Hz

1 **Measuring muscle stiffness using a two-point**
2 **shear wave elastography method: toward**
3 **increased sampling rates**

4

5 Thomas Poulard^{a,b}, Anthony Novell^a, Jean-Yves Hogrel^b, Damien Bachasson^{b#}, Jean-
6 Luc Gennisson^{a#}

7

8 # equally contributing authors

9

10 ^a Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, Inserm, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale Multimodale
11 Paris Saclay, 91401, Orsay, France

12 ^b Institute of Myology, Neuromuscular Investigation Center, Neuromuscular Physiology and
13 Evaluation Laboratory, Paris, France

14

15

16

17

18

19 **Corresponding author:**

20 Jean-Luc Gennisson, PhD - Laboratoire d'Imagerie Biomédicale Multimodale, BioMaps,
21 Université Paris-Saclay, CEA, CNRS UMR 9011, Inserm UMR1281, SHFJ, 4 place du général
22 Leclerc, 91401, Orsay, France. Tel : +33 1 69 86 78 67 ; e-mail: jean-luc.gennisson@universite-
23 paris-saclay.fr

24 **Abstract**

25 Ultrasound shear wave elastography (SWE) allows *in vivo* quantification of tissue stiffness.
26 Changes in muscle stiffness are strongly related to changes in muscle force. However, SWE
27 sampling rate (≤ 2 Hz) hinders its application when muscle stiffness changes rapidly. We
28 hypothesize that a two-point SWE method may allow an accurate quantification of muscle stiffness
29 while reducing radiation exposure, thus enabling an increase in SWE sampling rate. A two-point
30 SWE sequence consisting in a single pushing beam followed by an ultrafast acquisition of 300
31 frames at 15 kHz was developed. Only two piezo-elements were used where the first piezo-element
32 was 4-mm away from the push, and the two elements were 10-mm apart. *Gastrocnemius medialis*
33 stiffness was measured in eight healthy subjects using the two-point sequence and compared to the
34 reference SWE technique. Acoustic characteristics (mechanical index (MI) and spatial peak
35 temporal average intensity (I_{SPTA-3})) of the sequence were also determined. The two-point sequence
36 provided accurate values of muscle shear modulus up to 53 kPa. MI and I_{SPTA-3} values were 1.5
37 and $58.5 \text{ mW}\cdot\text{cm}^{-2}$ respectively, indicating that the two-point sequence complies with FDA
38 guidelines up to 20 Hz. This sequence opens prospect regarding the application of SWE in muscle
39 during dynamic tasks such as gait, cycling, of fast breathing.

40

41 **Keywords:** shear wave elastography, ultrasound, muscle, shear modulus

42 **1. Introduction**

43 Ultrasound shear wave elastography (SWE) allows a real-time *in vivo* quantification of
44 tissue stiffness. This technique has been extensively used to study muscles biomechanics [1],
45 whether in locomotor muscles [2-4], tendons [5, 6], or more recently for assessing change in
46 diaphragm stiffness during ventilation [7-9]. Because changes in muscle stiffness are strongly
47 related to changes in muscle force [10], SWE provides accurate estimates of muscle force [11].
48 Most of the commercially available SWE device used rely on the Supersonic Shear Imaging (SSI)
49 technique [12]. This technique is based on the measurement of shear waves speed remotely
50 generated by several focused ultrasound pushing beam [13]. More precisely, the ultrasound probe
51 is used to focus pushing beams at different depth, acting as a mechanical vibration in the desired
52 tissue and generating transient shear waves. The probe then switches to an ultrafast imaging mode
53 in order to track the shear waves propagation within the imaging plane. A 1-D cross-correlation of
54 radio frequency signals is then performed to calculate the shear wave velocity by using a time-of-
55 flight estimation [14]. This whole process is carried out in less than 30 ms [13]. However, to comply
56 with the Food and Drug Administration (FDA) recommendations and acoustic norms, the SSI
57 technique sampling rate cannot exceed 2 Hz on commercial devices and rapidly drops when depth
58 of the region of interest increases. Indeed, the amount of energy generated by the ultrasound
59 sequence is limited to avoid tissue heating and subsequent lesions [15]. Specifically, two main
60 parameters must be considered: i) the mechanical index (MI), which is an indication of an
61 ultrasound beam's ability to cause adverse biological or mechanical effects such as cavitation, and
62 ii) the spatial peak temporal average intensity (I_{SPTA-3}), which is closely related to the magnitude
63 of thermal bioeffects. The latter is directly related to the pulse repetition frequency (PRF) of the
64 ultrasound sequence, which limits its sampling rate at 2 Hz. As a result, most studies that used
65 SWE in muscles were performed under passive conditions or during isometric contractions

66 sustained for few seconds. We recently described that changes in diaphragm stiffness as assessed
67 using SWE reflect changes in diaphragm pressure production in healthy subjects [7]. However,
68 when applied in mechanically ventilated patients, we reported that the changes in diaphragm
69 stiffness could not be accurately captured in patients with a high respiratory rate because of the
70 limited SWE sampling rate [9]. Increasing SWE sampling rate may be of interest for monitoring
71 diaphragm function in mechanically ventilated patients an in a variety of biomechanical settings
72 where fast dynamic tasks occur (e.g. gait, cycling).

73 In this work, we propose a novel ultrasound sequence minimizing the number of pushing
74 beams and of piezo-elements needed to track the propagating shear waves. The objectives were
75 three folds: i) to compare muscle stiffness at different muscle lengths measured by the reference
76 SSI technique with a two-point method where only two piezo-elements are used to track the
77 propagating shear wave, ii) to measure the acoustic exposure levels of the newly developed
78 ultrasound sequence to ensure its compliance with FDA recommendation, and iii) to calculate its
79 theoretical sampling rate.

80 **2. Material and Methods**

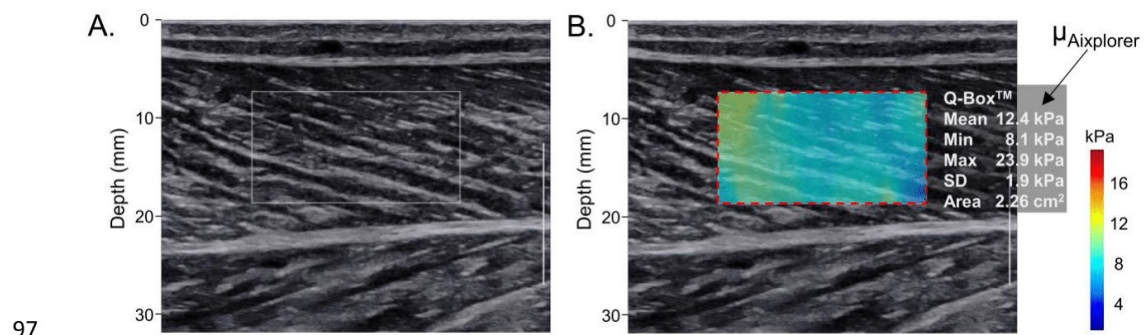
81 **2.1. Participants**

82 Eight healthy male participants (age: 31.1 ± 11.9 years, height: 1.75 ± 0.05 , weight: $69.9 \pm$
83 6.2 kg) volunteered for participating in this experiment. All participants were informed of the
84 nature and purpose of the study before giving their written informed consent. This study conformed
85 to the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee.

86 **2.2. Data collection**

87 *2.2.1. Ultrasound recordings.*

88 SWE recordings were performed in the *gastrocnemius medialis* (GM) using an Aixplorer
 89 ultrafast ultrasound device (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France) driving a 50 mm linear
 90 transducer array (SuperLinear 15-4, Vermon, Tours, France). The array was placed on the belly of
 91 the muscle, at 30 % of the distance between the *popliteal fossae* and the center of the lateral
 92 *malleolus* [16]. Its position was finely adjusted in order to be oriented in the plane of the fascicles
 93 [17]. The array was then placed in a custom cast, itself fixed to the participant's leg to maintain the
 94 probe in the same location during the whole experiment. The stiffness map was positioned in the
 95 center of the GM, with a width of 2-cm. Its height was adjusted in order to cover the GM only
 96 (Figure 1).



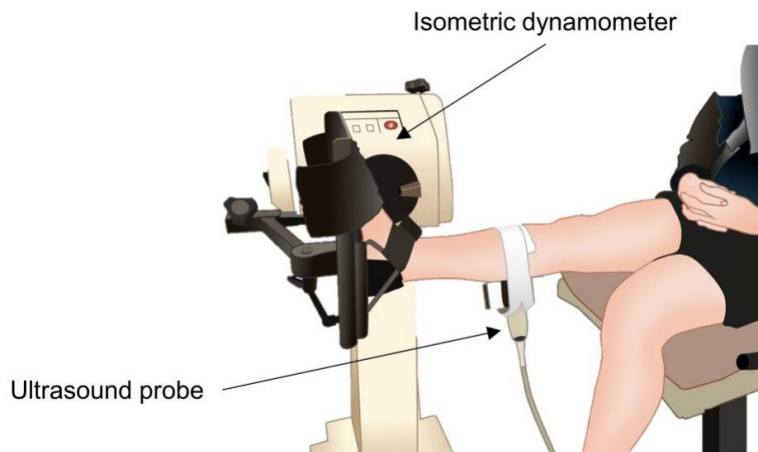
98 **Figure 1. Typical recording of *gastrocnemius medialis* (GM) stiffness.** A. B-Mode image of the
 99 GM. The white rectangle represents the stiffness map. B. The elastography map is overlaid with
 100 the classical B-Mode image. GM stiffness measured using the ultrasound scanner ($\mu_{\text{Aixplorer}}$) was
 101 defined as the average shear modulus value from the whole region of interest, as delimited by the
 102 red dotted rectangle.

103 Two types of elastography recordings were performed: i) classical SWE recordings using
 104 the built-in SSI technique and ii) custom SWE recordings using a specifically designed ultrafast
 105 ultrasound sequence. The latter was designed in order to generate a single pushing beam, focused
 106 at 20, 25 and 30 mm. The pushing beam was followed by an ultrafast acquisition sequence of 300
 107 frames at 15 kHz framerate. One can notice that the custom SWE sequence used the whole array

108 but only two of these piezo-elements were used to measure shear wave speed (see *Data Analysis*
109 section).

110 *2.2.2. Procedure for passive stretching of the gastrocnemius medialis muscle.*

111 Participants were seated in an ergometer (System 3; Biodex Medical Systems, NY, USA),
112 with their right leg fully extended and their hip at an 80° extension (90°: trunk perpendicular to the
113 thigh). The ankle joint was aligned with the axis of rotation of the dynamometer. In order to assess
114 the agreement between the two elastography methods at different level of GM stiffness,
115 measurements were performed at six ankle angles [18]: -20°, -10°, 0°, 10°, 20° and 30° (0°: foot
116 perpendicular to the tibia, positive angles: dorsal flexion). The foot was firmly attached to limit
117 ankle and heel motion (Figure 2). Three acquisitions per type of recording were performed at each
118 ankle angle.



119

120 **Figure 2. Experimental setup used to measure *gastrocnemius medialis* (GM) stiffness.** The
121 participants were seated in an isometric dynamometer and their right ankle aligned with the axis of
122 rotation of the motor. The ultrasound probe was fixed on the belly of the GM.

123 *2.2.3. Acoustic pressure levels.*

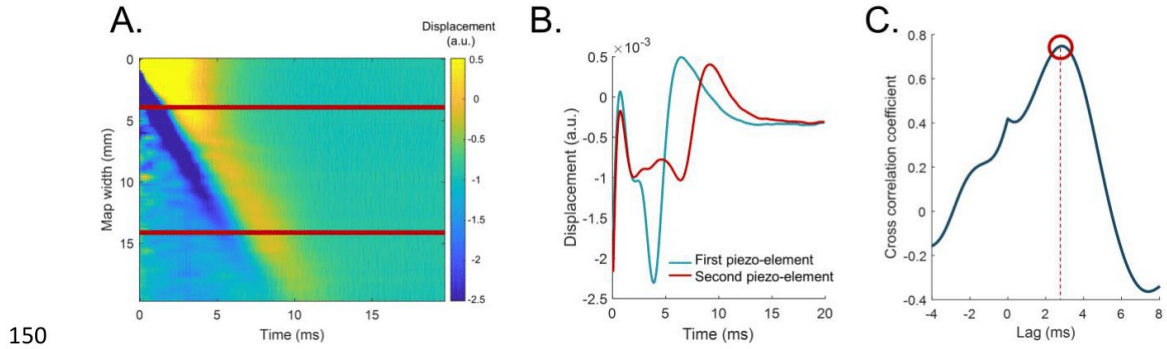
124 Recordings of acoustic pressure levels were realized using a needle hydrophone (Onda
125 HNA 400, Synnyvale, CA, USA) in degassed water. Pressure output were obtained at each focusing
126 depth of the ultrasound pushing beam (i.e. 20, 25 and 30 mm) and recorded using a digital
127 oscilloscope (Tektronix MS054, Beaverton, OR, USA) sampled at 1.25 GHz and transferred to a
128 computer.

129 **2.3. Data analysis**

130 *2.3.1. Ultrasound analysis.*

131 All data were analyzed offline using custom Matlab scripts (The Mathworks, Natick, MA,
132 USA). SWE recordings acquired using the SSI technique were analyzed on the ultrasound scanner
133 using the built-in tool for analysis (Q-box). $E_{\text{Aixplorer}}$ was defined as the average value of all data
134 points within the ROI (Figure 1). For each acquisition performed with the custom SWE sequence,
135 raw radio-frequency data were retrieved from the ultrafast ultrasound scanner. A propagation
136 movie of the shear waves was then computed as previously described [19]. Briefly, each ultrasound
137 image was correlated with a reference image (i.e. the first acquired frame) by using a 1-D cross-
138 correlation algorithm. The propagation movie was averaged along its depth to increase signal-to-
139 noise ratio. The resulting matrix was a 2-D image of the particle velocity of the propagating shear
140 wave (Figure 3.A). Two points were then selected from this matrix, corresponding to the two piezo-
141 elements in-between which shear wave speed was measured. The first piezo-element was 4-mm
142 away from the pushing beam, and the second one was 10-mm away from the first piezo-element
143 (i.e. the minimum elastography map width given by the ultrasound scanner). Signal from the two
144 piezo-elements was interpolated at 50 kHz and low-pass filtered (200 Hz) using a second-order
145 Butterworth filter (Figure 3.B). A cross-correlation was performed on the signals from the two
146 piezo-elements to calculate the time lag between the two signals (Figure 3.C). By knowing the lag
147 and the distance separating the two signals, shear wave velocity was calculated and the shear

148 modulus $\mu_{2\text{-points}}$ retrieved such as $\mu_{2\text{-points}} = \rho \cdot V_s^2$, where ρ is the density of muscle ($1000 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$)
 149 and V_s is the shear wave velocity.



151 **Figure 3. Analysis performed to measure muscle shear modulus using the two-point method**
 152 **($\mu_{2\text{-points}}$).** A two-dimensional image of the propagating shear waves as a function of time was
 153 obtained from raw radio-frequency data. Two piezo-elements, defined by the two horizontal red
 154 lines, were considered for analysis (A). Signals from these two piezo-elements were then extracted
 155 (B.) and cross-correlated in order to determine the time-lag between the two signals (C.)

156 *2.3.2. Acoustic pressure levels.*

157 Regulatory limits are recommended by the FDA [15]. The MI, that is an indication of an
 158 ultrasound beam's ability to cause adverse biological and mechanical effects, and the $I_{\text{SPTA-3}}$, which
 159 is closely related to the magnitude of thermal bioeffects were determined. MI was calculated at
 160 each focal point by dividing the peak negative acoustic pressure (in MPa) by the square root of the
 161 center frequency (in MHz). Equation 1 presents the formula for $I_{\text{SPTA-3}}$ calculation [20]:

162
$$I_{\text{SPTA-3}} = \text{PI} \times \text{PRF} \tag{1}$$

163 where PI is the integral of the intensity of the pulse over its duration and the PRF is the pulse
 164 repetition frequency of the sequence. The intensity (I) of pulse is calculated by dividing the square
 165 of the acoustic pressure (P, in MPa) by the product of the acoustic speed (c , $1480 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$) and acoustic
 166 density (ρ , $1000 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$), as shown in equation 2 [20]:

167

$$I = \frac{P^2}{\rho c} \quad (2)$$

168 In order to account for human tissue absorption, MI and $I_{\text{ISPTA-3}}$ values were derated by an
169 attenuation coefficient of $0.3 \text{ dB} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{MHz}^{-1}$ before being compared to FDA regulatory levels. The
170 safety limits set by the FDA allow a maximal MI of 1.9 and a maximal $I_{\text{ISPTA-3}}$ of $720 \text{ mW} \cdot \text{cm}^{-2}$.

171 **2.4. Statistical analysis**

172 Data are presented as mean \pm SD. Cross-validation of $\mu_{\text{Aixplorer}}$ against $\mu_{\text{2-points}}$ was
173 performed using regression analysis and Bland-Altman plots [21]. Paired *t*-test and differences in
174 means (DIM) were used to detect systematic bias between the two methods. Agreement between
175 methods and reproducibility of each methods were assessed using the intraclass correlation
176 coefficients (ICC) and standard error of measurement (SEM), respectively [22]. All statistical
177 analysis were performed in the computing environment R version 3.6.1 [23]. Significance was set
178 at $p < 0.05$ for all tests.

179

3. Results

180

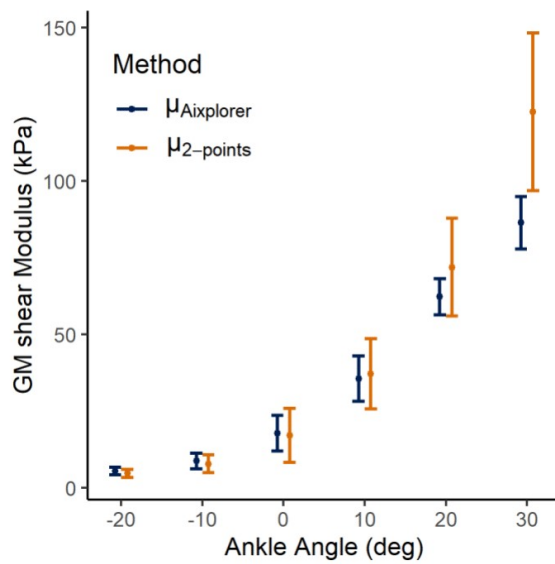
181

182

183

184

Measurements were performed from -20 to 20° in 4 participants, and from -20 to 10° in one participant. Insufficient ankle range of motion precluded measurements at higher ankle angles in these participants. Measurements were performed from -20 to 30° for the other participants (n=3). Among all participants, $\mu_{\text{Aixplorer}}$ values ranged from 4.3 to 96.3 kPa. Figure 4 shows the relationship between ankle angle and muscle shear modulus, according to the two methods tested.



185

186 **Figure 4. Relationship between ankle angle and *gastrocnemius medialis* (GM) stiffness.**

187 Positive angles refer to dorsal flexion. $\mu_{\text{Aixplorer}}$, reference GM shear modulus retrieved from the

188 ultrasound scanner; $\mu_{\text{2-points}}$, GM shear modulus measured using the two-point method. Data are

189 presented as mean \pm SD.

190

3.1. Agreement between $\mu_{\text{Aixplorer}}$ and $\mu_{\text{2-points}}$

191

192

193

194

Agreement between the two methods is summarized in Table 1. When considering all values, paired *t*-test revealed a systematic bias between $\mu_{\text{Aixplorer}}$ and $\mu_{\text{2-points}}$. More specifically, $\mu_{\text{2-points}}$ was significantly greater than $\mu_{\text{Aixplorer}}$. Regression analysis and Bland-Altman plots when all values are considered are presented in Figure 5.A and Figure 5.B.

	$\mu_{\text{Aixplorer}}$ (kPa)	$\mu_{2\text{-points}}$ (kPa)	DIM [95 % CI] (kPa)	<i>p</i> value	SEM [95 % CI] (kPa)	ICC [95 % CI]
All data	28.6 ± 25.2	32.4 ± 34.8	3.7 [1.6 5.9]	<0.001	8.5 [7.5 9.7]	0.92 [0.88 0.94]
$\mu_{\text{Aixplorer}} < 53$ kPa	16.7 ± 12.2	16.5 ± 14.2	-0.2 [-0.9 0.5]	0.633	2.4 [2.1 2.9]	0.97 [0.95 0.98]

195 **Table 1. Agreement of shear modulus obtained using the built-in sequence on the ultrasound**
196 **scanner ($\mu_{\text{Aixplorer}}$) and the two-point method ($\mu_{2\text{-points}}$).** Results are presented for all data and for
197 $\mu_{\text{Aixplorer}}$ below 53 kPa. DIM, Difference in mean; SEM, Standard error of measurement; ICC,
198 intraclass correlation coefficient; 95 % CI, 95 % confidence intervals

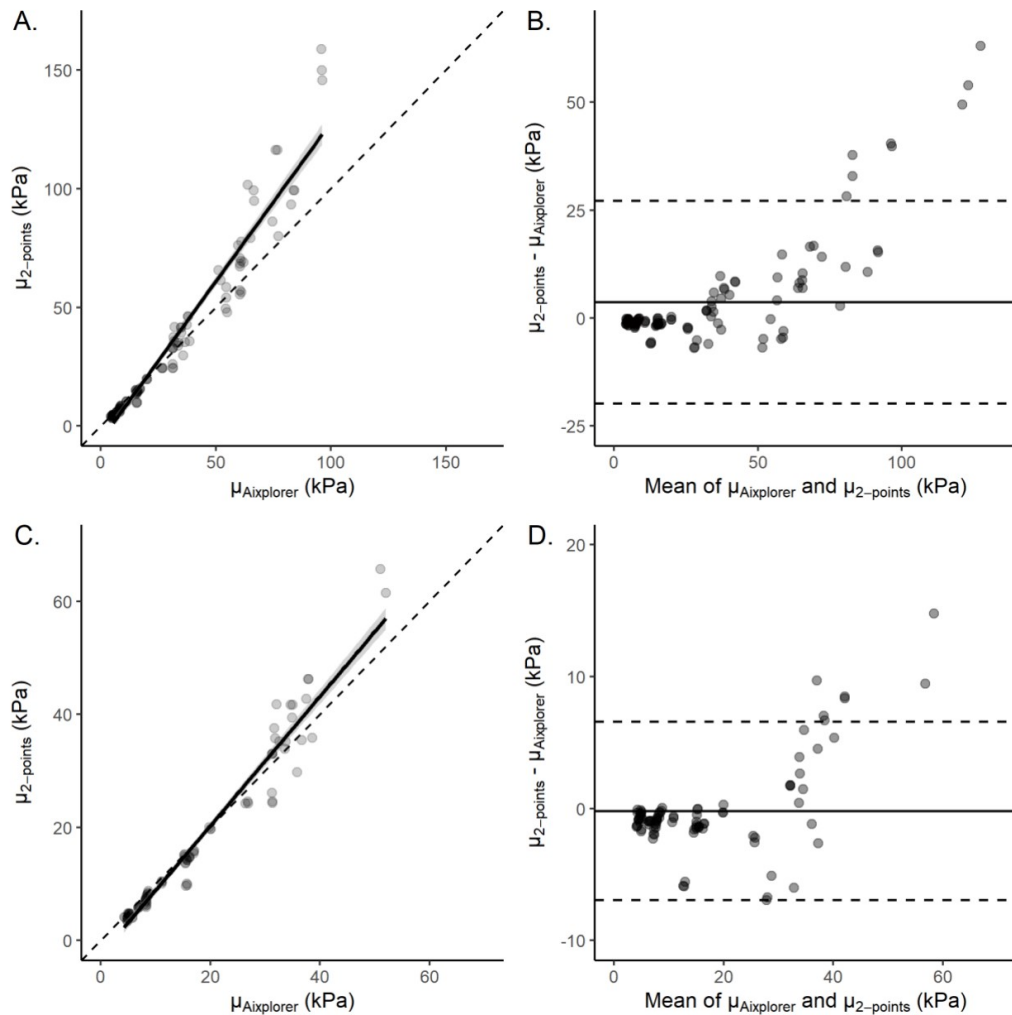
199 When considering $\mu_{\text{Aixplorer}}$ values below 53 kPa, no significant difference was found
200 between the two methods ($p=0.633$). The agreement between the two methods when $\mu_{\text{Aixplorer}} < 53$
201 kPa is presented in Figure 5.C and Figure 5.D. Between-trials reliability of $\mu_{\text{Aixplorer}}$ and $\mu_{2\text{-points}}$ is
202 presented in Table 2.

Method	SEM [95 % CI] (kPa)	ICC [95 % CI]
$\mu_{\text{Aixplorer}}$	0.6 [0.5 0.7]	1.00 [1.00 – 1.00]
$\mu_{2\text{-points}}$	2.1 [1.8 2.6]	1.00 [0.99 – 1.00]

203 **Table 2. Between-trials reproducibility of muscle shear modulus measured using the built-in**
204 **sequence on the ultrasound scanner ($\mu_{\text{Aixplorer}}$) and using the two-point method ($\mu_{2\text{-points}}$).** SEM,
205 Standard error of measurement; ICC, Intraclass correlation coefficient; 95% CI, 95% confidence
206 interval.

207 3.2. Acoustic pressure levels

208 The maximal derated mechanical index value was 0.38, measured at a 20 mm distance from the
209 probe, while the $I_{\text{SPTA-3}}$ was 34.7 mW/cm². The $I_{\text{SPTA-3}}$ was calculated considering a sampling
210 frequency of 1 Hz. FDA safety regulations allows a maximum $I_{\text{SPTA-3}}$ value of 720 mW/cm²,
211 meaning that the developed sequence complies with FDA regulations up to 20 Hz.



212

213 **Figure 5. Agreement of *gastrocnemius medialis* shear modulus using the reference method**
 214 **($\mu_{\text{Aixplorer}}$) and the two-point method ($\mu_{2\text{-points}}$).** Regression analysis (panels A. and C.) of $\mu_{\text{Aixplorer}}$
 215 against $\mu_{2\text{-points}}$ are presented. Dashed lines represent the identity lines and solid lines represent the
 216 linear regression lines. Bland-Altman plots (panels B. and D.) are also presented. Solid lines
 217 represent the difference in mean between the two method, and the dashed lines represent the limits
 218 of agreement (± 1.96 SD). The upper panel shows all data points, while the lower panel shows data
 219 points for $\mu_{\text{Aixplorer}}$ below 53 kPa.

220 **4. Discussion**

221 The aim of this study was to validate a two-point method against the SSI technique to assess
222 muscle shear modulus. Main findings are as follows: i) the two-point method accurately measures
223 muscle stiffness up to 53 kPa, ii) the acoustic exposure levels of the newly developed sequence
224 comply with FDA guidelines, and that iii) the theoretical sampling rate of the newly developed
225 sequence could be as high as 20 Hz.

226 Ultrasound SWE has been widely used to assess tissues mechanical properties [1, 10, 11].
227 Although easily applicable during slow movements [18] or isometric contractions [11], its limited
228 sampling rate hampers its broader application. The current work aimed at developing and
229 characterizing a novel SWE sequence to assess muscle mechanical properties. We showed that the
230 two-point method allows an accurate measurement of muscle shear modulus in between 0 and 53
231 kPa. However, values above 53 kPa appeared to be overestimated by the two-point method. A
232 possible source of error may come from the location of the two piezo-elements selected to track
233 the shear waves. Specifically, the first piezo-element was placed 4 mm away from the pushing
234 beam in order to avoid the near field effect. The near-field effect is typically observed close to the
235 focused pushing beam, where shear waves interfere with each other. Previous research showed that
236 tissues mechanical properties are difficult to estimate within this area [24], and that the distance
237 between the pushing beam and the first signal should be of at least 4 mm to accurately estimate
238 tissues mechanical properties. Of note, complementary analysis was performed to evaluate how
239 different piezo-elements choices affect the results presented here. No different combination of two
240 piezo-elements yielded significantly improved results. Another likely source of error for shear
241 modulus values above 53 kPa can be related to jitter during the cross-correlation analysis. Jitter
242 can be defined as a displacement of the true peak of the cross correlation function [25], which can

243 be due to noise or signal decorrelation. Jitter is independent of tissue stiffness, meaning that it
244 remains the same no matter how stiff a tissue is. In turn, stiffer tissues yields higher relative error
245 in the time delay and shear modulus estimations [26]. This is in line with our results, as the
246 difference between $\mu_{\text{Aixplorer}}$ and $\mu_{\text{2-points}}$ gradually increases as $\mu_{\text{Aixplorer}}$ increases (Figure 5.A and
247 5.B). These factors may partly explain why shear modulus values above 53 kPa could not be
248 accurately measured. Nonetheless, the range of efficacy of the two-point method would be
249 sufficient to capture changes in diaphragm stiffness in mechanically ventilated patients. Indeed,
250 99 % of diaphragm shear modulus values measured in our previous work were below 53 kPa [9].
251 Importantly, agreement between $\mu_{\text{Aixplorer}}$ and $\mu_{\text{2-points}}$ was very strong as shown by the close to null
252 difference in means between the two methods for values below 53 kPa. Coupled with the close to
253 perfect between-measures reproducibility of $\mu_{\text{2-points}}$ (ICC > 0.99, Table 2), the two-point method
254 appears to be both accurate and reliable to assess muscle stiffness.

255 The second aim of the current work was to characterize the acoustic properties of the newly
256 developed ultrasound sequence, and check its compliance with FDA guidelines [15]. The acoustic
257 MI and I_{SPTA3} were recorded in water and derated to account for biological tissues attenuation. Both
258 parameters fell well within FDA limits. The MI, indicating the likelihood of non-thermal bioeffects,
259 has to be lower than 1.9 while the sequence used here had a MI of 0.38. Similarly, the $I_{\text{SPTA-3}}$,
260 related to the magnitude of thermal bioeffects, shall not exceed $720 \text{ mW}\cdot\text{cm}^{-2}$. Here, we showed
261 that the $I_{\text{SPTA-3}}$ was 34.7 for a sampling rate of 1 Hz, meaning that our sequence remains within
262 FDA limits up to 20 Hz. This finding has important implications in the field of muscle
263 biomechanics and physiology as it opens prospects regarding the use of SWE when rapid changes
264 in muscle stiffness occur such as in gait, cycling, or breathing. For breathing, we recently showed
265 in mechanically ventilated patients that SWE does not accurately measure changes in diaphragm

266 stiffness when respiratory rate increases [9]. Specifically, when respiratory rate increases, the
267 commercially available SWE technique is inadequate to accurately capture the changes in
268 diaphragm stiffness. Because of the relatively low sampling rate of the current SWE sequence, it
269 is unable to measure diaphragm stiffness when the latter is supposed to be the highest and/or the
270 lowest during a breathing cycle. In turn, changes in diaphragm stiffness are underestimated and
271 poorly related to changes in diaphragm pressure production [9]. The two-point method presented
272 here may fill in this gap in order to better assess changes in diaphragm stiffness in mechanically
273 ventilated patients. By increasing SWE sampling frequency from 2 to 20 Hz, one can argue that
274 the changes in diaphragm stiffness could be better quantified and better related to diaphragm
275 pressure production. Additional developments are however needed in order to make this new
276 sequence usable in such settings. One of them is the implementation of this new sequence as a
277 built-in ultrasound sequence within the ultrasound scanner. In the present work, data were
278 processed offline after retrieving the raw radio-frequency data. For this sequence to be generalized,
279 it needs to be readily applicable in an ultrasound scanner by providing real-time visualization of
280 tissue stiffness.

281 **5. Conclusion**

282 The two-point SWE method introduced in this work allows an accurate measurement of
283 muscle stiffness *in vivo* up to 53 kPa. Both the MI and I_{SPTA-3} conformed to FDA guidelines,
284 potentially allowing an increase in SWE sampling rate from 2 to 20 Hz. Further developments are
285 needed in order to implement the two-point SWE sequence within an ultrasound scanner in order
286 to retrieve muscle stiffness in real time.

287 **Acknowledgements**

288 The authors thank all the participants who took part in this work. The authors also thank
289 Julie Jallerat for her contribution in designing Figure 2.

290 **Data availability statement**

291 The data that support the findings of this study are available from the corresponding author
292 upon reasonable request.

293 **Funding sources**

294 This study was supported by the *Association Française Contre Les Myopathies* (AFM), and
295 the *Fondation EDF* that supports the RespiMyo project at the Institute of Myology, Paris, France.
296 The PhD fellowship of TP is funded thanks to the funds provided to the Institute of Myology by
297 the *Fondation EDF*.

298 **Conflict of Interest Statement**

299 JLG is a scientific consultant for Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France. The
300 remaining authors declare no competing interest.

301 **References**

- 302 [1] F. Hug, K. Tucker, J.L. Gennisson, M. Tanter, A. Nordez, Elastography for Muscle
303 Biomechanics: Toward the Estimation of Individual Muscle Force, *Exerc Sport Sci Rev*, 43 (2015)
304 125-133.
- 305 [2] S. Avrillon, L. Lacourpaille, F. Hug, G. Le Sant, A. Frey, A. Nordez, G. Guilhem, Hamstring
306 muscle elasticity differs in specialized high-performance athletes, *Scand J Med Sci Sports*, 30
307 (2020) 83-91.
- 308 [3] T. Lapole, J. Tindel, R. Galy, A. Nordez, Contracting biceps brachii elastic properties can be
309 reliably characterized using supersonic shear imaging, *European journal of applied physiology*,
310 115 (2015) 497-505.
- 311 [4] K. Sasaki, S. Toyama, N. Ishii, Length-force characteristics of in vivo human muscle reflected
312 by supersonic shear imaging, *J Appl Physiol* (1985), 117 (2014) 153-162.
- 313 [5] E.J. Kuervers, C.R. Firminger, W.B. Edwards, Effect of Knee Angle and Quadriceps Muscle
314 Force on Shear-Wave Elastography Measurements at the Patellar Tendon, *Ultrasound Med Biol*,
315 47 (2021) 2167-2175.
- 316 [6] W. Pan, J. Zhou, Y. Lin, Z. Zhang, Y. Wang, Elasticity of the Achilles Tendon in Individuals
317 With and Without Plantar Fasciitis: A Shear Wave Elastography Study, *Front Physiol*, 12 (2021)
318 686631.
- 319 [7] D. Bachasson, M. Dres, M.C. Nierat, J.L. Gennisson, J.Y. Hogrel, J. Doorduyn, T. Similowski,
320 Diaphragm shear modulus reflects transdiaphragmatic pressure during isovolumetric inspiratory
321 efforts and ventilation against inspiratory loading, *J Appl Physiol* (1985), 126 (2019) 699-707.
- 322 [8] K. Chino, T. Ohya, K. Katayama, Y. Suzuki, Diaphragmatic shear modulus at various
323 submaximal inspiratory mouth pressure levels, *Respir Physiol Neurobiol*, 252-253 (2018) 52-57.

- 324 [9] Q. Fossé, T. Poulard, M.C. Niérat, S. Virolle, E. Morawiec, J.Y. Hogrel, T. Similowski, A.
325 Demoule, J.L. Gennisson, D. Bachasson, M. Dres, Ultrasound shear wave elastography for
326 assessing diaphragm function in mechanically ventilated patients: a breath-by-breath analysis, *Crit*
327 *Care*, 24 (2020) 669.
- 328 [10] F. Ateş, F. Hug, K. Bouillard, M. Jubeau, T. Frappart, M. Couade, J. Bercoff, A. Nordez,
329 Muscle shear elastic modulus is linearly related to muscle torque over the entire range of isometric
330 contraction intensity, *J Electromyogr Kinesiol*, 25 (2015) 703-708.
- 331 [11] K. Bouillard, A. Nordez, F. Hug, Estimation of individual muscle force using elastography,
332 *PLoS One*, 6 (2011) e29261.
- 333 [12] J. Bercoff, M. Tanter, M. Fink, Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue
334 elasticity mapping, *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 51 (2004) 396-409.
- 335 [13] J.L. Gennisson, T. Deffieux, M. Fink, M. Tanter, Ultrasound elastography: principles and
336 techniques, *Diagn Interv Imaging*, 94 (2013) 487-495.
- 337 [14] M. Tanter, J. Bercoff, A. Athanasiou, T. Deffieux, J.L. Gennisson, G. Montaldo, M. Muller,
338 A. Tardivon, M. Fink, Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical
339 results using supersonic shear imaging, *Ultrasound Med Biol*, 34 (2008) 1373-1386.
- 340 [15] T.R. Nelson, J.B. Fowlkes, J.S. Abramowicz, C.C. Church, Ultrasound biosafety
341 considerations for the practicing sonographer and sonologist, *J Ultrasound Med*, 28 (2009) 139-
342 150.
- 343 [16] R. Hager, T. Poulard, A. Nordez, S. Dorel, G. Guilhem, Influence of joint angle on muscle
344 fascicle dynamics and rate of torque development during isometric explosive contractions, *J Appl*
345 *Physiol* (1985), (2020).
- 346 [17] A.J. Blazeovich, N.D. Gill, S. Zhou, Intra- and intermuscular variation in human quadriceps
347 femoris architecture assessed in vivo, *J Anat*, 209 (2006) 289-310.

348 [18] G. Le Sant, R. Gross, F. Hug, A. Nordez, Influence of low muscle activation levels on the
349 ankle torque and muscle shear modulus during plantar flexor stretching, *J Biomech*, 93 (2019) 111-
350 117.

351 [19] T. Deffieux, J.L. Gennisson, M. Tanter, M. Fink, Assessment of the mechanical properties of
352 the musculoskeletal system using 2-D and 3-D very high frame rate ultrasound, *IEEE Trans*
353 *Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 55 (2008) 2177-2190.

354 [20] S. Agrawal, K. Johnstonbaugh, J.Y. Clark, J.D. Raman, X. Wang, S.-R. Kothapalli, Design,
355 Development, and Multi-Characterization of an Integrated Clinical Transrectal Ultrasound and
356 Photoacoustic Device for Human Prostate Imaging, *Diagnostics*, 10 (2020) 566.

357 [21] J.M. Bland, D.G. Altman, Statistical methods for assessing agreement between two methods
358 of clinical measurement, *Lancet*, 1 (1986) 307-310.

359 [22] W.G. Hopkins, Measures of reliability in sports medicine and science, *Sports Med*, 30 (2000)
360 1-15.

361 [23] R Core Team, R: A Language and Environment for Statistical Computing, in, R Foundation
362 for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2020.

363 [24] P. Kijanka, L. Ambrozinski, M.W. Urban, Two Point Method For Robust Shear Wave Phase
364 Velocity Dispersion Estimation of Viscoelastic Materials, *Ultrasound in Medicine & Biology*, 45
365 (2019) 2540-2553.

366 [25] W.F. Walker, G.E. Trahey, A fundamental limit on delay estimation using partially correlated
367 speckle signals, *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 42
368 (1995) 301-308.

369 [26] T. Deffieux, J.L. Gennisson, B. Larrat, M. Fink, M. Tanter, The variance of quantitative
370 estimates in shear wave imaging: theory and experiments, *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq*
371 *Control*, 59 (2012) 2390-2410.

Synthèse Etude 3

La séquence d'élastographie par ondes de cisaillement développée dans cette étude a permis de mesurer la rigidité du muscle *gastrocnemius medialis*. Néanmoins, l'accord entre la rigidité mesurée par cette séquence en deux points et la méthode de référence diminue au-delà d'un certain seuil de module de cisaillement. Plus spécifiquement, la méthode d'élastographie en deux points mesure avec précision le module de cisaillement lorsque ce dernier est inférieur à 53 kPa. Au-delà de cette valeur, le bruit associé au signal enregistré couplé à une possible décorrélation des signaux pourrait limiter la capacité de la séquence en deux points de mesurer la dureté des tissus. La caractérisation acoustique de cette séquence a montré qu'elle satisfait les limites d'exposition fixées par la *Food and Drug Administration*, et ce jusqu'à une fréquence d'échantillonnage de 20 Hz.

Ces développements pourraient permettre d'étendre le champ d'application de l'élastographie par ondes de cisaillement. Chez le patient ventilé d'abord, la séquence d'élastographie en deux points pourrait permettre l'estimation des changements de dureté du diaphragme chez l'ensemble des patients. De manière plus générale, l'augmentation de la fréquence d'échantillonnage pourrait permettre d'utiliser l'élastographie par ondes de cisaillement au cours de tâches dynamiques comme la marche.

ÉTUDE 4

L'échographie ultrarapide couplée à la stimulation magnétique cervicale pour l'évaluation non-invasive et non-volontaire de la fonction du diaphragme

Publication associée

Poulard, T., Dres, M., Niérat, M. C., Rivals, I., Hogrel, J. Y., Similowski, T., Gennisson, J. L.* , & Bachasson, D.* (2020, Sep 30). Ultrafast ultrasound coupled with cervical magnetic stimulation for non-invasive and non-volitional assessment of diaphragm contractility. *The Journal of Physiology*, 598(24), 5627-5638.

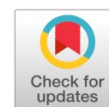
Préambule

La mesure de la pression transdiaphragmatique (Pdi) en réponse à une stimulation magnétique cervicale (CMS pour « *Cervical Magnetic Stimulation* ») des nerfs phréniques permet d'évaluer la fonction du diaphragme de manière non-coopérante (Similowski *et al.*, 1989). Cette méthode est particulièrement utile pour s'affranchir de la commande centrale, mais aussi chez les patients inconscients ou incapables de réaliser les tests classiques de la fonction respiratoire. Néanmoins, la réponse du diaphragme à cette stimulation, nommée secousse de Pdi (Pdi_{tw}, pour « *Pdi twitch* ») ne dure qu'environ 300 millisecondes. La cadence d'imagerie de l'échographie conventionnelle (~60 Hz) ne permet pas de filmer le comportement du diaphragme en réponse à cette stimulation. Cette limite peut être contournée grâce à l'échographie ultrarapide (Montaldo *et al.*, 2009). Permettant d'atteindre des cadences d'imageries supérieures au millier d'images par seconde, cette technique permet de visualiser le comportement des tissus biologiques en réponse à une contraction évoquée par stimulation (Deffieux *et al.*, 2008).

Le premier objectif de cette étude était de développer une séquence échographique permettant d'observer le diaphragme lors d'une contraction évoquée par stimulation magnétique des nerfs phréniques. Le second objectif était de déterminer si les paramètres échographiques obtenus par échographie ultrarapide étaient liés à la pression générée par le diaphragme en réponse à une CMS.

Mots clés

Stimulation magnétique cervicale, contractilité, diaphragme, nerfs phréniques, muscle squelettique, échographie ultrarapide



TECHNIQUES FOR PHYSIOLOGY

Ultrafast ultrasound coupled with cervical magnetic stimulation for non-invasive and non-volitional assessment of diaphragm contractility

Thomas Poulard^{1,2} , Martin Dres^{3,4} , Marie-Cécile Niérat³ , Isabelle Rivals^{3,5} , Jean-Yves Hogrel² , Thomas Similowski^{3,4} , Jean-Luc Gennisson¹ and Damien Bachasson²

¹Laboratoire d'Imagerie Biomédicale Multimodale, BioMaps, Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, UMR 9011, Inserm UMR1281, SHFJ, Orsay, France

²Laboratoire de Physiologie et Evaluation Neuromusculaire, Institut de Myologie, Paris, France

³Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique - UMRS 1158, Sorbonne Université, INSERM, Paris, France

⁴Service de Pneumologie, Médecine intensive, et Réanimation - R3S, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Sorbonne Université, Paris, France

⁵Equipe de Statistique Appliquée, ESPCI Paris, PSL Research University, Paris, France

Edited by: Scott Powers & Ken O'Halloran

Linked articles: This Perspectives article highlights an article by Smith. To read this paper, visit <https://doi.org/10.1113/JP280863>.

Key points

- Twitch transdiaphragmatic pressure elicited by cervical magnetic stimulation of the phrenic nerves is a fully non-volitional method for assessing diaphragm contractility in humans, yet it requires invasive procedures such as oesophageal and gastric catheter balloons.
- Ultrafast ultrasound enables a very high frame rate allowing the capture of transient events, such as muscle contraction elicited by nerve stimulation (twitch). Whether indices derived from ultrafast ultrasound can be used as an alternative to the invasive measurement of twitch transdiaphragmatic pressure is unknown.
- Our findings demonstrate that maximal diaphragm tissue velocity assessed using ultrafast ultrasound following cervical magnetic stimulation is reliable, sensitive to change in cervical magnetic stimulation intensity, and correlates to twitch transdiaphragmatic pressure.
- This approach provides a novel fully non-invasive and non-volitional tool for the assessment of diaphragm contractility in humans.

Abstract Measuring twitch transdiaphragmatic pressure ($P_{di,tw}$) elicited by cervical magnetic stimulation (CMS) is considered as a reference method for the standardized evaluation of diaphragm function. Yet, the measurement of P_{di} requires invasive oesophageal and gastric catheter-balloons. Ultrafast ultrasound is a non-invasive imaging technique enabling frame rates high enough to capture transient events such as evoked muscle contractions. This study

Thomas Poulard is a PhD student at the Institute of Myology (Paris, France) and at the Multimodal Biomedical Imaging Laboratory at the University of Paris Saclay (Orsay, France). He completed a Master of Research degree in Sports and Exercise at the University of Nantes (France). His current research focuses on the use of multi-parametric ultrasound imaging to better understand and monitor diaphragm function.



J.-L. Gennisson and D. Bachasson contributed equally to this work.

investigated relationships between indices derived from ultrafast ultrasound and $P_{di,tw}$, and how these indices might be used to estimate $P_{di,tw}$. CMS was performed in 13 healthy volunteers from 30% to 100% of maximal stimulator intensity in units of 10% in a randomized order. $P_{di,tw}$ was measured and the right hemidiaphragm was imaged using a custom ultrafast ultrasound sequence with 1 kHz framerate. Maximal diaphragm axial velocity ($V_{di,max}$) and diaphragm thickening fraction ($TF_{di,tw}$) were computed. Intra-session reliability was assessed. Repeated-measures correlation (R) and Spearman correlation coefficients (ρ) were used to assess relationships between variables. Intra-session reliability was strong for $P_{di,tw}$ and $V_{di,max}$ and moderate for $TF_{di,tw}$. $V_{di,max}$ correlated with $P_{di,tw}$ in all subjects ($0.64 < \rho < 1.00$, $R = 0.75$; all $P < 0.05$). $TF_{di,tw}$ correlated with $P_{di,tw}$ in eight subjects only ($0.85 < \rho < 0.93$, $R = 0.69$; all $P < 0.05$). Coupling ultrafast ultrasound and CMS shows promise for the non-invasive and fully non-volitional assessment of diaphragm contractility. This approach opens up the prospect of both diagnosis and follow-up of diaphragm contractility in clinical populations.

(Received 6 July 2020; accepted after revision 18 September 2020; first published online 30 September 2020)

Corresponding author: D. Bachasson, Institut de Myologie, Laboratoire de Physiologie et d'Evaluation Neuromusculaire, Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière, Paris 75651 Cedex 13, France. Email: d.bachasson@institut-myologie.org

Introduction

Sixty years ago, Agostoni and Rahn (1960) introduced a novel method to measure the specific contribution of the diaphragm to the intrathoracic pressure generated during inspiratory efforts, namely transdiaphragmatic pressure (P_{di}). P_{di} is defined as the difference between gastric (P_{ga}) and oesophageal (P_{oes}) pressures measured using gastric and oesophageal probes. Twitch P_{di} ($P_{di,tw}$) elicited by cervical magnetic stimulation (CMS) was introduced 30 years ago and is considered as a reference method for the non-volitional assessment of diaphragm contractility (Similowski *et al.* 1989). Yet, measuring $P_{di,tw}$ is considered invasive and requires a high level of expertise (Laveneziana *et al.* 2019). Twitch mouth pressure ($P_{mo,tw}$) or nasal mask twitch pressure has been developed as an alternative to $P_{di,tw}$ (Yan *et al.* 1992; Teixeira *et al.* 2007). However, this approach requires some degree of cooperation from the subjects because small inspiratory/expiratory efforts (Similowski *et al.* 1993; Hamnegard *et al.* 1995; Windisch *et al.* 2005; Kabitz *et al.* 2007) are required prior to the stimulation to prevent upper airway collapse and/or glottis closure and ensure adequate transmission. Moreover, these procedures require proper mouth occlusion, which cannot be performed in many patients such as those with neuromuscular disorders.

Ultrasound (US) imaging has emerged as a tool for assessing the diaphragm (Ueki *et al.* 1995) and is increasingly used in clinical settings such as the intensive care unit (Dres & Demoule, 2020). Imaging of the zone of apposition of the right hemidiaphragm is classically performed to investigate diaphragm behaviour. Various indices can be derived from diaphragm US such as diaphragm excursion or thickening fraction (Goligher *et al.* 2015; Tuinman *et al.* 2020), diaphragm strain (Oppersma *et al.* 2017), and more recently changes

in diaphragm stiffness assessed with US shear wave elastography (Bachasson *et al.* 2019). However, these methods offer limited frame rate (i.e. a few tens of frames per second for standard US and a few frames per second for US shear wave elastography). Therefore, these methods cannot be used for capturing fast transient phenomena, such as diaphragm response elicited by CMS (~300 ms).

Ultrafast US is a fairly recent imaging technique enabling very high frame rates (up to 20 kHz, Sandrin *et al.* 1999). This technique has previously been used in the biceps brachii to visualize muscle behaviour during short-lasting contractions (Deffieux *et al.* 2008; Gronlund *et al.* 2013). By performing radio frequency-based speckle tracking, ultrafast US allows the quantification of transient velocities of mechanical waves induced by transcutaneous electrical stimulation (Deffieux *et al.* 2008). Maximal tissue velocity has been reported to increase linearly with stimulation intensity. However, the relationship between tissue velocity and the force generated by the muscle during stimulation is unknown. In a recent pilot work, we reported that diaphragm response elicited by CMS can be imaged using ultrafast US and that responses elicited at high and low stimulation intensity can be discriminated (Bachasson *et al.* 2018). However, the relationship between diaphragm pressure generation and indices derived from ultrafast US during CMS remains to be thoroughly investigated.

Therefore, this study aimed to image the diaphragm during CMS at different intensity levels using ultrafast US. By investigating the relationships between $P_{di,tw}$ and indices derived from ultrafast US imaging (i.e. thickening fraction, maximal tissue velocity), we hypothesized that diaphragm thickening fraction and diaphragm tissue velocity following CMS were correlated to $P_{di,tw}$, and that these indices may be used as a surrogate to $P_{di,tw}$.

Methods

Ethical approval

This study conformed to the *Declaration of Helsinki*. It was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes Île-de-France VI, France, 22 February 2016, ID-RCB 2015-A00949-40) and was publicly registered before the first inclusion (ClinicalTrials.gov, NCT03313141). All participants gave written informed consent. Some of the data from this study have already been published elsewhere, regarding the use of diaphragm shear wave elastography in healthy subjects during ventilation (Bachasson *et al.* 2019).

Participants

Thirteen healthy participants (five males and eight females, median (Q_1 – Q_3) age 24 (22–27) years, height 171 (167–183) cm, BMI 20.6 (19.7–22.6) kg m^{-2}) were studied. Participants had to be 18 years of age or over with no history of respiratory or neuromuscular disorders, and no contraindication to CMS (Rossi *et al.* 2011).

Pressure measurements

Participants were studied in a semirecumbent position (~ 45 degrees) with uncast abdomen. P_{oes} and P_{ga} were measured using 8 cm balloon catheters (Marquat Genie Biomedical, Boissy-Saint-Léger Cedex, France). The two balloons were introduced through the participant's nostril and both placed in the stomach so that a positive pressure deflection was monitored when gently pressing the participant's stomach. Subsequently, one balloon was slowly withdrawn toward the oesophagus until the pressure deflection was no longer monitored when pressing the participant's stomach, and was then withdrawn an additional 10 cm. Oesophageal balloon position was adjusted using the Baydur manoeuvre (Baydur *et al.* 1982). Balloons were then connected to differential pressure transducers (MLT0380/D, ADInstruments, Bella Vista, Australia) and filled with 4 and 5.5 ml of air in the oesophageal and gastric balloons, respectively (Mojoli *et al.* 2015). All signals were digitized at a 4 kHz frequency using a PowerLab system (16/35, ADInstruments) and recorded on LabChart software. P_{di} was computed as the difference between P_{ga} and P_{oes} .

Cervical magnetic stimulation

CMS was performed using a Magstim 200 stimulator (Magstim, Whitland, Dyfed, UK) driving a 90 mm circular coil (1 tesla maximum output) as previously described (Similowski *et al.* 1989). Briefly, participants were asked to bend their neck forward and the central hole of the coil was positioned on the spinous process of the seventh

cervical vertebra. Optimal coil position was determined by performing a series of stimulations at 100% of maximal stimulator intensity. The spot where $P_{\text{di,tw}}$ was the highest was skin-marked and kept constant during the whole experiment.

Ultrafast ultrasound imaging

The zone of apposition of the right hemidiaphragm was imaged using a 6 MHz central frequency linear transducer (SL 10-2) driven by an ultrafast ultrasound device (Aixplorer V12, Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France). The probe was placed on the mid-axillary line, vertical to the chest wall, at the 8th–10th intercostal space. The site of the probe placement was skin-marked to ensure that the same region of interest was imaged during the whole protocol. The diaphragm was identified as a three-layer structure superficial to the liver, with two hyperechoic layers (i.e. the pleura and peritoneum) surrounding a hypoechoic muscular layer (Fig. 1). As the duration of $P_{\text{di,tw}}$ is ~ 300 ms, a custom ultrafast US sequence was designed to track diaphragm movements during this time window. The sequence was composed of nine plane-wave US images with different angles (-7° to 7° with a 2° incremental steps) at 9 kHz frame rate, yielding a compounded frame rate of 1 kHz and a duration of 500 ms (Montaldo *et al.* 2009). This sequence followed the Food and Drugs Administration guidelines for acoustics norms (mechanical index = 0.5, thermal index = 0.2). Because diaphragm depth rarely exceeds 4 cm (Shahgholi *et al.* 2014), the US sequence was developed in order to maintain the same spatial and temporal resolution of this depth of 4 cm. Such a sequence allows the imaging of the diaphragm in overweight patients. Signals were synchronized using an output trigger sent from the ultrafast US device to the PowerLab system. A fixed delay of 100 ms was set between the onset of US recordings and CMS, after which the stimulator was triggered by the PowerLab system for delivering the stimulation. Recording of pressure signals was started 1 s before the US trigger. The experimental set-up and procedure for recording pressure and US frames are displayed in Fig. 2. Of note, we investigated whether diaphragm excursion elicited by CMS may be imaged during subcostal scanning during pilot works. We measured very small excursion values that were highly variable between trials. This finding was expected as diaphragm response elicited by CMS is not associated with substantial change in pulmonary volume. This may be mainly explained by glottis closure. Consequently, the measurement of diaphragm excursion during CMS was not further explored.

Experimental protocol

Cervical magnetic stimulations. Participants were stimulated on the predefined optimal stimulation spot

from 30% to 100% of maximal stimulator intensity in units of 10%, in a randomized order. All stimulations were delivered at functional residual capacity (FRC). Lung volume prior to stimulation, estimated through P_{oes} , was checked to be consistent across all stimulations. A minimum of three stimulations, separated by at least 1 min, were performed at each stimulation intensity. Two to three validated trials (i.e. as indicated by appropriate P_{oes} before CMS) per intensity were considered for further analysis.

Maximal voluntary manoeuvres. Participants were asked to perform maximal inspiratory effort at residual volume. Maximal P_{di} ($P_{di,max}$) was measured using a unidirectional valve allowing expiration only. Participants were asked to empty their lungs before being strongly encouraged to generate maximal inspiratory effort. Visual feedback of P_{di} was provided during the manoeuvre. Three to five trials were performed and maximal pressure measured over a 1 s period was recorded as $P_{di,max}$. Sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) was determined as follows. Participants

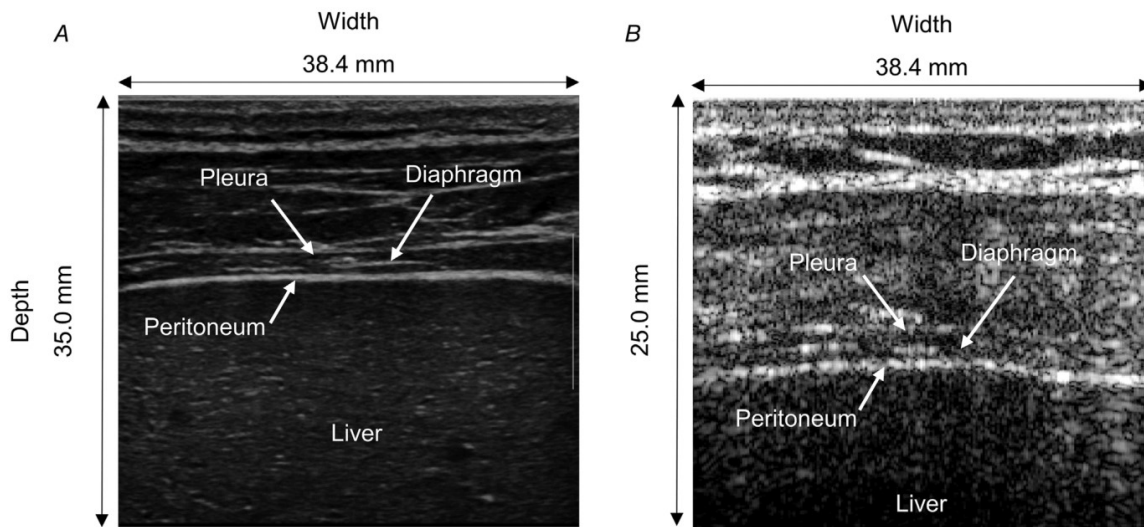


Figure 1. Typical image obtained using conventional ultrasound imaging or using the custom ultrafast sequence developed in-house

A, typical B-mode image of the diaphragm using conventional ultrasound imaging. Conventional ultrasound uses focused pulses, allowing high image quality but relatively low sampling rate (a few tens per second). The diaphragm can be identified as a three-layer structure superficial to the liver. The echogenic pleura and peritoneum layers surround the muscular layer of the diaphragm. B, the diaphragm is imaged using the custom ultrafast ultrasound sequence used in this study. It is noteworthy that ultrafast ultrasound allows very high frame rate but limited contrast of anatomical structures in comparison to standard US imaging.

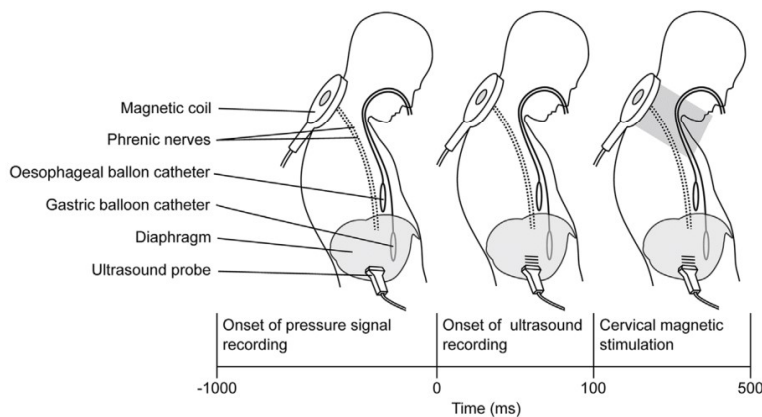


Figure 2. Experimental set-up and procedure for recording pressure and ultrafast ultrasound images

The participants were asked to bend their neck forward and the central hole of the coil was positioned on the spinous process of the seventh cervical vertebra. Recording of pressure signals was initiated 1000 ms before the onset of ultrasound recording. Cervical magnetic stimulation was applied 100 ms after the onset of a 500-ms ultrafast ultrasound acquisition.

were asked to make a short and maximal sniff at FRC. As recommended (American Thoracic Society/European Respiratory Society, 2002), participants performed 8–10 attempts with an ~30 s rest in between sniffs until a plateau of peak pressure values was reached.

Data analysis

All data were analysed offline using standardized MATLAB scripts (The MathWorks, Natick, MA, USA). P_{oes} , P_{ga} and P_{di} signals were low-pass filtered (30 Hz) using a second-order Butterworth filter. Oesophageal twitch pressure (P_{oestw}), gastric twitch pressure (P_{gatw}) and $P_{di,tw}$ following stimulation were calculated as the difference between maximal (for P_{di} and P_{ga}) or minimal (for P_{oes}) pressure and pressure at the onset of CMS.

Vertical speckle tracking was performed by computing the axial (i.e. perpendicular to the ultrasound probe) relative displacements within the diaphragm. This technique consists in comparing consecutive images using one-dimensional cross-correlations to measure the relative displacement of a pixel between two consecutive frames (Loupas *et al.* 1995). A diaphragm tissue velocity profile is then computed by dividing the measured displacement by the time difference between two frames (i.e. 1 ms). As an example, Fig. 3 shows how the velocity within the diaphragm evolves over time. Diaphragm velocity was computed over each column of pixels within the diaphragm. The central third of each image was then averaged to obtain a single value of diaphragm velocity over time. This value was assumed to be representative of the whole diaphragm. Maximal diaphragm velocity ($V_{di,max}$) was then determined as the maximal (i.e. positive) velocity within this signal.

For each trial, a time–motion image was generated using the central pixel line of each ultrasound image, referred to as M-mode in the following. The position of the

pleura and peritoneum layers was then drawn manually over the full length of the M-mode image. By doing so, diaphragm thickness (i.e. the difference between the peritoneum and pleura positions) was computed at each time of the US acquisition. Maximal diaphragm thickening fraction ($TF_{di,tw}$) was computed using resting diaphragm thickness prior to stimulation ($T_{di,rest}$) and maximal diaphragm thickness following stimulation ($T_{di,max}$) as follows:

$$TF_{di,tw} = \frac{T_{di,max} - T_{di,rest}}{T_{di,rest}} \times 100 \quad (1)$$

All $TF_{di,tw}$ measurements were performed by a single trained operator (TP), blinded to the stimulation intensity. A video clip showing pressure signals, M-mode images and indices derived from ultrafast US is available in Supporting information, Video S1.

Statistics

Results are presented as median (Q_1 – Q_3) unless otherwise stated. Normality was assessed by visual inspection (QQ plots and density distributions) and by significance tests (Shapiro–Wilk test). Because all variables failed the normality test, Friedman’s repeated measures ANOVA was used. ANOVAs were conducted to compare P_{oes} prior to each stimulation at all stimulation intensities. Within-day reliability of $P_{di,tw}$, $V_{di,max}$ and $TF_{di,tw}$ was investigated. Standard errors of measurement (SEM) and intraclass correlation coefficients (ICC) were used to study absolute and relative reliability, respectively (Hopkins, 2000). The overall relationship between variables (R) was determined using repeated measure correlation (Bakdash & Marusich, 2017). This technique considers the independence of repeated measures between individuals, so that potential confounding factors, such as between-participant variability, do not interfere. Data are presented as R (95% CI). Spearman correlation coefficient (ρ) was calculated to investigate within-individual relationships between variables. ANOVA was used to assess the effect of stimulation intensity on $P_{di,tw}$, $V_{di,max}$ and $TF_{di,tw}$. Tukey’s *post hoc* test was conducted if a significant main effect of intensity was found. Within individuals, $P_{di,tw}$, $V_{di,max}$ and $TF_{di,tw}$ were considered supramaximal if the mean $P_{di,tw}$, $V_{di,max}$ or $TF_{di,tw}$ at submaximal and maximal stimulation intensities was inferior or equal to the coefficient of variation of the variable at each stimulation intensity (Welch *et al.* 2018; Geary *et al.* 2019). Supramaximality was reached if greater stimulation intensity did not result in further increase in $P_{di,tw}$, $V_{di,max}$ or $TF_{di,tw}$. Analyses were performed in the computing environment R (R Core Team, 2020). Significance was set at $P < 0.05$ for all tests.

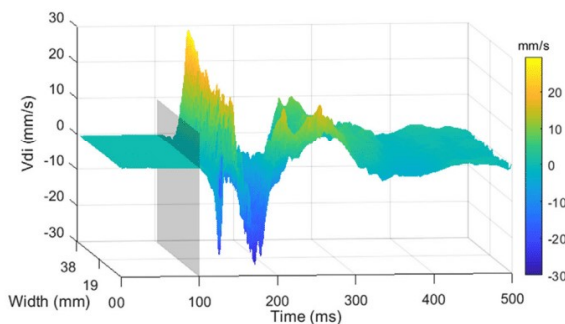


Figure 3. Diaphragm tissue velocity (V_{di}) over time along the longitudinal axis of the ultrasound probe
Cervical magnetic stimulation occurs at 100 ms and is indicated by the grey ribbon.

Table 1. Within day reliability of twitch transdiaphragmatic pressure ($P_{di,tw}$), maximal diaphragm tissue velocity ($V_{di,max}$) and diaphragm thickening fraction ($TF_{di,tw}$) for all stimulations. SEM, standard error of measurement; ICC, intraclass correlation coefficient; [95% CI], 95% confidence interval

Variable	Mean (SD)	SEM (95% CI)	ICC (95% CI)
$P_{di,tw}$ (cmH ₂ O)	11.6 (9.5)	1.55 (1.39, 1.75)	0.97 (0.96, 0.98)
$V_{di,max}$ (mm s ⁻¹)	5.6 (5.0)	1.89 (1.70, 2.13)	0.86 (0.81, 0.90)
$TF_{di,tw}$ (%)	18.7 (15.6)	10.41 (9.38, 11.76)	0.56 (0.43, 0.66)

Results

All participants completed the protocol. $P_{di,max}$ was (median (Q_1 – Q_3)) 113 (71–115) and 90 (56–117) cmH₂O in men and women, respectively. Overall, $P_{di,max}$ was 108 (71–117) cmH₂O. SNIP was 116 (109–130) cmH₂O in

men and 103 (90–118) cmH₂O in women. Overall, SNIP was 109 (96–123) cmH₂O. The one-way repeated measures ANOVA showed that P_{oes} at the onset of CMS was similar across all stimulations at all intensities ($P = 0.2430$). Within-day SEM and ICC of $P_{di,tw}$, $V_{di,max}$, and $TF_{di,tw}$ are shown in Table 1. Typical B-mode images over the course

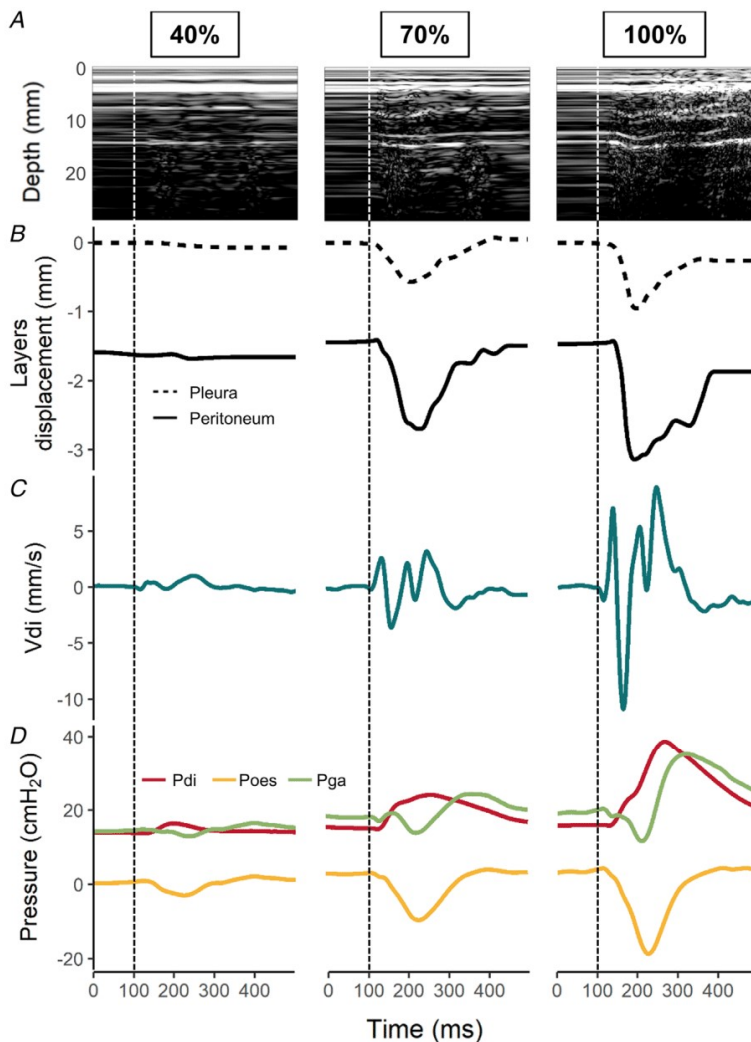


Figure 4. Typical ultrasound and physiological recordings at 40% (left), 70% (centre) and 100% (right) of maximal stimulator intensity. A, the central pixel of each B-mode image was used to generate the M-mode images. B, pleura (dashed line) and peritoneum (continuous line) layer displacement. C, diaphragm tissue velocity (V_{di}) is presented in the third panel. Lastly, the transdiaphragmatic (P_{di}), oesophageal (P_{oes}) and gastric (P_{ga}) pressures are displayed in the bottom panel. The dotted vertical lines at 100 ms indicate the onset of cervical magnetic stimulation.

of the 500 ms US acquisition are presented in Supporting information, Video S2.

Effect of stimulation intensity on indices derived from ultrafast ultrasound

M-mode images and temporal evolution of the displacements of the pleura and peritoneum, $V_{di,max}$, and recorded pressures in one individual are displayed in Fig. 4 (also see Supporting information, Video S1). $P_{oes,tw}$, $P_{ga,tw}$ and $P_{di,tw}$ at all tested stimulation intensities are shown in Figs 5 and 6A. $V_{di,max}$ and $TF_{di,tw}$ at all tested stimulation intensities are displayed in Fig. 6B-C. Within individual relationships between stimulation intensity and $P_{di,tw}$, $V_{di,max}$ and $TF_{di,tw}$ are shown in Fig. 6D-F.

$P_{di,tw}$ was significantly related to stimulation intensity in all subjects (ρ ranged from 0.83 to 1.00, all $P < 0.0100$; $R = 0.91$ (95% CI: 0.86, 0.94), $P < 0.0001$). At the group level, there was a significant main effect of stimulation intensity on $P_{di,tw}$. *Post hoc* tests indicated that $P_{di,tw}$ significantly increased up to 100% of stimulation intensity (all $P < 0.05$). Within individuals, $P_{di,tw}$ plateaued at 90% of stimulation intensity in two participants. In other participants, $P_{di,tw}$ increased until 100% of stimulation intensity.

$V_{di,max}$ correlated to stimulation intensity in all participants (ρ ranged from 0.79 to 1.00, all $P < 0.0500$; $R = 0.83$ (95% CI: 0.75, 0.89), $P < 0.0001$). At the group level, there was a significant main effect of stimulation intensity on $V_{di,max}$. *Post hoc* tests indicated that $V_{di,max}$ did not significantly differ between 90% and 100% of stimulation intensity ($P = 0.9997$). No significant difference in $V_{di,max}$ was found between consecutive stimulation intensities, except between 80% and 90% of stimulation intensity ($p = 0.0080$). Within individuals, $V_{di,max}$ plateaued at 90% of stimulation intensity in six participants, at 80% in one participant and at 70% in one participant.

$TF_{di,tw}$ correlated to stimulation intensity ($R = 0.72$ (95% CI: 0.60, 0.80), $P < 0.0001$). Individual correlations were significant in 10 out of 13 subjects (ρ ranged from 0.67 to 0.95, all $P < 0.05$; ρ ranged from 0.33 to 0.52 in the three remaining participants, all $P > 0.2200$). At the group level, there was a significant main effect of stimulation intensity on $TF_{di,tw}$. *Post hoc* tests showed that $TF_{di,tw}$ did not significantly differ between 60% and 100% of stimulation intensity (all $P > 0.1155$). No significant difference in $TF_{di,tw}$ was found between consecutive stimulation intensities. Within individuals, $TF_{di,tw}$ plateaued at 90% of stimulation intensity in five participants, at 80% in two participants, at 70% in two participants, at 50% in one participant and at 30% in one participant. $TF_{di,tw}$ and $V_{di,max}$ values at all stimulation intensities are shown in Fig. 6B and C, respectively.

Relationships between $P_{di,tw}$ and indices derived from ultrafast ultrasound

Within-individuals' relationships between $P_{di,tw}$ and $V_{di,max}$, and between $P_{di,tw}$ and $TF_{di,tw}$ are presented in Fig. 7. $V_{di,max}$ correlated to $P_{di,tw}$ in all participants (ρ ranged from 0.64 to 1.00, all $P < 0.05$; $R = 0.75$ (95% CI: 0.65, 0.83), $P < 0.0001$). $TF_{di,tw}$ positively correlated

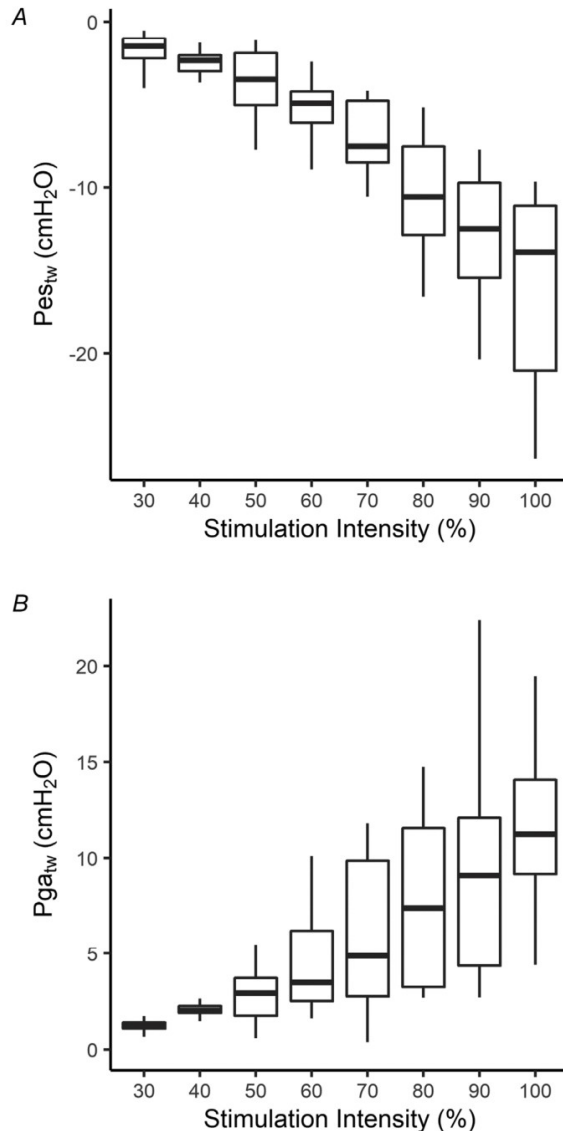


Figure 5. Oesophageal ($P_{oes,tw}$, A) and gastric ($P_{ga,tw}$, B) twitch pressures at different stimulation intensities
Box plots represent median and first and third quartiles. The whiskers represent the range.

to $P_{di,tw}$ ($R = 0.69$ (95% CI: 0.57, 0.79), $P < 0.0001$) and individual correlation coefficients were significant in eight out of 13 participants (ρ ranged from 0.85 to 0.93, all $P < 0.05$; ρ ranged from -0.27 to 0.70 in the five remaining participants, all $P > 0.06$).

Discussion

This study is the first to image the diaphragm contraction induced by CMS using ultrafast US. The main results are as follow: (i) maximal tissue velocity within the diaphragm significantly increased with stimulation intensity while diaphragm thickening fraction plateaued at low stimulation intensity, (ii) intra-session reliability

of maximal tissue velocity within the diaphragm was high and intra-session reliability of diaphragm thickening fraction was poor, and (iii) twitch transdiaphragmatic pressure strongly correlated with maximal tissue velocity within the diaphragm and moderately correlated with diaphragm thickening fraction.

$V_{di,max}$ is sensitive to changes in stimulation intensity and correlates to twitch transdiaphragmatic pressure

We found that $V_{di,max}$ increased with stimulation intensity in all participants. These results are in line with previous work that reported a gradual increase in tissue velocity with stimulation intensity during contractions elicited in

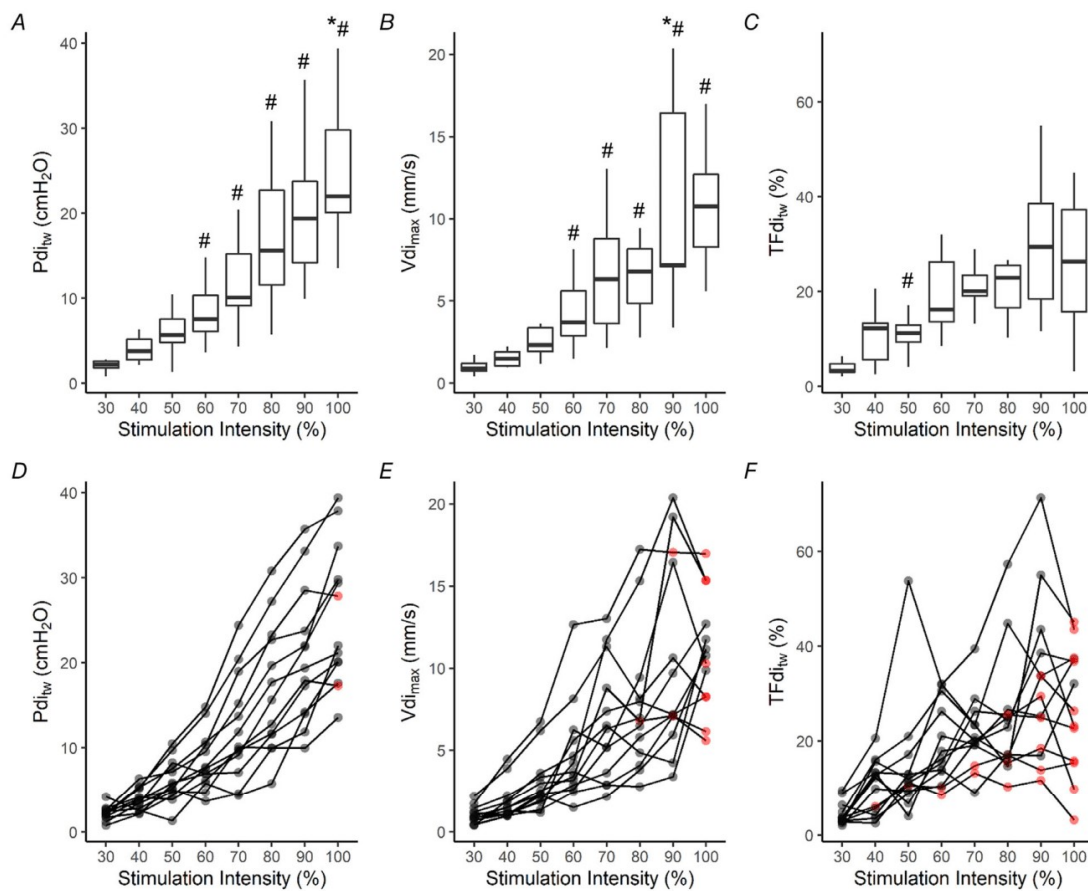


Figure 6. Twitch transdiaphragmatic pressure ($P_{di,tw}$, A), maximal diaphragm tissue velocity ($V_{di,max}$, B), and diaphragm thickening fraction ($TF_{di,tw}$, C) according to stimulation intensities

Box plots represent median and first and third quartiles. The whiskers represent the range. Repeated measure ANOVA was used to assess the effect of stimulation intensity on $P_{di,tw}$, $V_{di,max}$ and $TF_{di,tw}$. Tukey's *post hoc* test was conducted if a significant main effect of intensity was found. *Significant difference with the preceding stimulation intensity (i.e. 10%); #significant difference with the second preceding stimulation intensity (i.e. 20%). Averaged data points for each participant are displayed for $P_{di,tw}$ (D), $V_{di,max}$ (E) and $TF_{di,tw}$ (F). Red points in D–F indicate supramaximality for the given parameter.

the biceps brachii (Deffieux *et al.* 2008; Gronlund *et al.* 2013). To the best of our knowledge, this study is the first to report the relationship between a muscle's tissue velocity and the force or pressure it produces. We found that $V_{di,max}$ correlated to $P_{di,tw}$ in all participants, supporting that the magnitude of $V_{di,max}$ is associated with the diaphragm contractility. Interestingly, $P_{di,tw}$ was supramaximal in two subjects only, whereas $V_{di,max}$ was supramaximal in

eight subjects. The inability to reach supramaximal $P_{di,tw}$ values in some subjects has been addressed before (Man *et al.* 2004; Spiesshoefer *et al.* 2019). This may be partly explained by insufficient magnetic stimulation power to fully activate the phrenic nerves. It cannot be ruled out that supramaximality of $P_{di,tw}$ occurred between 90% and 100% stimulation intensity. Nonetheless, it is known that CMS at highest stimulation intensities stimulates neck muscles (Attali *et al.* 1997). Thus, $P_{di,tw}$ is likely to increase not because of a higher activation of the diaphragm, but because the recruitment of neck muscles increases the deflation of twitch P_{oes} (Wragg *et al.* 1994; Laghi *et al.* 1996). Regarding $V_{di,max}$, supramaximality was reached in eight out of 13 participants. The fact that $V_{di,max}$ plateaued while $P_{di,tw}$ continued to increase may be related to specificity of $V_{di,max}$ measurement, which directly probes the diaphragm. Therefore, $V_{di,max}$ may be considered as a specific index of diaphragm contractility following CMS, ruling out the confounding effects related to the recruitment of extra diaphragmatic muscle. $V_{di,max}$ did not meet supramaximality criteria in five subjects. Interestingly, four out of these five subjects did not reach supramaximality for $P_{di,tw}$ either. It can thus be suggested that the absence of $V_{di,max}$ supramaximality is directly related to the absence of $P_{di,tw}$ supramaximality. Also, one may observe that V_{di} increases in the milliseconds following stimulation, while P_{di} peaks ~ 150 ms after stimulation (Fig. 4). This supports that the rapid change in V_{di} corresponds to diaphragm contraction and that this lag reflects the time needed for the diaphragm to transfer its force generation into actual pressure generation. Importantly, $V_{di,max}$ was found to be strongly reproducible, as indicated by low SEM and high ICC that were comparable to those observed for $P_{di,tw}$ (Table 1). This high reliability builds confidence regarding the potential of $V_{di,max}$ for non-volitional monitoring of diaphragm contractility over time. This study is also the first to report $TF_{di,tw}$ values during CMS. Repeated measure correlations showed a significant correlation between $TF_{di,tw}$ and stimulation intensity. Within individuals, 10 (77%) participants presented with a significant relationship between $TF_{di,tw}$ and stimulation intensity. As compared to $V_{di,max}$, $TF_{di,tw}$ was shown to be less sensitive to changes in stimulation intensity. At the group level, $TF_{di,tw}$ was moderately correlated to $P_{di,tw}$. Our results are in line with previous studies that reported significant relationship between diaphragm thickening fraction and changes in P_{di} during spontaneous breathing, inspiratory efforts, or in mechanically ventilated patients (Ueki *et al.* 1995; Vivier *et al.* 2012; Goligher *et al.* 2015; Umbrello *et al.* 2015). However, when looking at individual relationships, the correlation between $TF_{di,tw}$ and $P_{di,tw}$ reached significance in eight subjects (62%) only. We also found that $TF_{di,tw}$ plateaued at low stimulation intensity (60%). Importantly, the

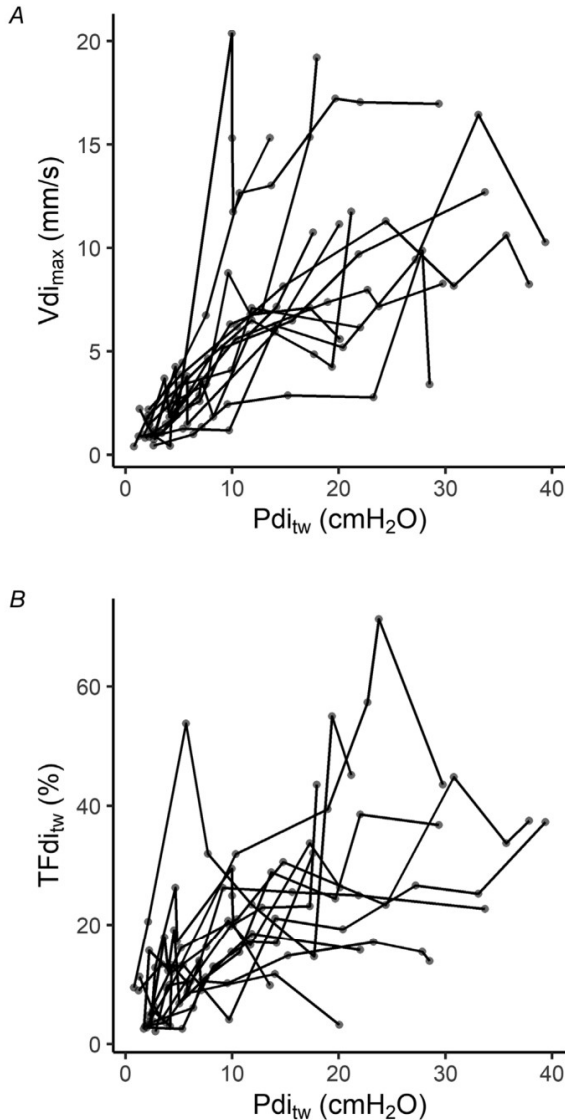


Figure 7. Mean data points for each participant regarding the relationships between twitch transdiaphragmatic pressure ($P_{di,tw}$) and maximal diaphragm tissue velocity ($V_{di,max}$, **A**) and between $P_{di,tw}$ and diaphragm thickening fraction ($TF_{di,tw}$, **B**)

intra-session reliability of $TF_{di,tw}$ was rather poor. There are several potential explanations for these findings. First, $TF_{di,tw}$ was computed manually by drawing the position of the pleura and peritoneum. Imprecisions during this manual step might also be amplified by the lower image quality found using ultrafast US as compared to that of conventional US imaging. More specifically, conventional US imaging uses focused pulses, allowing for high image quality but a relatively low sampling rate (a few tens per second). On the other hand, ultrafast US plane wave imaging allows very high sampling rate (here, 1 kHz) but image quality is lower (Montaldo *et al.* 2009). Indeed, ultrafast US prevents the focusing of US beams to a specific tissue (i.e. in this case the diaphragm) and negatively impacts the signal to noise ratio of the resulting image. As a result, the ultrafast US sequence developed for the current experiment does not allow strong contrast of anatomical structures in comparison to standard US imaging (Fig. 1A). This may disrupt the measurement of $TF_{di,tw}$ (Fig. 1B) and contribute to explaining the low intra-session reliability of $TF_{di,tw}$ indicated by the substantial SEM ($\sim 10\%$) and moderate ICC (< 0.6). It is noteworthy that TF_{di} during ventilation was previously shown to be moderately reliable using traditional ultrasound imaging (Goligher *et al.* 2015). This low reliability may explain, at least in part, the absence of increase in $TF_{di,tw}$ with increasing stimulation intensity and increasing $P_{di,tw}$ in some participants. Indeed, we found in some participants that $TF_{di,tw}$ plateaued at intensities as low as 40–60%. Because of the large increase in $P_{di,tw}$ between 60% and 100% of stimulation intensity, it is very unlikely that supramaximal $TF_{di,tw}$ values depicts full diaphragm recruitment. Altogether, these findings suggest that $TF_{di,tw}$ may be of limited help to assess diaphragm contractility in response to CMS.

Perspectives and limitations

We demonstrated that $V_{di,max}$ was strongly related to $P_{di,tw}$ in all subjects. This could have important implications for monitoring temporal changes in diaphragm contractility in patients presenting with diaphragm dysfunction. In other words, $V_{di,max}$ elicited by CMS could be monitored over time using ultrafast US, allowing iterative, specific, fully non-invasive and non-volitional assessment of diaphragm contractility. It is worth noting that between-subject variability was relatively important. In turn, one may question how $V_{di,max}$ may be used to identify diaphragm dysfunction. Further studies will focus on this specific point, with the perspective that $V_{di,max}$ may be one parameter, among others, guiding clinicians through the assessment of diaphragm contractility. Inter-operator and between-day reliability of $V_{di,max}$ remain to be investigated. Assessing the delay between CMS and

diaphragm response as assessed using $V_{di,max}$ may also be promising to investigate both phrenic conduction and electromechanical delay. Unfortunately, EMG was not available in the current study and this will be investigated in future work. As mentioned above, we cannot ensure that supramaximality was achieved in all subjects. It is possible that maximality occurred between 90% and 100% stimulation intensity in some subjects. This problem has been addressed before (Man *et al.* 2004; Spiesshoefer *et al.* 2019), but can be considered negligible if a rigorous and standardized study design is routinely used. Also, as the primary aim of this study was to detect changes in diaphragm contractility according to stimulation intensity and relationships between variables, supramaximality should not be considered as an important concern. We also emphasize that only the right hemidiaphragm was imaged in this study and that future work will thoroughly investigate this approach in the left hemidiaphragm. Lastly, the ultrafast US sequence used in this study was custom-made so that the present approach cannot be readily generalized to clinical environments as it required a specific US scanner, US sequences that are not available commercially, specific training and represents non-negligible costs.

Conclusion

This study shows that ultrafast US may be used to image diaphragm behaviour following CMS. Diaphragm tissue velocity is strongly correlated with twitch trans-diaphragmatic pressure and appears to be highly specific to diaphragm contractility. Further research is warranted to investigate how ultrafast US may be used in patients, in particular those with diaphragm dysfunction. Coupling ultrafast US with CMS opens the prospect of a fully non-invasive, non-volitional assessment and follow-up of diaphragm contractility in clinical populations.

References

- Agostoni E & Rahn H (1960). Abdominal and thoracic pressures at different lung volumes. *J Appl Physiol* **15**, 1087–1092.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society (2002). ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* **166**, 518–624.
- Attali V, Mehiri S, Straus C, Salachas F, Arnulf I, Meininger V, Derenne JP & Similowski T (1997). Influence of neck muscles on mouth pressure response to cervical magnetic stimulation. *Am J Respir Crit Care Med* **156**, 509–514.
- Bachasson D, Dres M, Nierat M, Doorduyn J, Gennisson J, Hogrel J & Similowski T (2018). Ultrafast ultrasound imaging grants alternate methods for assessing diaphragm function. *2018 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS), Kobe*, pp. 1–4. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2018.8579781>.

- Bachasson D, Dres M, Nierat M-C, Gennisson J-L, Hogrel J-Y, Doorduyn J & Similowski T (2019). Diaphragm shear modulus reflects transdiaphragmatic pressure during isovolumetric inspiratory efforts and ventilation against inspiratory loading. *J Appl Physiol* **126**, 699–707.
- Bakdash JZ & Marusich LR (2017). Repeated measures correlation. *Front Psychol* **8**, 456.
- Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M & Milic-Emili J (1982). A simple method for assessing the validity of the oesophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis* **126**, 788–791.
- Deffieux T, Gennisson J-L, Tanter M & Fink M (2008). Assessment of the mechanical properties of the musculoskeletal system using 2-D and 3-D very high frame rate ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* **55**, 2177–2190.
- Dres M & Demoule A (2020). Monitoring diaphragm function in the ICU. *Curr Opin Crit Care* **26**, 18–25.
- Geary CM, Welch JF, McDonald MR, Peters CM, Leahy MG, Reinhard PA & Sheel AW (2019). Diaphragm fatigue and inspiratory muscle metaboreflex in men and women matched for absolute diaphragmatic work during pressure-threshold loading. *J Physiol* **597**, 4797–4808.
- Goligher EC, Laghi F, Detsky ME, Farias P, Murray A, Brace D, Brochard LJ, Bolz SS, Rubenfeld GD, Kavanagh BP & Ferguson ND (2015). Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med* **41**, 734.
- Gronlund C, Claesson K & Holtermann A (2013). Imaging two-dimensional mechanical waves of skeletal muscle contraction. *Ultrasound Med Biol* **39**, 360–369.
- Hamnegaard CH, Wragg S, Kyroussis D, Mills G, Bake B, Green M & Moxham J (1995). Mouth pressure in response to magnetic stimulation of the phrenic nerves. *Thorax* **50**, 620–624.
- Hopkins WG (2000). Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med*, **30**, 1–15.
- Kabitz H-J, Walker D, Waltersbacher S & Windisch W (2007). Controlled twitch mouth pressure reliably predicts twitch esophageal pressure. *Respir Physiol Neurobiol* **156**, 276–282.
- Laghi F, Harrison MJ & Tobin MJ (1996). Comparison of magnetic and electrical phrenic nerve stimulation in assessment of diaphragmatic contractility. *J Appl Physiol* **80**, 1731–1742.
- Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, Dubé B-P, Fauroux B, Gea J, Guenette JA, Hudson AL, Kabitz H-J, Laghi F, Langer D, Luo Y-M, Neder JA, O'Donnell D, Polkey MI, Rabinovich RA, Rossi A, Series F, Similowski T, Spengler C, Vogiatzis I & Verges S (2019). ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J* **53**, 1801214.
- Loupas T, Powers JT & Gill RW (1995). An axial velocity estimator for ultrasound blood flow imaging, based on a full evaluation of the Doppler equation by means of a two-dimensional autocorrelation approach. *IEEE Trans Ultrason, Ferroelec, Freq Control* **42**, 672–688.
- Man WD, Moxham J & Polkey MI (2004). Magnetic stimulation for the measurement of respiratory and skeletal muscle function. *Eur Respir J* **24**, 846–860.
- Mojoli F, Chiumello D, Pozzi M, Algieri I, Bianzina S, Luoni S, Volta CA, Braschi A & Brochard L (2015). Esophageal pressure measurements under different conditions of intrathoracic pressure. An in vitro study of second generation balloon catheters. *Minerva Anestesiol* **81**, 855–864.
- Montaldo G, Tanter M, Bercoff J, Benech N & Fink M (2009). Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* **56**, 489–506.
- Oppersma E, Hatam N, Doorduyn J, van der Hoeven JG, Marx G, Goetzenich A, Fritsch S, Heunks LMA & Bruells CS (2017). Functional assessment of the diaphragm by speckle tracking ultrasound during inspiratory loading. *J Appl Physiol* **123**, 1063–1070.
- R Core Team (2020). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM & Pascual-Leone A (2011). Screening questionnaire before TMS: an update. *Clin Neurophysiol* **122**, 1686.
- Sandrin L, Catheline S, Tanter M, Hennequin X & Fink M (1999). Time-resolved pulsed elastography with ultrafast ultrasonic imaging. *Ultrason Imaging* **21**, 259–272.
- Shahgholi L, Baria MR, Sorenson EJ, Harper CJ, Watson JC, Strommen JA & Boon AJ (2014). Diaphragm depth in normal subjects. *Muscle Nerve* **49**, 666–668.
- Similowski T, Fleury B, Launois S, Cathala HP, Bouche P & Derenne JP (1989). Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J Appl Physiol* **67**, 1311–1318.
- Similowski T, Gauthier AP, Yan S, Macklem PT & Bellemare F (1993). Assessment of diaphragm function using mouth pressure twitches in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis* **147**, 850–856.
- Spieshoefer J, Henke C, Herkenrath S, Brix T, Randerath W, Young P & Boentert M (2019). Transdiaphragmatic pressure and contractile properties of the diaphragm following magnetic stimulation. *Respir Physiol Neurobiol* **266**, 47–53.
- Teixeira A, Demoule A, Verin E, Morelot-Panzini C, Series F, Straus C & Similowski T (2007). Superiority of nasal mask pressure over mouth pressure, as a surrogate of diaphragm twitch-related esophageal pressure, in healthy humans. *Respir Physiol Neurobiol* **159**, 236–240.
- Tuinman PR, Jonkman AH, Dres M, Shi Z-H, Goligher EC, Goffi A, de Korte C, Demoule A & Heunks L (2020). Respiratory muscle ultrasonography: methodology, basic and advanced principles and clinical applications in ICU and ED patients—a narrative review. *Intensive Care Med* **46**, 594–605.
- Ueki J, De Bruin PF & Pride NB (1995). In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax* **50**, 1157–1161.
- Umbrello M, Formenti P, Longhi D, Galimberti A, Piva I, Pezzi A, Mistraretti G, Marini JJ & Iapichino G (2015). Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit Care* **19**, 161.

- Vivier E, Mekontso Dessap A, Dimassi S, Vargas F, Lyazidi A, Thille AW & Brochard L (2012). Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* **38**, 796–803.
- Welch JF, Archiza B, Guenette JA, West CR & Sheel AW (2018). Sex differences in diaphragmatic fatigue: the cardiovascular response to inspiratory resistance. *J Physiol* **596**, 4017–4032.
- Windisch W, Kabitz H-J & Sorichter S (2005). Influence of different trigger techniques on twitch mouth pressure during bilateral anterior magnetic phrenic nerve stimulation. *Chest* **128**, 190–195.
- Wragg S, Aquilina R, Moran J, Ridding M, Hamnegard C, Fearn T, Green M & Moxham J (1994). Comparison of cervical magnetic stimulation and bilateral percutaneous electrical stimulation of the phrenic nerves in normal subjects. *Eur Respir J* **7**, 1788–1792.
- Yan S, Gauthier AP, Similowski T, Macklem PT & Bellemare F (1992). Evaluation of human diaphragm contractility using mouth pressure twitches. *Am Rev Respir Dis* **145**, 1064–1069.

Additional information

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Competing interests

J.L.G. is a scientific consultant for Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France. M.D. received personal fees from Lungpacer.

Author contributions

All authors participated in the conception and design of the study. T.P. and D.B. performed experiments. T.P., J.L.G. and D.B. analysed the data and drafted the original version of the manuscript. All authors critically revised the manuscript. All authors have read and approved the final version of this manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. All persons designated as authors qualify for authorship, and all those who qualify for authorship are listed.

Funding

The PhD fellowship of T.P. is funded by the Fondation EDF that is supporting the RespiMyo project, which includes the current study. This study was also supported by the Association Française Contre Les Myopathies (AFM).

Keywords

cervical magnetic stimulation, contractility, diaphragm, phrenic nerves, skeletal muscle, ultrafast ultrasound imaging

Supporting information

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

Statistical Summary Document

Video S1: A movie clip showing pressure signals, M-mode images, and indices derived from ultrafast US

Video S2: A movie clip, in real-time, showing B-Mode and M-Mode images during a typical 500-ms ultrafast ultrasound acquisition

Synthèse Etude 4

Nous avons imagé pour la première fois la réponse du diaphragme induite par une stimulation magnétique des nerfs phréniques. Ce travail démontre qu'il est possible d'extraire des paramètres échographiques tels que la fraction d'épaississement du diaphragme ou encore la vitesse tissulaire du diaphragme lors d'une contraction stimulée. La fraction d'épaississement du diaphragme était modérément reproductible et corrélée à $P_{di_{tw}}$ chez seulement 8 des 13 sujets. Ces résultats pourraient s'expliquer par le caractère manuel de la mesure de cet indice échographique, limitant sa reproductibilité, ainsi que le plafonnement de la fraction d'épaississement à des intensités de stimulation sous-maximales. Ces résultats sont aussi en lien avec les résultats présentés dans l'étude 1 de ce travail de thèse. En revanche, la vitesse tissulaire maximale du diaphragme était hautement reproductible et corrélée à la $P_{di_{tw}}$ chez l'ensemble des participants. Ce paramètre dispose d'un fort potentiel pour l'évaluation non-invasive et non-coopérante de la contractilité du diaphragme en réponse à une CMS.

L'utilisation de l'échographie ultrarapide chez des patients présentant une dysfonction diaphragmatique pourrait permettre d'améliorer le suivi au long court de la capacité de production de pression des patients. Des travaux complémentaires sont nécessaires afin de déterminer si les variations de $P_{di_{tw}}$ au cours du temps peuvent être estimées à partir des variations de vitesse tissulaire. La puissance diagnostique de ce marqueur pour la détection des dysfonctions diaphragmatique reste également à étudier.

DISCUSSION GENERALE

L'objectif principal de ce projet doctoral était d'évaluer la capacité de différentes approches échographiques à évaluer la fonction diaphragmatique de manière non-invasive. De nombreuses études ont exploré l'utilité de l'échographie conventionnelle pour l'évaluation de la fonction du diaphragme. Les travaux présentés dans ce manuscrit permettent d'élargir ce champ de connaissance, tout en proposant des techniques originales d'échographies. Les expérimentations et résultats obtenus ayant été détaillés dans les parties précédentes, cette section a pour but de discuter de manière plus générale les résultats obtenus et leurs implications, tout en proposant des perspectives de recherche permettant d'approfondir les travaux présentés.

1. LA FRACTION D'ÉPAISSISSEMENT DU DIAPHRAGME REFLETE MAL L'EFFORT DIAPHRAGMATIQUE

La première étude de ce travail de thèse avait pour but de mieux définir dans quelles mesures le TFdi était lié à la pression transdiaphragmatique. Cette étude a été réalisée en combinant des données récoltées chez une population de sujets sains et une population de patients ventilés mécaniquement. Jusqu'alors, les études s'intéressant au TFdi ont majoritairement exploré sa capacité à prédire l'issue du sevrage de la ventilation mécanique (Di Nino *et al.*, 2014 ; Ferrari *et al.*, 2014 ; Samanta *et al.*, 2017), mais le lien entre ce paramètre et l'effort diaphragmatique restait encore mal défini (Tuinman *et al.*, 2020). Chez le sujet sain, nos résultats révèlent qu'à l'échelle du groupe, le TFdi est significativement corrélé aux variations de Pdi ($R = 0,40$) et au PTPdi ($R = 0,38$). La comparaison avec les études existantes est néanmoins complexe. En effet, Goligher *et al.* (2015) rapportent également une corrélation significative entre TFdi et Δ Pdi chez le sujet sain ($r = 0,53$). Cette significativité a été évaluée à partir de la valeur du coefficient de corrélation de Pearson (r). Or, dans notre étude, les relations à l'échelle du groupe ont été testées grâce aux corrélations à mesures répétées (R, Bakdash & Marusich, 2017). Cette technique a l'avantage majeur de prendre en compte la variabilité interindividuelle et l'indépendance des mesures répétées entre les individus. Cette méthode a donc été préférée au calcul du coefficient de corrélation de Pearson, afin de prendre en compte la variabilité entre les participants et entre les cycles respiratoires. Ceci étant, nos résultats rejoignent ceux de Goligher *et al.* (2015), révélant, à l'échelle du groupe, une corrélation significative mais modérée entre TFdi et Δ Pdi. Ces mêmes résultats divergent néanmoins de ceux de l'étude d'Oppersma *et al.* (2017) dans laquelle le TFdi lors de la ventilation contre différents niveaux de pression inspiratoire a été mesuré. La Figure 16, adaptée des résultats de cette étude, illustre l'incapacité du TFdi à refléter une augmentation du travail diaphragmatique induite par

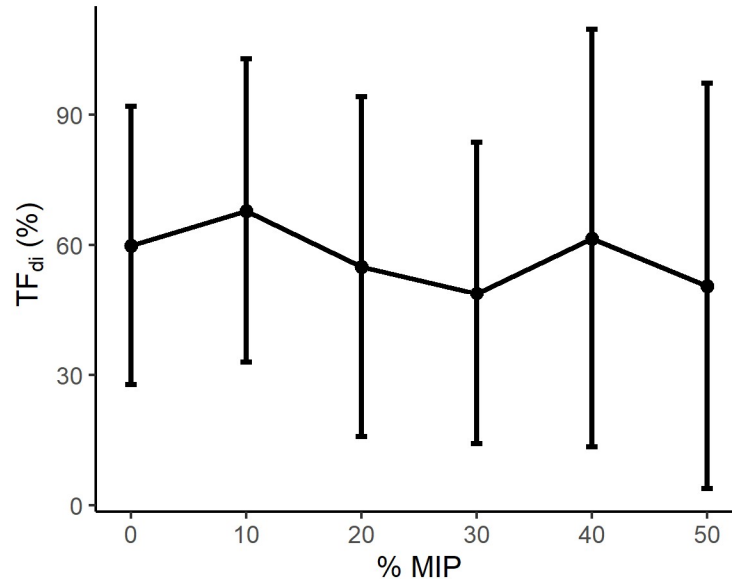


Figure 16. Relation entre la fraction d'épaississement du diaphragme et le pourcentage de pression maximale inspiratoire (MIP, pour « Maximal Inspiratory Pressure »). Les données sont présentées sous la forme moyenne \pm écart-type. Reproduit avec permission de Oppersma *et al.* (2017) – *Journal of Applied Physiology*

une augmentation de la résistance inspiratoire. Plusieurs paramètres pourraient expliquer les différences entre nos résultats et ceux d'Oppersma *et al.* (2017). En premier lieu, ces derniers ont lié le TF_{di} à un pourcentage de MIP mesuré grâce à la pression buccale. Cela implique que la pression mesurée n'était pas spécifique du diaphragme, mais reflétait la pression générée par l'ensemble des muscles inspiratoires. Le recrutement des muscles extra-diaphragmatiques influe donc sur la pression inspiratoire sans avoir d'effet sur le TF_{di}, biaisant ainsi la relation entre les deux paramètres. Par ailleurs, les données rapportées par Oppersma *et al.* (2017) regroupent l'ensemble des données moyennées des sujets inclus, là où nous avons réalisé une étude cycle à cycle, permettant la comparaison d'une valeur de TF_{di} et de ΔP_{di} d'un même cycle respiratoire. Les relations observées chez le patient ventilé étaient sensiblement plus faibles que chez le sujet sain. Bien que significative, la relation TF_{di} – ΔP_{di} chez les patients était faible ($R = 0,11$; $p < 0,05$), tandis que la relation TF_{di} – PTP_{di} était quasi-nulle et non significative ($R = 0,04$; $p = 0,40$). Vivier *et al.* (2012) rapportaient une corrélation significative entre TF_{di} et PTP_{di} ($\rho = 0,74$). Nous avons émis l'hypothèse que, du fait que les patients inclus dans l'étude de Vivier *et al.* (2012) venaient de subir une extubation, ces derniers étaient soumis à de plus grands efforts inspiratoires que les patients inclus dans notre étude.

Ce travail a permis d'établir les relations intra-individuelles entre le TF_{di} et la pression transdiaphragmatique. Environ 50 % des sujets sains et moins de 10 % des patients ventilés présentaient une relation significative entre TF_{di} et ΔP_{di} et entre TF_{di} et PTP_{di}. Au-delà du caractère significatif de la

relation, il est important de souligner la puissance des corrélations obtenues. Ces dernières étaient en effet relativement modérées ($\rho = 0.30 - 0.85$, tous participants confondus). Aussi, comme illustré dans l'**Etude 1**, la pente de la relation entre TFdi et Δ Pdi pouvait varier sensiblement entre deux sujets présentant une corrélation significative entre ces deux paramètres. D'un point de vue clinique, l'utilisation du TFdi semble donc difficile à mettre en œuvre si l'objectif est de comparer le travail diaphragmatique entre plusieurs patients

Plusieurs facteurs peuvent expliquer la faible relation entre le TFdi et la fonction du diaphragme. Premièrement, les variations de Pdi peuvent être impactées par le recrutement de muscles inspiratoires extra-diaphragmatiques tels que les scalènes et les muscles intercostaux. Le recrutement de ces muscles accessoires impacte significativement le volume de la cage thoracique (De Troyer & Boriek, 2011), et donc les variations de Pes. Ainsi, la dépression œsophagienne mesurée sera d'autant plus importante, sans pour autant traduire d'une participation plus importante du diaphragme. Deuxièmement, le mouvement cranio-caudal du diaphragme lors de sa contraction se retranscrit par une augmentation de la Pga, telle une pression de réaction à ce mouvement (Macklem *et al.*, 1978). Ainsi, différentes conformations abdominales résulteraient en différents niveaux de Pga, et donc de Pdi, pour un même niveau de force produite par le diaphragme (De Troyer & Boriek, 2011). Une récente étude de Jansen *et al.* (2021) a montré que l'augmentation de la pression télé-expiratoire positive chez sujet ventilé (*i.e.* pression alvéolaire supérieure à la pression atmosphérique appliquée par le ventilateur) résulte en une augmentation de l'épaisseur du diaphragme mesurée en fin d'expiration. Lors des **Etudes 1 et 2**, la pression télé-expiratoire positive a été volontairement modifiée pour moduler l'effort du diaphragme. Ainsi, il se peut que cette variation ait impactée l'épaisseur du diaphragme en fin d'expiration et donc le TFdi, sans pour autant impacter les variations de Pdi. Nous avons également mesuré le TFdi en réponse à une stimulation magnétique cervicale (TFdi_{tw}) lors de l'**Etude 4**. A la différence de l'**Etude 1**, le TFdi_{tw} résulte d'une contraction non-coopérante du diaphragme, mais les résultats obtenus pourraient partiellement expliquer ceux de l'**Etude 1**. En effet, nous avons montré que le TFdi_{tw} n'augmentait plus au-delà de 60 % d'intensité de stimulation. Il semble donc que le TFdi_{tw} augmente avec l'intensité de stimulation, jusqu'à une certaine intensité de contraction au-delà de laquelle le TFdi_{tw} n'augmente plus. Il est alors possible que le TFdi mesuré lors de l'**Etude 1** atteigne un plafond qui ne sera pas dépassé avec l'augmentation de l'effort du diaphragme. Enfin, comme évoqués à plusieurs reprises, la reproductibilité du TFdi reste modérée. Cappellini *et al.* (2020) ont rapporté des ICC entre 0,69 et 0,81 chez le sujet sain, là où Goligher *et al.* (2015) ont fait état de variations de TFdi pouvant atteindre 17 % chez le patient ventilé. Nos résultats montrent que le TFdi semble plus reproductible chez les sujets sains (ICC moyen

de 0,87) que chez les patients ventilés (ICC moyen de 0,77). La corrélation entre deux variables dépend à la fois de la relation existante entre elles, mais également de la précision avec laquelle ces variables sont mesurées (Trafimow, 2016). Ainsi, les relations modérées voire faibles entre TFdi et fonction diaphragmatique peuvent être, au moins partiellement, expliquées par la reproductibilité modérée du TFdi. Certains auteurs se sont récemment tournés vers des techniques échographiques plus sophistiquées, telle que l'imagerie par « *speckle tracking* », limitant les procédures manuelles de mesure.

2. POTENTIEL DE L'IMAGERIE DE DEFORMATION

Le *speckle tracking* (ST) est une méthode d'analyse d'images permettant de mesurer les déplacements d'une région d'intérêt entre deux images échographiques successives (Leitman *et al.*, 2004). Si cette technique a été massivement appliquée à l'échographie cardiaque (Al Saikhan *et al.*, 2019 ; Moors *et al.*, 2020 ; van Oostrum *et al.*, 2020), elle n'a été que récemment utilisée pour le diaphragme. L'utilité du ST par rapport à la mesure du TFdi tient en son caractère automatisé de la mesure des déplacements au sein d'une image. Le TFdi en revanche dépend de mesures manuelles d'épaisseur diaphragmatique. Ainsi, la déformation axiale du diaphragme mesurée par ST pourrait être un indicateur plus fiable de son épaissement que le TFdi. Ye *et al.* (2013) ont montré que la déformation du diaphragme mesurée par ST était significativement plus importante lors d'une inspiration forcée que lors de la ventilation courante, sans pour autant lier ces déformations à l'intensité de l'effort diaphragmatique. Oppersma *et al.* (2017) ont quant à eux étudié le lien entre la déformation du diaphragme et la Pdi générée. Avant de présenter leurs résultats, il convient de décrire plus

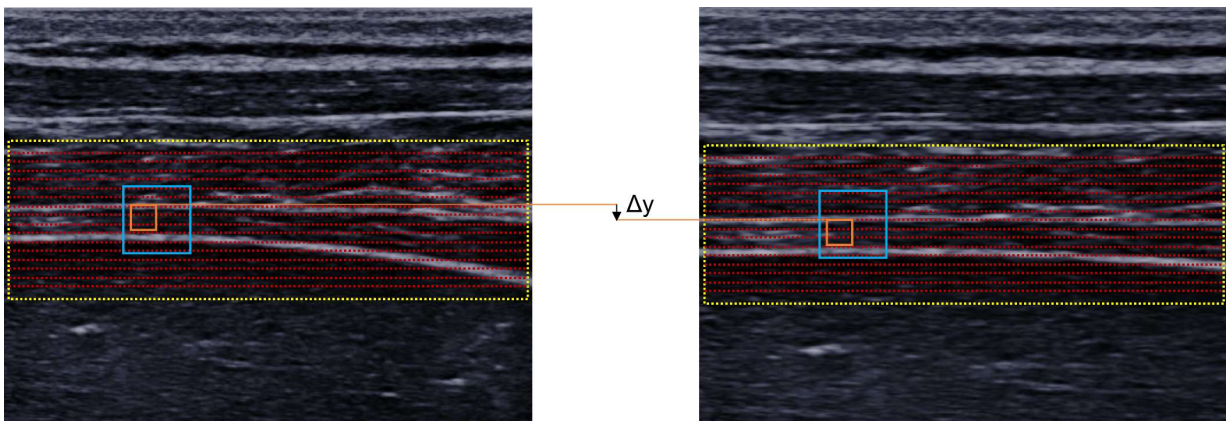


Figure 17. Principe de fonctionnement du speckle tracking (ST) par échographie. Une région d'intérêt (rectangle jaune) définit la zone dans laquelle le ST est réalisé. Chaque point rouge sur les images représente un pixel. Un speckle (i.e. ensemble de pixels, rectangle orange) est alors défini dans une image. Le déplacement vertical (Δy) de ce speckle d'une image à une autre est alors estimé en utilisant une technique de cross-corrélation. Cette dernière est réalisée dans une zone restreinte de la région d'intérêt (rectangle bleu) afin de limiter le temps de calcul.

précisément le principe de fonctionnement du ST. Un *speckle* correspond à un groupe de pixels au sein d'une image. Le ST consiste à mesurer les déplacements d'un *speckle* d'image en image, grâce à une technique de cross-corrélation. A partir de ces déplacements peuvent être mesurés les pourcentages de déformation (i.e. communément appelé « *strain* ») ainsi que la vitesse de déformation. La déformation de l'image peut ensuite être représentée visuellement à l'aide d'un code couleur. La Figure 17 illustre le principe de fonctionnement du ST. Oppersma *et al.* (2017) ont donc montré chez le sujet sain que la déformation ainsi que la vitesse de déformation du diaphragme au cours d'efforts inspiratoires étaient fortement corrélées aux variations de Pdi ($r^2 = 0,72$ et $r^2 = 0,80$, respectivement ; $p < 0,001$). L'utilité du ST pour évaluer la fonction du diaphragme du patient ventilé mécaniquement n'a en revanche pas été étudiée (Haaksma *et al.*, 2017). De ce fait, en collaboration avec Jonne Doorduyn, chercheur au département de Neurologie de l'université de Radboud (Nijmegen, Pays – Bas), une analyse préliminaire a été effectuée sur les données récoltées lors de l'**Etude 2** de ce travail de thèse. Nous avons, chez 11 patients ventilés, appliqué un algorithme de ST, développé par l'équipe de l'université de Radboud, sur les images en mode B acquises au cours des différentes conditions de ventilation testées chez les patients sous ventilation mécanique. La déformation ainsi que la vitesse de déformation du diaphragme ont ainsi pu être calculées et mises en relation avec les indices de la fonction diaphragmatiques que sont le ΔPdi et le $PTPdi$. Les corrélations à mesures répétées obtenues à l'échelle du groupe sont présentées dans la Table 1. La Figure 18 illustre la déformation axiale du diaphragme à quatre temps d'un cycle inspiratoire.

Table 1. Corrélations à mesures répétées (R) entre la déformation du diaphragme et la pression transdiaphragmatique. Les corrélations à l'échelle du groupe sont rapportées ainsi que les intervalles de confiance à 95% (95% CI). ΔPdi , variations de pression transdiaphragmatique au cours d'un cycle respiratoire. $PTPdi$, produit temps-pression du diaphragme. *, $p < 0,001$.

	Déformation		Vitesse de déformation	
	Axiale	Latérale	Axiale	Latérale
ΔPdi	R = 0,22*	R = 0,21*	R = 0,20*	R = 0,29*
	95% CI [0,15 0,29]	95% CI [0,14 0,28]	95% CI [0,13 0,27]	95% CI [0,22 0,36]
$PTPdi$	R = 0,18*	R = 0,18*	R = 0,12*	R = 0,17*
	95% CI [0,11 0,25]	95% CI [0,11 0,25]	95% CI [0,05 0,20]	95% CI [0,10 0,24]

Bien que significatives, l'ordre de grandeur des relations à l'échelle du groupe restent faibles et peu exploitables. Les relations intra-individuelles entre les déformations du diaphragme et la Pdi n'étaient, en moyenne, significatives que chez la moitié des patients. Si les déformations mesurées ne sont que faiblement liées à la fonction du diaphragme, il est possible que la zone du diaphragme étudiée ne soit pas suffisamment représentative de l'effort généré par le diaphragme. Nous pouvons également émettre l'hypothèse que, comme pour le TFdi, la déformation du diaphragme atteint un plafond au-delà duquel une augmentation de l'effort du diaphragme ne résulte pas en une augmentation de sa déformation. Ye *et al.* (2013) ont montré, chez le sujet sain, que la zone d'apposition était la région du diaphragme se raccourcissant le plus. Chez le patient ventilé, une redistribution du travail inspiratoire vers des régions autres que la zone d'apposition pourrait expliquer pourquoi la déformation de cette zone ne reflète pas la fonction diaphragmatique. Des études complémentaires permettant de recruter une cohorte de patients plus importante sont néanmoins nécessaires pour étudier cette question.

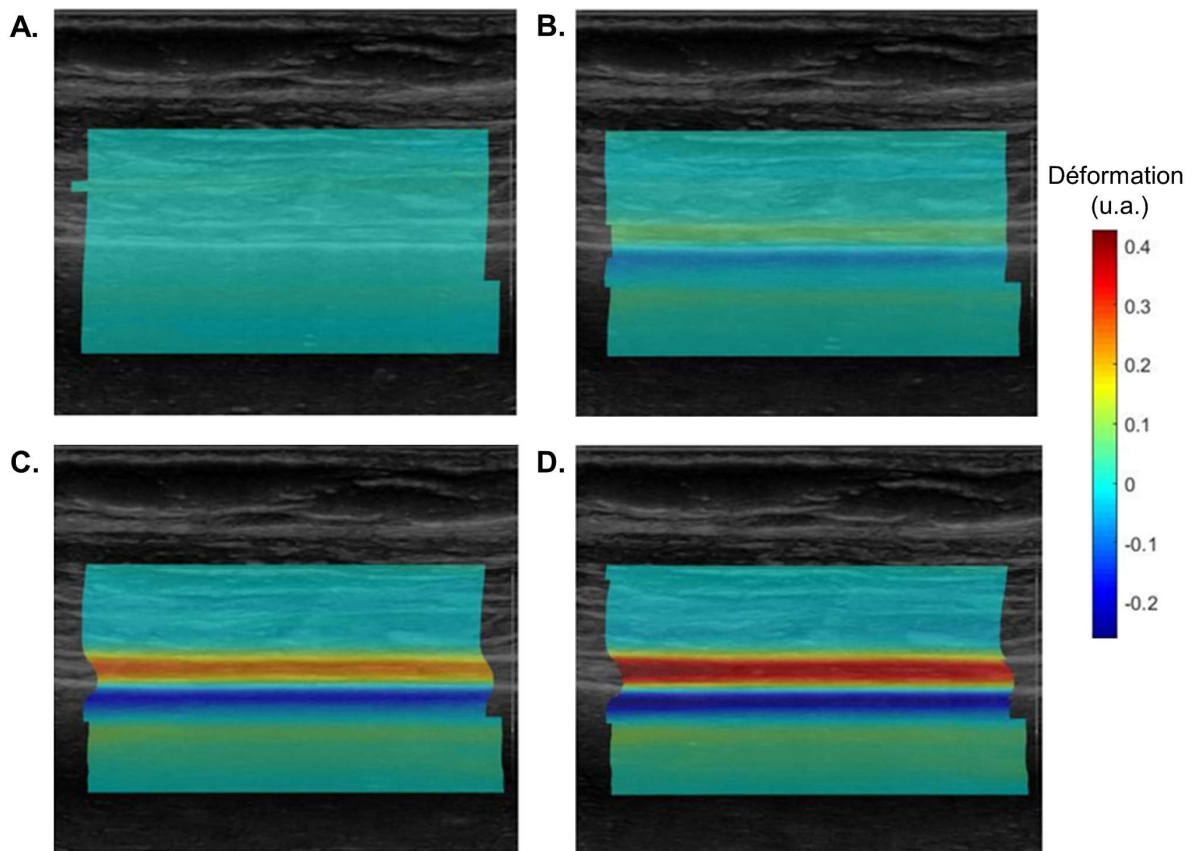


Figure 18. Déformation axiale du diaphragme mesurée par speckle tracking. Le degré de déformation du diaphragme est représenté par le gradient de couleurs, à quatre instants d'un cycle respiratoire (A., B., C. puis D.). Une déformation positive indique un éloignement des speckles les uns par rapport aux autres.

3. L'ELASTOGRAPHIE PAR ONDES DE CISAILLEMENT COMME OUTIL D'ÉVALUATION DE LA FONCTION DIAPHRAGMATIQUE

L'élastographie par ondes de cisaillement offre une opportunité unique de quantifier la rigidité des tissus biologiques en temps réel. Cette technique a été largement appliquée à divers groupes musculaires (pour revue, voir Hug *et al.*, 2015). Bachasson *et al.* (2019) ont montré chez le sujet sain que les variations de Pdi étaient fortement corrélées aux changements de rigidité du diaphragme. L'**Etude 2** de ce travail de thèse visait donc à poursuivre ces travaux chez une population de patients présentant une dysfonction diaphragmatique. Nous avons donc évalué dans quelle mesure l'élastographie par ondes de cisaillement reflétait la pression générée par le diaphragme chez le patient placé sous ventilation mécanique.

Un des objectifs de cette étude était de déterminer si les changements de rigidité du diaphragme (Δ SMdi) étaient sensibles aux différentes conditions de ventilation testées. Pour ce faire, la Pdi et le SMdi ont été mesurés au cours de cinq conditions de ventilations différentes : quatre avec une assistance plus ou moins importante du ventilateur, et une sans assistance du ventilateur (i.e. épreuve de ventilation spontanée, EVS). Nos résultats ne révèlent pas de différence significative du Δ Pdi et du PTPdi entre les quatre conditions sous ventilation mécanique. Seule l'EVS était associée à une augmentation significative du Δ Pdi et du PTPdi. De manière similaire, le Δ SMdi n'était significativement plus important que lors de l'EVS par rapport aux autres conditions de ventilation testées, sans différence entre les autres conditions de ventilation. Ces résultats indiquent que les conditions de ventilations testées (hormis l'EVS) étaient trop similaires les unes par rapport aux autres pour modifier la fonction du diaphragme. En revanche, le fait que le Δ SMdi soit aussi sensible que le Δ Pdi et le PTPdi au changement de condition de ventilation pourrait permettre de suivre au long court la fonction du diaphragme chez les patients ventilés. Nous avons ensuite tenté d'évaluer la capacité du Δ SMdi à différencier les patients réussissant l'EVS de ceux échouant. Nos résultats ne révèlent pas de différence significative du Δ SMdi entre ces deux groupes de patients. Le succès d'une EVS implique néanmoins un ensemble de facteurs physiologiques plus sensibles à l'issue de l'EVS que le Δ SMdi (Jeganathan *et al.*, 2015 ; Liu *et al.*, 2020).

L'objectif principal de l'**Etude 2** était de définir le lien entre le Δ SMdi et le Δ Pdi. A l'échelle du groupe, nous avons rapporté une relation significative entre les deux paramètres ($R = 0,45$; 95% CI [0,35 0,54], $p < 0,001$). En revanche, seulement 8 des 25 patients inclus présentaient une relation intra-individuelle significative entre le Δ Pdi et le Δ SMdi. La comparaison des patients avec et sans corrélation

ΔP_{di} - ΔS_{Mdi} significative a également révélée que le second groupe avait une fréquence respiratoire significativement plus importante que le premier (médiane (Q1 – Q3) ; 21 (15 – 26) vs. 25 (18 – 33) cycles par minutes, respectivement). Or, cette différence impacte directement la capacité de l'élastographie par ondes de cisaillement à mesurer avec précision les changements de rigidité du diaphragme. Cette technique échographique ayant une faible résolution temporelle (< 2 Hz), l'augmentation de la fréquence respiratoire empêche de mesurer les valeurs minimales et/ou maximales de rigidité du diaphragme au cours d'un cycle respiratoire. Le ΔS_{Mdi} aura donc tendance à être sous-estimé, comme le confirme la comparaison entre les patients avec et sans corrélation significative entre le ΔS_{Mdi} et ΔP_{di} (médiane (Q1 – Q3) ; 9,4 (4,5 – 14,1) vs. 6,3 (4,1 – 9,9) kPa, respectivement). Cette limite a été appréhendée et a fait l'objet de l'**Etude 3** de ce travail de thèse (voir ci-après).

L'élastographie par ondes de cisaillement n'a pas vocation à être utilisée uniquement sur le diaphragme. Son utilisation peut être étendue aux muscles respiratoires extra-diaphragmatiques, tels que les scalènes ou les muscles intercostaux. A ce jour, très peu de travaux se sont intéressés à l'évaluation de la rigidité de ces muscles. Bedewi *et al.* (2021) rapportent des valeurs de références de rigidité des muscles scalènes au repos. Pietton *et al.* (2021) ont quant à eux évalué la rigidité des muscles intercostaux chez des adolescents atteints de scoliose idiopathique. En revanche, ces deux études n'ont rapporté des valeurs de rigidité qu'à un instant t . Aussi, les changements de rigidité des scalènes et intercostaux durant la ventilation ainsi que leur lien avec la fonction respiratoire n'ont pas été établis. L'**Etude 2** a permis de tester l'utilisation de l'élastographie par ondes de cisaillement pour mesurer les changements de rigidité des muscles intercostaux. Sur un faible échantillon de patients, la sonde échographique a été placée en regard des muscles intercostaux afin de mesurer leur rigidité (Figure 19.A). Les enregistrements ont été réalisés au cours d'une seule condition de ventilation (i.e. réglages prédéterminés par le médecin attendant). De par la lourdeur initiale du protocole, seuls 12 patients ont été scannés. Chez 9 de ces patients, nous avons pu observer avec précision les variations de rigidité du muscle intercostal parasternal au cours des cycles respiratoires (Figure 19.B). De la même manière que lors de l'**Etude 2**, les signaux de rigidité ont été interpolés à une fréquence de 1 kHz à l'aide d'une interpolation *spline* cubique de Hermite (i.e. fonction « *pchip* » sous Matlab). Cette méthode d'interpolation a été privilégiée pour sa capacité à préserver la forme des données initiales. Les données préliminaires récoltées ne révèlent en revanche pas de relation significative des changements de rigidité du muscle intercostal parasternal avec ΔP_{di} ($R = 0,08$; 95% CI [-0,13 0,26], $p = 0,45$), ni avec les changements de pression œsophagienne ($R = 0,08$; 95% CI [-0,12 0,28], $p = 0,41$). L'utilité de l'élastographie par ondes de cisaillement pour quantifier l'activité des muscles inspiratoires extra-

diaphragmatique ne peut, à ce jour, être établie. En revanche, ces premiers résultats ouvrent certaines perspectives intéressantes. Nous pourrions par exemple envisager de suivre au long cours les changements de rigidité du diaphragme et des muscles intercostaux. Il se pourrait alors qu'une augmentation des variations de rigidité des muscles intercostaux reflète une redistribution du travail inspiratoire du diaphragme vers les muscles accessoires de l'inspiration.

Jusqu'à présent, nous avons utilisé l'élastographie par ondes de cisaillement en assumant que les tissus étudiés étaient purement élastiques, homogènes, isotropes (i.e. avec des propriétés mécaniques identiques quelle que soit la direction des tissus) et infinis. En réalité, les tissus mous tels que les muscles ont des propriétés mécaniques viscoélastiques. L'élastographie par ondes de cisaillement permet d'extraire des propriétés mécaniques complémentaires à la rigidité des tissus biologiques.

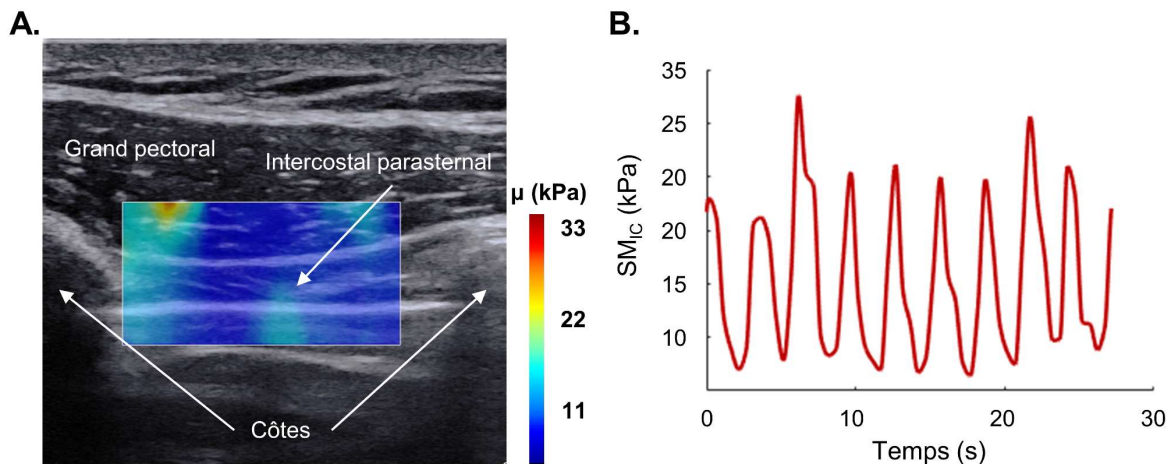


Figure 19. Application de l'élastographie par ondes de cisaillement aux muscles extra-diaphragmatiques. A. Elastographie par ondes de cisaillement du muscle parasternal intercostal. B. Module de cisaillement du parasternal intercostal (SM_{IC}) chez un patient ventilé.

4. DISPERSION DES ONDES DE CISAILLEMENT

Dans un tissu purement élastique, homogène, isotrope et infini, l'ensemble des ondes de cisaillement se propagent à une vitesse constante. En réalité, les tissus biologiques, dont les muscles, sont viscoélastiques. Lorsqu'un tissu viscoélastique est soumis à une déformation constante, la tension qu'il génère diminue progressivement. Un muscle soumis à un étirement passif aura un niveau de tension plus faible après deux minutes d'étirement qu'au début de l'étirement (Magnusson *et al.*, 1996), on parle alors de tissu viscoélastique. Le caractère anisotrope des muscles a également été démontré. Par exemple, la vitesse des ondes de cisaillement dans le muscle dépend de l'orientation de la sonde

échographique. Gennisson *et al.* (2010) ont montré dans le *biceps brachii* que, lorsque la sonde était placée parallèlement aux fibres musculaires, la vitesse des ondes de cisaillement était significativement plus importante que lorsque la sonde était placée perpendiculairement aux fibres. Cette observation a ensuite été confirmée dans un modèle animal (Eby *et al.*, 2013), dans divers muscles tels que le *gastrocnemius medialis*, *rectus femoris*, *rectus abdominis* (Chino *et al.*, 2017), ou la bande ilio-tibiale (Besomi *et al.*, 2021). Aussi, lorsque les ondes de cisaillement se propagent dans un milieu de faible épaisseur, il arrive que leur longueur d'onde de cisaillement soit plus importante que l'épaisseur du milieu dans lequel elles se propagent. On parle alors d'ondes guidées, car ces dernières subissent de multiples réflexions contre les bordures du milieu. Ce phénomène peut être observés dans des milieux tels que la cornée (Tanter *et al.*, 2009), le tendon d'Achille (Brum *et al.*, 2014) ou encore les artères (Couade *et al.*, 2010 ; Bernal *et al.*, 2011). Lorsque les ondes de cisaillement se propagent dans des milieux viscoélastiques et/ou lorsqu'elles sont guidées, leur vitesse de propagation varie avec leur fréquence de résonance : nous parlons alors de dispersion (Royer & Dieulesaint, 1999 ; Chen *et al.*, 2004). L'analyse de la courbe de dispersion, correspondant à la relation entre la fréquence des ondes de cisaillement et leur vitesse de propagation, permet d'extraire des paramètres mécaniques viscoélastiques dans un milieu guidé ou non guidé.

Le diaphragme, comme tous les muscles, est viscoélastique. Connaissant l'intervalle de fréquences utilisées par la technique SSI (100 – 1000 Hz), ainsi que la vitesse de propagation des ondes de cisaillement dans le diaphragme ($1,5 - 7,5 \text{ m.s}^{-1}$), nous pouvons alors calculer que la longueur d'onde des ondes de cisaillement est supérieure ou égale à 1,5 mm. Les valeurs normales d'épaisseur du diaphragme à la fin d'une expiration oscillent entre 1,5 et 2 mm (Chavhan *et al.*, 2010 ; Boon *et al.*, 2013). La longueur d'onde des ondes de cisaillement se propageant dans le diaphragme est donc au moins égale à l'épaisseur du diaphragme. Ainsi, la viscoélasticité et la géométrie du diaphragme sont susceptibles d'induire de la dispersion. L'analyse de cette dispersion pourrait donc permettre de mieux évaluer la structure du diaphragme afin d'accéder à des paramètres telle que la viscosité. La courbe de dispersion est obtenue à partir de l'analyse du film de propagation des ondes de cisaillement. Dans un premier temps, les signaux acquis à une profondeur donnée dans le diaphragme sont traités afin convertir le film de propagation, initialement en trois dimensions (x, z, t), en un set de données en deux dimensions (x, t). Ensuite, l'application d'une transformée de Fourier (TF) en deux dimensions permet de calculer la vitesse de propagation des ondes de cisaillement à chaque fréquence. La courbe de dispersion est ensuite obtenue en cherchant, à chaque fréquence de résonance, la vitesse de propagation pour laquelle la TF est maximale. La Figure 20 illustre les différentes étapes permettant

d'obtenir la courbe de dispersion au sein du diaphragme. Par soucis de clarté, la courbe de dispersion présentée dans la Figure 20 a été obtenue à partir de données obtenues au cours de simulation (logiciel Simsonic, Bossy *et al.*, 2004 ; Bossy *et al.*, 2005 ; Haïat *et al.*, 2007). Une couche de 2 mm simulant le diaphragme était entourée de deux couches d'eau simulant un milieu semi-infini dans lequel les ondes de cisaillement ne se propagent pas. Les caractéristiques du diaphragme (*i.e.* rigidité = 7 kPa, soit une vitesse de propagation de $2,65 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$, épaisseur = 2 mm) ont été définies à partir de mesures réalisées chez un sujet sain. Les coefficients du tenseur élastique de Christoffel étaient les suivants : $c_{11} = c_{33} = 2,3716 \text{ GPa}$; $c_{13} = 2,3715 \text{ GPa}$; $c_{55} = 19,9808 \text{ kPa}$.

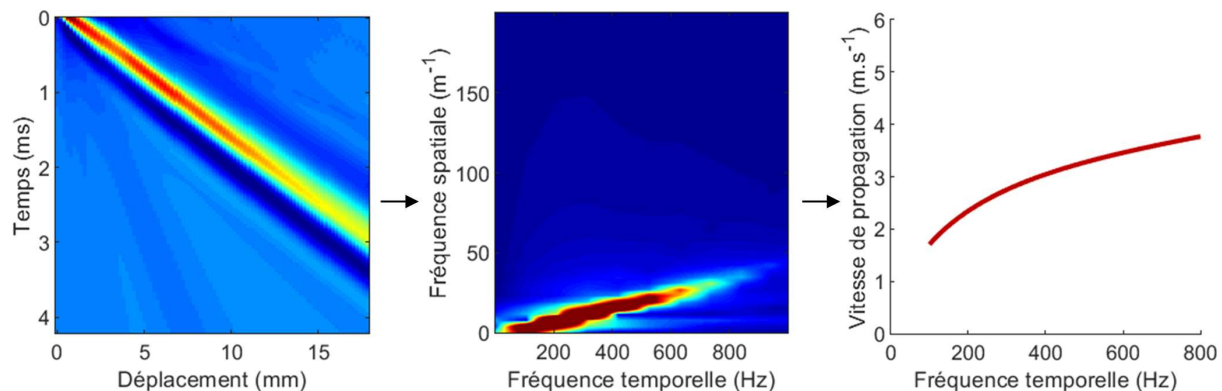


Figure 20. Procédure d'extraction de la courbe de dispersion à partir du film de propagation des ondes de cisaillement. Le film est d'abord transformé en deux dimensions (x, t) afin d'imager la propagation des ondes à une profondeur donnée. Une transformée de Fourier en deux dimensions permet de calculer les vitesses de propagation à chaque fréquence de résonance. La courbe de dispersion est obtenue en cherchant, à chaque fréquence, la vitesse de propagation à laquelle la transformée de Fourier est maximale.

Nous avons conduit des travaux préliminaires afin de comparer la courbe de dispersion obtenue grâce à la simulation à la courbe de dispersion obtenue grâce à un modèle analytique, précédemment validé dans le tendon (Brum *et al.*, 2014). Le modèle analytique développé obéissait au modèle de Voigt, et a permis de valider les courbes de dispersions obtenues par la simulation (Figure 21.A). Nous avons dans un deuxième temps cherché à déterminer si le diaphragme pouvait être considéré comme un milieu isotrope ou anisotrope. Pour cela, des acquisitions *in vivo* ont été réalisées chez un sujet sain afin d'obtenir la courbe de dispersion des ondes de cisaillement dans le diaphragme, pour ensuite les comparer à trois modèles analytiques : isotrope élastique, isotrope viscoélastique, et anisotrope viscoélastique. Les premiers résultats obtenus indiquent que les données *in vivo* sont correctement prédites par les modèles viscoélastiques. En revanche, la prise en compte de l'anisotropie ne semble pas affecter sensiblement le modèle analytique (Figure 21.B). Cela peut s'expliquer par le fait que le modèle analytique testé considère le diaphragme comme une couche entourée de deux milieux identiques. En

réalité, le diaphragme est entouré de muscles intercostaux et du foie, dont les propriétés mécaniques ne peuvent être considérées comme identiques. Par exemple, la rigidité des muscles intercostaux mesurée chez trois sujets sains variait de 9 à 16 kPa, là où la rigidité du foie était comprise entre 3 et 6 kPa. Ainsi, le développement d'un modèle analytique tri-couches permettant de différencier les milieux entourant la couche centrale représentant le diaphragme est nécessaire. Ces développements sont en cours et permettront de comparer le modèle analytique tri-couches avec des simulations prenant elles aussi en compte les propriétés mécaniques des tissus entourant le diaphragme. *In fine*, ce modèle analytique permettra de mieux caractériser la structure du diaphragme en condition *in vivo* et d'extraire des propriétés mécaniques complémentaires telle que sa viscosité.

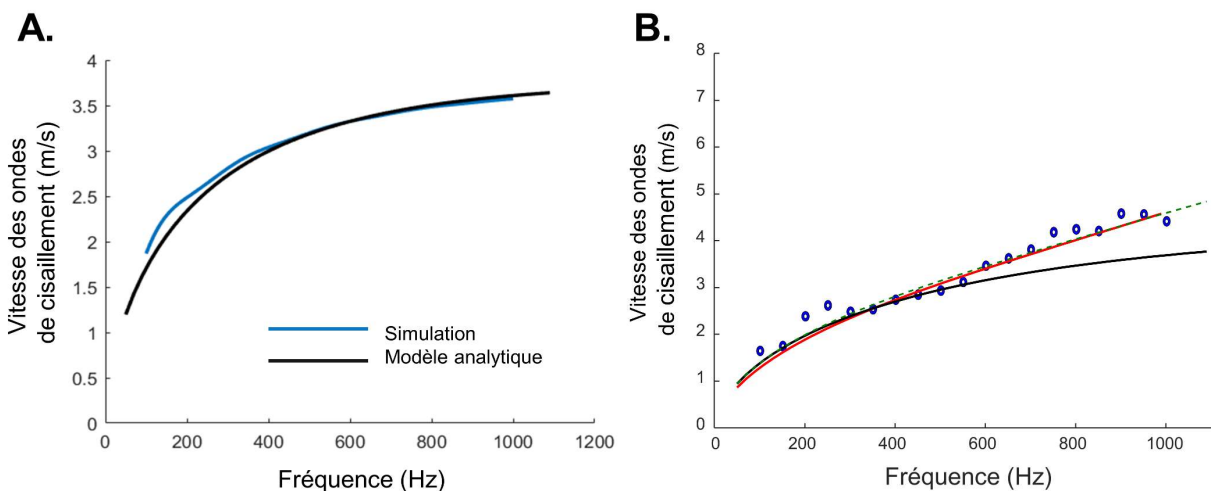


Figure 21. Comparaison des courbes de dispersion obtenues par simulations, analytiquement, ou *in vivo*. **A.** Les courbes de dispersions obtenues via l'utilisation d'un logiciel de simulation (Simsonic) sont en accord avec le modèle analytique de Voigt. **B.** La courbe de dispersion obtenue à partir de données obtenues *in vivo* (points bleus) est sensiblement identique aux courbes de dispersions des modèles analytiques isotrope viscoélastique (courbe verte) et anisotrope viscoélastique (courbe rouge). La courbe de dispersion pour un modèle isotrope élastique (courbe noire) laisse penser que la viscosité du diaphragme doit être prise en compte du fait de son écart conséquent avec les données *in vivo*.

5. RESOLUTION TEMPORELLE DE L'ELASTOGRAPHIE PAR ONDES DE CISAILLEMENT

Comme évoqué précédemment, l'**Etude 2** a révélé une des limites de l'élastographie par ondes de cisaillement : sa résolution temporelle. Les séquences disponibles commercialement limitent cette résolution à 2 Hz, réduisant ainsi la capacité de l'élastographie par ondes de cisaillement à suivre des changements rapides de rigidité des tissus. Cette limite explique d'ailleurs pourquoi cette technique a majoritairement été utilisée en condition passive (Avrillon *et al.*, 2020), lors de mouvements lents (Le Sant *et al.*, 2019) ou au cours de contractions isométriques (Lapole *et al.*, 2015). L'**Etude 3** de ce travail

de thèse avait donc pour but d'augmenter la fréquence d'imagerie de l'élastographie par ondes de cisaillement. L'idée sous-jacente à cette étude était que la rigidité d'un muscle pouvait être mesurée en simplifiant la technique de *Supersonic Shear Imaging* (SSI). En effet, la technique SSI en tant que telle ne saurait être accélérée sans enfreindre la réglementation fixée par la FDA. Cette réglementation permet de réguler les niveaux d'exposition acoustique des séquences ultrasonores, afin d'éviter l'apparition d'effets indésirables, tels qu'une surchauffe ou une dégradation des tissus biologiques comme de la sonde échographique. Ainsi, nous avons conçu une séquence d'élastographie ultrasonore dans laquelle un seul cône de Mach (contrairement aux trois voire quatre de la technique SSI) générerait les ondes de cisaillement. Dans un second temps, seuls deux piezo-éléments étaient utilisés afin de suivre la propagation des ondes de cisaillement, là où la technique SSI utilise tous les éléments de la sonde échographique.

Les résultats de l'**Etude 3** révèlent que la séquence en deux points que nous avons développée permet de mesurer la rigidité musculaire lorsque le module de cisaillement est compris entre 0 et 53 kPa. Au-delà, la séquence en deux points surestimait la rigidité musculaire. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ce résultat. Une possible décorrélation des signaux ultrasonores (« *jitter* »), pouvant être liée au bruit enregistré, perturberait l'estimation du délai entre ces signaux (Walker & Trahey, 1995). Puisque ce bruit est constant quelle que soit la rigidité du tissu étudié, l'erreur relative augmentera avec la rigidité des tissus, faussant d'autant plus l'estimation des vitesses de propagation des ondes à mesure que ces dernières augmentent (Deffieux *et al.*, 2012). Cette méthode en deux points n'en reste pas moins utile pour mesurer la rigidité du diaphragme. En effet, lors de l'**Etude 2**, 99 % des valeurs de rigidité diaphragmatique chez le patient ventilé étaient inférieure à 53 kPa. L'utilisation de cette nouvelle séquence dans le diaphragme reste néanmoins à étudier, l'**Etude 3** ayant été réalisée dans le *gastrocnemius medialis*, soit un muscle très épais en comparaison avec le diaphragme, et en condition passive. Cette configuration expérimentale a été choisie afin de mieux contrôler l'état de rigidité du *gastrocnemius medialis* au cours des différentes mesures.

Nous avons également montré que cette séquence en deux points permettait d'augmenter de manière significative la résolution temporelle de l'élastographie par ondes de cisaillement. Elle permettrait en effet d'atteindre près de 20 Hz, soit dix fois plus que la séquence actuellement disponible, tout en respectant les limites d'exposition acoustique de la FDA. Notons que la séquence que nous avons caractérisée avait une fréquence d'émission de 5,625 MHz. Or, l'atténuation des signaux ultrasonores augmente de manière exponentielle avec l'augmentation de la fréquence des ultrasons. La résolution

temporelle de cette technique en deux points pourrait être d'autant plus importante en augmentant la fréquence d'émission du *push* ultrasonore et des ondes ultrarapides. En effet, l'atténuation des signaux ultrasonores réduit l'énergie acoustique de la séquence élastographique, permettant ainsi d'augmenter sa fréquence de répétition. Le champ d'application de cette nouvelle séquence ne se limite pas au diaphragme du patient ventilé. Une telle fréquence permettrait par exemple de mesurer les changements de rigidité des muscles locomoteurs durant une tâche de marche ou de pédalage.

6. L'ECHOGRAPHIE ULTRARAPIDE POUR L'ÉVALUATION NON-COOPERANTE ET NON-INVASIVE DE LA FONCTION DIAPHRAGMATIQUE

La méthode de référence de l'évaluation diaphragmatique consiste à mesurer la Pdi en réponse à une CMS des nerfs phréniques. L'échographie conventionnelle ne possédant qu'une faible fréquence d'imagerie, elle ne permet pas de filmer le diaphragme lorsque ce dernier est stimulé magnétiquement, sa contraction n'étant que transitoire (~300 ms). L'**Etude 4** de ce travail de thèse a permis de développer une séquence d'imagerie par échographie ultrarapide, dans le but d'observer le diaphragme en réponse à une CMS. Pour la première fois, des paramètres échographiques ont pu être obtenus au cours d'une contraction stimulée du diaphragme et mis en relation avec la pression générée (i.e. la Pdi_{tw}). La stimulation magnétique du diaphragme induit une propagation d'ondes mécaniques (Gronlund *et al.*, 2013). L'échographie ultrarapide permet d'imager le déplacement de ces ondes, puis de déduire leur vitesse de déplacement dans une région d'intérêt, ici le diaphragme (Deffieux *et al.*, 2008). La vitesse tissulaire maximale dans le diaphragme (Vdi_{max}) est un des paramètres échographiques que nous avons pu mesurer au cours de cette étude. Les résultats montrent que, chez tous les participants, la Vdi_{max} était fortement corrélée à l'intensité de stimulation ($\rho = 0,79 - 1,00$; $p < 0,05$). Ce résultat confirme de précédentes études qui avait observées une augmentation de la vitesse tissulaire du *biceps brachii* avec l'augmentation de l'intensité de stimulation (Deffieux *et al.*, 2008 ; Gronlund *et al.*, 2013). De manière plus intéressante encore, la Vdi_{max} était également corrélée à la Pdi_{tw} chez les treize participants inclus ($\rho = 0,64 - 1,00$; $p < 0,05$). Notons néanmoins que, comme l'illustre la figure 7 de l'**Etude 4**, la pente de la relation entre Vdi_{max} et Pdi_{tw} diffère d'un sujet à un autre. L'intérêt clinique de ce résultat est tout à fait pertinent. Prenons le cas d'un patient atteint d'une maladie neurodégénérative telle que la sclérose latérale amyotrophique. Cette maladie provoque une atrophie et une faiblesse musculaire généralisée (Rowland & Schneider, 2001). Cette atrophie touche également le diaphragme, dont la capacité de production de pression décroît progressivement (Braun *et al.*, 2018). Chez ces patients, la mesure de la Pdi_{tw} est un très bon prédicteur de l'espérance de vie (Polkey *et al.*, 2017). Ainsi, lors du diagnostic

clinique de cette maladie, il pourrait être envisagé d'établir la relation entre Vdi_{max} et Pdi_{tw} pour un patient, permettant par la suite d'estimer l'évolution de la Pdi_{tw} à partir des changements de Vdi_{max} . Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer si effectivement ou non les variations de Vdi_{max} reflètent les variations de Pdi_{tw} au cours du temps. Si ces études venaient à le confirmer, alors la mesure de Vdi_{max} ouvrirait la porte à une évaluation non-volontaire et non-invasive de la fonction diaphragmatique. Nous sommes actuellement en train de mettre en place une expérimentation dont le but est d'appliquer l'échographie ultrarapide du diaphragme à une population de patients présentant une dysfonction diaphragmatique. Ce travail, en collaboration avec l'unité d'Explorations Fonctionnelles de la Respiration, de l'Exercice et de la Dyspnée de la Pitié Salpêtrière, permettra de mieux comprendre comment l'échographie ultrarapide du diaphragme peut être utilisée à des fins diagnostic et de suivi de la fonction diaphragmatique.

La séquence échographique développée a également permis de mesurer la fraction d'épaississement du diaphragme en réponse à la CMS ($TFdi_{tw}$). Les relations entre $TFdi_{tw}$ et la fonction du diaphragme étaient sensiblement moins bonnes que celles impliquant Vdi_{max} , puisque seulement huit participants (61 %) présentaient une corrélation significative entre $TFdi_{tw}$ et Pdi_{tw} ($\rho = 0,85 - 0,93$; $p < 0,05$). La mesure manuelle de $TFdi_{tw}$ couplée à la faible résolution spatiale des images ultrarapides peut expliquer ces résultats. Aussi, les résultats présentés dans l'**Etude 4** ne font part que d'acquisitions

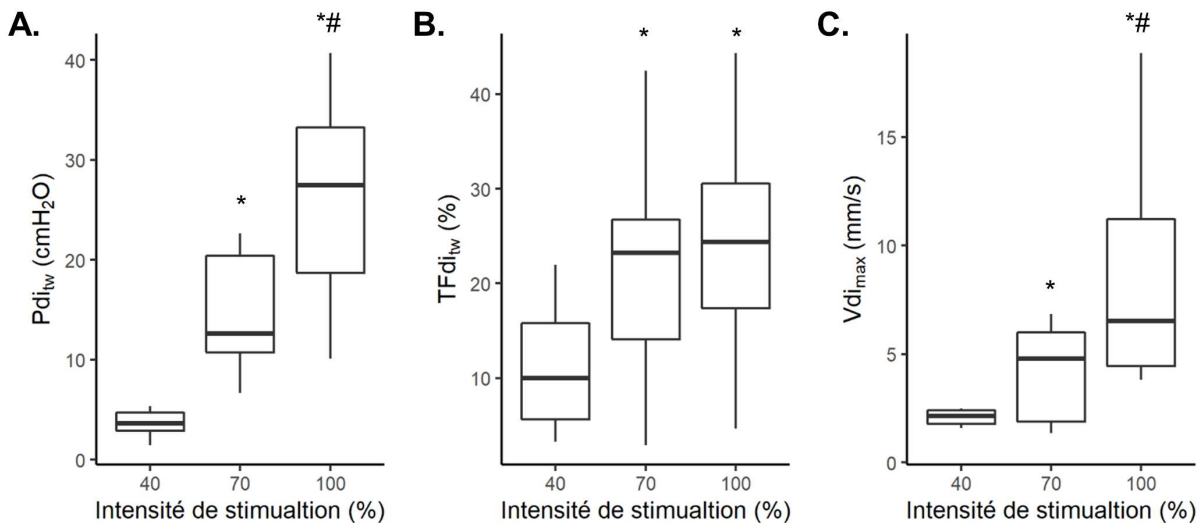


Figure 22. Fonction diaphragmatique et paramètres échographiques de l'hémi-diaphragme gauche. La pression transdiaphragmatique de secourse (Pdi_{tw} , **A.**) a été mesurée suite à une stimulation magnétique cervicale. La fraction d'épaississement du diaphragme ($TFdi_{tw}$, **B.**) et la vitesse tissulaire maximale du diaphragme (Vdi_{max} , **C.**) ont été obtenues par imagerie ultrarapide de l'hémi-diaphragme gauche. * Significativement différent de 40 % d'intensité. # Significativement différent de 70 % d'intensité, $p < 0,05$

effectuées sur l'hémi-diaphragme droit. Or, la séquence développée peut tout à fait être appliquée à l'hémi-diaphragme gauche. Nous avons mené une étude pilote chez 10 sujets pour évaluer la faisabilité de l'échographie ultrarapide dans l'hémi-diaphragme gauche. Ces derniers ont été stimulés trois fois à trois intensités (40, 70 et 100 % d'intensité maximale du stimulateur magnétique). De manière similaire à l'**Etude 4**, la $Pd_{i_{tw}}$, la $Vd_{i_{max}}$ et le $TFd_{i_{tw}}$ ont été mesurés (Figure 22). Du fait que cette étude préliminaire n'ait testée que trois intensités de stimulation, les relations intra-individuelles entre les différents paramètres sont peu pertinentes. Néanmoins, tout comme pour l'hémi-diaphragme droit, la relation d'ordre entre l'intensité de stimulation, la $Pd_{i_{tw}}$, $TFd_{i_{tw}}$ et $Vd_{i_{max}}$ semble respectée. Les ANOVA à mesures répétées montrent un effet significatif de l'intensité de stimulation sur chacune de ces variables ($p < 0,05$). Les tests *post hoc* de Tukey révèlent malgré tout que le $TFd_{i_{tw}}$ ne diffère pas significativement entre 70 et 100 % de stimulation ($p = 0,58$), soulignant une nouvelle fois sa plus faible relation avec la fonction du diaphragme. Malgré cela, le fait que la $Vd_{i_{max}}$ de l'hémi-diaphragme gauche soit également sensible aux changements d'intensité ouvre des perspectives de recherche intéressantes. Des études complémentaires pourraient par exemple s'intéresser à la capacité de l'échographie ultrarapide à diagnostiquer une hémiplégié diaphragmatique droite ou gauche à partir de la mesure de $Vd_{i_{max}}$.

L'échographie ultrarapide a également été utilisée comme outil d'évaluation du délai électromécanique (DEM, Nordez *et al.*, 2009 ; Hug *et al.*, 2011 ; Lacourpaille *et al.*, 2013). Le DEM représente la différence de temps entre l'activation d'un muscle et sa production de force (Cavanagh & Komi, 1979). Ce délai est classiquement mesuré à la suite d'une stimulation nerveuse, magnétique ou électrique, et peut être impacté par un programme d'entraînement (Grosset *et al.*, 2009) ou des maladies neuromusculaires (Orizio *et al.*, 1997). Orizio *et al.* (1997) ont révélé que le DEM était 64 % plus long chez des patients atteints de dystrophie myotonique comparé à une population de sujets sains, indiquant une altération des propriétés contractiles chez ces patients. Nordez *et al.* (2009) ont imagé le *gastrocnemius medialis* durant une stimulation électrique du nerf tibial. Ces auteurs ont alors mesuré le délai entre la stimulation nerveuse et la mise en mouvement des faisceaux musculaires, déterminée à partir d'un enregistrement échographique ultrarapide. Ce délai renseigne sur l'efficacité du couplage excitation – contraction, c'est-à-dire sur l'ensemble des phénomènes permettant le passage du signal nerveux jusqu'aux fibres musculaires. La mesure du DEM nécessite l'acquisition des signaux EMG, ce qui dans le cas du diaphragme, requiert l'installation d'une sonde œsophagienne. Lors de l'**Etude 4**, aucune mesure EMG du diaphragme n'a été réalisée. De futurs travaux permettront néanmoins de tester l'utilité de l'échographie ultrarapide dans l'évaluation du DEM. Nous pouvons par exemple émettre l'hypothèse que le délai entre la stimulation des nerfs phréniques et la mise en mouvement du diaphragme reflète

la vitesse de conduction phrénique. Si tel est le cas, l'échographie ultrarapide permettrait d'évaluer non plus que la pression générée par le diaphragme, mais également les propriétés des nerfs phréniques qui l'innervent. Il convient de noter que les séquences échographiques utilisées par Nordez *et al.* (2009) ou bien dans l'**Etude 4** ne sont pas commercialement disponibles. Cette limite majeure restreint à ce jour l'utilisation clinique de ces techniques, et pourrait expliquer pourquoi de si nombreux travaux s'intéressent à des marqueurs échographiques plus conventionnels.

Que ce soit lors de l'**Etude 1** ou durant cette **Etude 4**, le TFdi s'est montré très limité dans sa capacité à rendre compte de la fonction diaphragmatique. Pour expliquer cela, un des arguments que nous avançons, mais qui a aussi été relevé par le passé (Goligher *et al.*, 2015 ; Cappellini *et al.*, 2020), est la faible reproductibilité de la mesure de TFdi, que ce soit au cours de la ventilation ou lors d'une contraction simulée. La mesure manuelle de l'épaisseur du diaphragme joue un rôle majeur dans ce manque de reproductibilité. Pour répondre à cette problématique, des solutions alternatives à la mesure manuelle peuvent être envisagées, telle que la détection automatisée de la plèvre et du péritoine, membranes entourant la couche musculaire du diaphragme.

7. L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE POUR L'ANALYSE AUTOMATISEE DES IMAGES ECHOGRAPHIQUES

Lors de l'**Etude 4**, plus de 400 stimulations magnétiques des nerfs phréniques ont été imagées à l'aide de l'échographie ultrarapide. Pour chacune de ces stimulations, une image en mode M a été reconstruite, permettant de venir y tracer manuellement la position des membranes entourant le diaphragme sur l'ensemble de la durée d'acquisition, soit 500 ms. La différence de position entre ces membranes a permis de déterminer l'épaisseur du diaphragme avant et pendant sa contraction, valeurs utilisées par la suite pour le calcul de $TFdi_{tw}$. Nous avons depuis, en collaboration avec Lazhar Bouacha, étudiant en Master Mathématiques Modélisation Apprentissage de l'Université de Paris, utilisé les données traitées sur les 417 images en mode M afin de développer un réseau de neurones capable d'identifier de manière autonome la position de la plèvre et du péritoine. Le but d'un réseau de neurones est de simuler l'intelligence humaine et d'automatiser des processus. Ce réseau est capable, à partir d'un échantillon d'images par exemple, de reconnaître les caractéristiques qui ont été définies au sein de l'image (Albawi *et al.*, 2017). Dans notre cas, le réseau de neurones s'entraîne à reconnaître la position des deux membranes sur l'image en mode M à partir des données de position renseignées par l'expérimentateur. Un réseau de neurones convolutif a ainsi été développé. Ce réseau a été entraîné en

utilisant 80 % des images en mode M puis testé sur les 20 % restant. Cette phase d'entraînement a été effectuée sur 100 epochs, c'est-à-dire que l'ensemble du jeu de données d'entraînement a été analysé 100 fois par le réseau de neurones. Ce dernier permettait par la suite d'extraire un masque au sein duquel se situait la couche musculaire du diaphragme. La précision du modèle était de 96,3 %, soit une détection quasi-parfaite de la plèvre et du péritoine entourant le diaphragme. La Figure 23 représente le masque obtenu à la suite d'un entraînement du réseau de neurones, superposé à une image en mode M du diaphragme. La précision du modèle développé ouvre des perspectives intéressantes. La mesure de rigidité du diaphragme par élastographie par ondes de cisaillement demande à l'expérimentateur de définir la position du diaphragme au sein de l'élastogramme (voir Figure 1 dans l'**Etude 2**). De même, la détermination de la vitesse tissulaire au sein du diaphragme nécessite une étape manuelle précisant la position du diaphragme au sein de l'image étudiée. Si ces étapes sont relativement simples et rapides à effectuer sur une image, elles peuvent s'avérer fastidieuses et chronophages lorsque plusieurs dizaines voire centaines d'images doivent être analysées. Ainsi, la détection automatique du diaphragme dans une image échographique accélérerait le processus de traitement des images, tout en s'affranchissant de la variabilité inter-opérateurs précédemment démontrée (Goligher *et al.*, 2015 ; Cappellini *et al.*, 2020). La généralisation d'un tel modèle permettrait d'uniformiser le processus de traitement des images échographiques du diaphragme, facilitant ainsi la comparaison des résultats issus de différentes études.

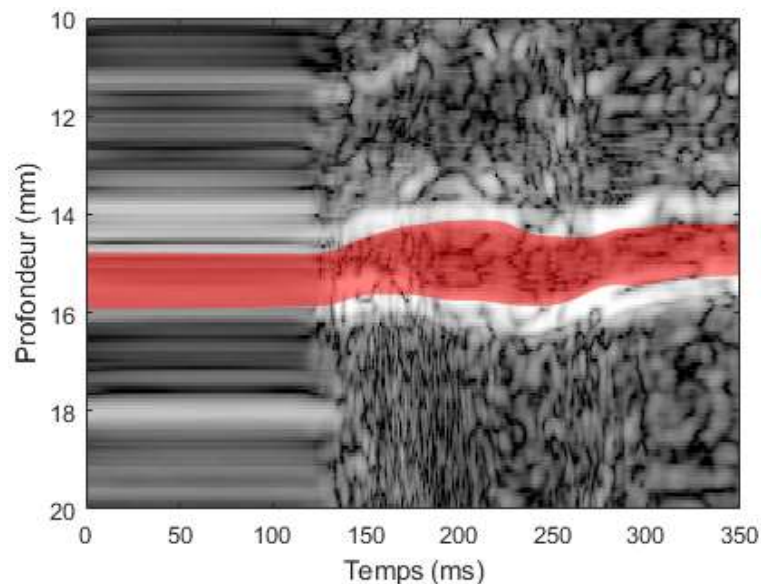


Figure 23. Détection automatisée du diaphragme par intelligence artificielle. Une image en mode M est recouverte d'un masque représentant la couche musculaire du diaphragme. Ce masque a été déterminé après une phase d'entraînement du réseau de neurones convolutif.

CONCLUSION GENERALE

L'objectif principal de ces travaux de thèse était d'explorer la capacité d'approches échographiques conventionnelles et innovantes à évaluer la fonction du diaphragme de manière non invasive. Une approche échographique multiparamétrique a donc été employée, afin d'établir la relation entre des paramètres mesurés par échographie et les paramètres mesurés par les méthodes de référence d'évaluation de la fonction diaphragmatique. Jusqu'alors, ces relations n'avaient pas clairement été établies dans la littérature scientifique. Aussi, nous avons proposé l'application de nouvelles méthodes échographiques au diaphragme, l'élastographie par ondes de cisaillement et l'échographie ultrarapide.

Nous avons dans un premier temps montré que la fraction d'épaississement du diaphragme n'était pas un bon marqueur de la pression générée par le diaphragme au cours de la ventilation. Ces travaux, menés sur une population de sujets sains et de patients ventilés mécaniquement, permettent de pondérer l'intérêt qui doit être porté à cet indice échographique. Ces résultats illustrent l'importance de se tourner vers des techniques innovantes d'échographie afin d'évaluer la fonction du diaphragme. La suite des travaux menés a révélé que les changements de rigidité du diaphragme mesurés par élastographie par ondes de cisaillement reflétaient les variations de pression transdiaphragmatique chez les patients ventilés mécaniquement. L'augmentation de la résolution temporelle de l'élastographie par ondes de cisaillement, qui a fait l'objet de développements technologiques durant ce travail thèse, permettra sa généralisation à l'ensemble des patients. Enfin, le développement d'une nouvelle séquence d'échographie ultrarapide aura permis d'extraire de nouveaux paramètres échographiques fortement corrélés à la fonction diaphragmatique du sujet sain. Cette technique pourrait ainsi permettre une évaluation non-invasive et non-volontaire de la fonction du diaphragme chez les patients atteints de dysfonction diaphragmatique.

Ce travail de thèse a généré de nombreuses perspectives de recherche. L'utilisation de l'échographie ultrarapide comme outil diagnostique et de suivi de la dysfonction diaphragmatique est une de ces perspectives. La séquence d'élastographie par ondes de cisaillement développée durant ce travail de thèse pourra également être implémentée dans un échographe afin d'obtenir en temps réel les valeurs de rigidité des tissus, et ce avec une résolution temporelle élargissant le champ d'application de cette méthode aux tâches dynamiques. Enfin, la détection autonome du diaphragme au sein d'une image échographique pourrait simplifier le traitement des images obtenues et limiter la variabilité inter-opérateur lors de la mesure des différents paramètres échographiques.

BIBLIOGRAPHIE

- A**gostoni, E., & Rahn, H. (1960, Nov). Abdominal and thoracic pressures at different lung volumes. *J Appl Physiol*, 15, 1087-1092. <https://doi.org/10.1152/jappl.1960.15.6.1087>
- Agrawal, S., Johnstonbaugh, K., Clark, J. Y., Raman, J. D., Wang, X., & Kothapalli, S.-R. (2020). Design, Development, and Multi-Characterization of an Integrated Clinical Transrectal Ultrasound and Photoacoustic Device for Human Prostate Imaging. *Diagnostics*, 10(8), 566.
- Akaike, H. (1974). A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 19(6), 716-723.
- Akoumianaki, E., Maggiore, S. M., Valenza, F., Bellani, G., Jubran, A., Loring, S. H., Pelosi, P., Talmor, D., Grasso, S., Chiumello, D., Guérin, C., Patroniti, N., Ranieri, V. M., Gattinoni, L., Nava, S., Terragni, P. P., Pesenti, A., Tobin, M., Mancebo, J., & Brochard, L. (2014, Mar 1). The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 189(5), 520-531. <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2193CI>
- Al Saikhan, L., Park, C., Hardy, R., & Hughes, A. (2019). Prognostic implications of left ventricular strain by speckle-tracking echocardiography in the general population: a meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag*, 15, 229-251. <https://doi.org/10.2147/vhrm.S206747>
- Albawi, S., Mohammed, T. A., & Al-Zawi, S. (2017). Understanding of a convolutional neural network. 2017 International Conference on Engineering and Technology (ICET),
- Alexander, C. (1966, Jan). Diaphragm movements and the diagnosis of diaphragmatic paralysis. *Clin Radiol*, 17(1), 79-83. [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(66\)80128-9](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(66)80128-9)
- Alty, S. R., Man, W. D., Moxham, J., & Lee, K. C. (2008). Denoising of diaphragmatic electromyogram signals for respiratory control and diagnostic purposes. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2008, 5560-5563. <https://doi.org/10.1109/iembs.2008.4650474>
- American Thoracic Society/European Respiratory, S. (2002, Aug 15). ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 166(4), 518-624. <https://doi.org/10.1164/rccm.166.4.518>
- Amirjani, N., Hudson, A. L., Butler, J. E., & Gandevia, S. C. (2012, Dec). An algorithm for the safety of costal diaphragm electromyography derived from ultrasound. *Muscle Nerve*, 46(6), 856-860. <https://doi.org/10.1002/mus.23438>
- Ando, R., Sato, S., Hirata, N., Tanimoto, H., Imaizumi, N., Suzuki, Y., Hirata, K., & Akagi, R. (2021, Apr 20). Relationship between resting medial gastrocnemius stiffness and drop jump performance. *J Electromyogr Kinesiol*, 58, 102549. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2021.102549>
- Andrade, R. J., Freitas, S. R., Hug, F., Le Sant, G., Lacourpaille, L., Gross, R., McNair, P., & Nordez, A. (2018, Sep 28). The potential role of sciatic nerve stiffness in the limitation of maximal ankle range of motion. *Sci Rep*, 8(1), 14532. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32873-6>
- Ateş, F., Hug, F., Bouillard, K., Jubeau, M., Frappart, T., Couade, M., Bercoff, J., & Nordez, A. (2015, Aug). Muscle shear elastic modulus is linearly related to muscle torque over the entire range of isometric contraction intensity. *J Electromyogr Kinesiol*, 25(4), 703-708. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2015.02.005>

- Attali, V., Mehiri, S., Straus, C., Salachas, F., Arnulf, I., Meininger, V., Derenne, J. P., & Similowski, T. (1997, Aug). Influence of neck muscles on mouth pressure response to cervical magnetic stimulation. *Am J Respir Crit Care Med*, *156*(2 Pt 1), 509-514. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.2.9612053>
- Avrillon, S., Lacourpaille, L., Hug, F., Le Sant, G., Frey, A., Nordez, A., & Guilhem, G. (2020, Jan). Hamstring muscle elasticity differs in specialized high-performance athletes. *Scand J Med Sci Sports*, *30*(1), 83-91. <https://doi.org/10.1111/sms.13564>
- B**aba, K., Satoh, K., Sakamoto, S., Okai, T., & Ishii, S. (1989). Development of an ultrasonic system for three-dimensional reconstruction of the fetus. *J Perinat Med*, *17*(1), 19-24. <https://doi.org/10.1515/jpme.1989.17.1.19>
- Bachasson, D., Dres, M., Nierat, M. C., Gennisson, J. L., Hogrel, J. Y., Doorduyn, J., & Similowski, T. (2019, Mar 1). Diaphragm shear modulus reflects transdiaphragmatic pressure during isovolumetric inspiratory efforts and ventilation against inspiratory loading. *J Appl Physiol (1985)*, *126*(3), 699-707. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01060.2018>
- Bachasson, D., Dres, M., Nierat, M., Doorduyn, J., Gennisson, J., Hogrel, J., & Similowski, T. (2018, 22-25 Oct. 2018). Ultrafast Ultrasound Imaging Grants Alternate Methods for Assessing Diaphragm Function. 2018 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS),
- Bakdash, J. Z., & Marusich, L. R. (2017). Repeated Measures Correlation. *Front Psychol*, *8*, 456. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00456>
- Baldwin, C. E., Paratz, J. D., & Bersten, A. D. (2011, Oct). Diaphragm and peripheral muscle thickness on ultrasound: intra-rater reliability and variability of a methodology using non-standard recumbent positions. *Respirology*, *16*(7), 1136-1143. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02005.x>
- Bamber, J., Cosgrove, D., Dietrich, C. F., Fromageau, J., Bojunga, J., Calliada, F., Cantisani, V., Correas, J. M., D'Onofrio, M., Drakonaki, E. E., Fink, M., Friedrich-Rust, M., Gilja, O. H., Havre, R. F., Jenssen, C., Klausner, A. S., Ohlinger, R., Saftoiu, A., Schaefer, F., Sporea, I., & Piscaglia, F. (2013, Apr). EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med*, *34*(2), 169-184. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1335205>
- Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., & Walker, S. (2015, 2015-10-07). Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4 [sparse matrix methods; linear mixed models; penalized least squares; Cholesky decomposition]. *Journal of Statistical Software*, *67*(1), 48. <https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>
- Baydur, A., Behrakis, P. K., Zin, W. A., Jaeger, M., & Milic-Emili, J. (1982, Nov). A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis*, *126*(5), 788-791. <https://doi.org/10.1164/arrd.1982.126.5.788>
- Bedewi, M. A., Alhariqi, B. A., Aldossary, N. M., Gaballah, A. H., & Sandougah, K. J. (2021, Aug 13). Shear wave elastography of the scalene muscles in healthy adults: A preliminary study. *Medicine (Baltimore)*, *100*(32), e26891. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000026891>
- Bellani, G., Mauri, T., Coppadoro, A., Grasselli, G., Patroniti, N., Spadaro, S., Sala, V., Foti, G., & Pesenti, A. (2013, Jun). Estimation of patient's inspiratory effort from the electrical activity of the diaphragm. *Crit Care Med*, *41*(6), 1483-1491. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827caba0>
- Bercoff, J. (2011). Ultrafast ultrasound imaging. *Ultrasound imaging-Medical applications*, 3-24.

- Bercoff, J., Chaffai, S., Tanter, M., Sandrin, L., Catheline, S., Fink, M., Gennisson, J. L., & Meunier, M. (2003, Oct). In vivo breast tumor detection using transient elastography. *Ultrasound Med Biol*, 29(10), 1387-1396. [https://doi.org/10.1016/s0301-5629\(03\)00978-5](https://doi.org/10.1016/s0301-5629(03)00978-5)
- Bercoff, J., Tanter, M., & Fink, M. (2004, Apr). Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 51(4), 396-409. <https://doi.org/10.1109/tuffc.2004.1295425>
- Bernal, M., Nenadic, I., Urban, M. W., & Greenleaf, J. F. (2011, Mar). Material property estimation for tubes and arteries using ultrasound radiation force and analysis of propagating modes. *J Acoust Soc Am*, 129(3), 1344-1354. <https://doi.org/10.1121/1.3533735>
- Besomi, M., Nava, G. T. A., van den Hoorn, W., Hug, F., Vicenzino, B., & Hodges, P. W. (2021, Mar 1). Influence of transducer orientation on shear wave velocity measurements of the iliotibial band. *J Biomech*, 120, 110346. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2021.110346>
- Black, L. F., & Hyatt, R. E. (1969, May). Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*, 99(5), 696-702. <https://doi.org/10.1164/arrd.1969.99.5.696>
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1986, Feb 8). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1(8476), 307-310.
- Blankman, P., Hasan, D., van Mourik, M. S., & Gommers, D. (2013, Jun). Ventilation distribution measured with EIT at varying levels of pressure support and Neurally Adjusted Ventilatory Assist in patients with ALI. *Intensive Care Med*, 39(6), 1057-1062. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2898-8>
- Blazevich, A. J., Gill, N. D., & Zhou, S. (2006, Sep). Intra- and intermuscular variation in human quadriceps femoris architecture assessed in vivo. *J Anat*, 209(3), 289-310. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2006.00619.x>
- Boles, J. M., Bion, J., Connors, A., Herridge, M., Marsh, B., Melot, C., Pearl, R., Silverman, H., Stanchina, M., Vieillard-Baron, A., & Welte, T. (2007, May). Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*, 29(5), 1033-1056. <https://doi.org/10.1183/09031936.00010206>
- Bolton, C. F., Chen, R., Wijdicks, E. F., & Zifko, U. A. (2004). *Neurology of breathing*. Butterworth-Heinemann.
- Bolton, C. F., Grand'maison, F., Parkes, A., & Shkrum, M. (1992). Needle electromyography of the diaphragm. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 15(6), 678-681.
- Boon, A. J., Alsharif, K. I., Harper, C. M., & Smith, J. (2008, Dec). Ultrasound-guided needle EMG of the diaphragm: technique description and case report. *Muscle Nerve*, 38(6), 1623-1626. <https://doi.org/10.1002/mus.21187>
- Boon, A. J., Harper, C. J., Ghahfarokhi, L. S., Strommen, J. A., Watson, J. C., & Sorenson, E. J. (2013, Jun). Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: quantitative values in normal subjects. *Muscle Nerve*, 47(6), 884-889. <https://doi.org/10.1002/mus.23702>
- Bossy, E., Padilla, F., Peyrin, F., & Laugier, P. (2005, Dec 7). Three-dimensional simulation of ultrasound propagation through trabecular bone structures measured by synchrotron microtomography. *Phys Med Biol*, 50(23), 5545-5556. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/23/009>

- Bossy, E., Talmant, M., & Laugier, P. (2004, May). Three-dimensional simulations of ultrasonic axial transmission velocity measurement on cortical bone models. *J Acoust Soc Am*, *115*(5 Pt 1), 2314-2324. <https://doi.org/10.1121/1.1689960>
- Bouillard, K., Nordez, A., & Hug, F. (2011). Estimation of individual muscle force using elastography. *PLoS One*, *6*(12), e29261. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029261>
- Boussuges, A., Gole, Y., & Blanc, P. (2009, Feb). Diaphragmatic motion studied by m-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest*, *135*(2), 391-400. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1541>
- Braun, A. T., Caballero-Eraso, C., & Lechtzin, N. (2018). Amyotrophic lateral sclerosis and the respiratory system. *Clinics in chest medicine*, *39*(2), 391-400.
- Briskey, D. R., Vogel, K., Johnson, M. A., Sharpe, G. R., Coombes, J. S., & Mills, D. E. (2020, Jul 1). Inspiratory flow-resistive breathing, respiratory muscle-induced systemic oxidative stress, and diaphragm fatigue in healthy humans. *J Appl Physiol (1985)*, *129*(1), 185-193. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00091.2020>
- Brum, J., Bernal, M., Gennisson, J. L., & Tanter, M. (2014, Feb 7). In vivo evaluation of the elastic anisotropy of the human Achilles tendon using shear wave dispersion analysis. *Phys Med Biol*, *59*(3), 505-523. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/3/505>
- C**appellini, I., Picciafuochi, F., Bartolucci, M., Matteini, S., Virgili, G., & Adembri, C. (2020, May 1). Evaluation of diaphragm thickening by diaphragm ultrasonography: a reproducibility and a repeatability study. *J Ultrasound*. <https://doi.org/10.1007/s40477-020-00462-x>
- Caruso, P., Albuquerque, A. L., Santana, P. V., Cardenas, L. Z., Ferreira, J. G., Prina, E., Trevizan, P. F., Pereira, M. C., Iamonti, V., Pletsch, R., Macchione, M. C., & Carvalho, C. R. (2015, Mar-Apr). Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *J Bras Pneumol*, *41*(2), 110-123. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132015000004474>
- Caruso, P., Friedrich, C., Denari, S. D., Ruiz, S. A., & Deheinzeln, D. (1999, Apr). The unidirectional valve is the best method to determine maximal inspiratory pressure during weaning. *Chest*, *115*(4), 1096-1101. <https://doi.org/10.1378/chest.115.4.1096>
- Castéra, L., Vergniol, J., Foucher, J., Le Bail, B., Chanteloup, E., Haaser, M., Darriet, M., Couzigou, P., & De Ledinghen, V. (2005, Feb). Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, *128*(2), 343-350. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.018>
- Catheline, S., Thomas, J.-L., Wu, F., & Fink, M. A. (1999). Diffraction field of a low frequency vibrator in soft tissues using transient elastography. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, *46*(4), 1013-1019.
- Cavanagh, P. R., & Komi, P. V. (1979, Nov). Electromechanical delay in human skeletal muscle under concentric and eccentric contractions. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, *42*(3), 159-163. <https://doi.org/10.1007/bf00431022>
- Chavhan, G. B., Babyn, P. S., Cohen, R. A., & Langer, J. C. (2010, Nov). Multimodality imaging of the pediatric diaphragm: anatomy and pathologic conditions. *Radiographics*, *30*(7), 1797-1817. <https://doi.org/10.1148/rg.307105046>

- Chen, R. C., Que, C. L., & Yan, S. (1998, Jul). Introduction to a new inspiratory threshold loading device. *Eur Respir J*, 12(1), 208-211. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12010208>
- Chen, S., Fatemi, M., & Greenleaf, J. F. (2004). Quantifying elasticity and viscosity from measurement of shear wave speed dispersion. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 115(6), 2781-2785.
- Chetta, A., Rehman, A. K., Moxham, J., Carr, D. H., & Polkey, M. I. (2005, Jan). Chest radiography cannot predict diaphragm function. *Respir Med*, 99(1), 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.04.016>
- Chihara, K., Kenyon, C. M., & Macklem, P. T. (1996, Jul). Human rib cage distortability. *J Appl Physiol* (1985), 81(1), 437-447. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.1.437>
- Chino, K., Kawakami, Y., & Takahashi, H. (2017, Jul). Tissue elasticity of in vivo skeletal muscles measured in the transverse and longitudinal planes using shear wave elastography. *Clin Physiol Funct Imaging*, 37(4), 394-399. <https://doi.org/10.1111/cpf.12315>
- Chino, K., Ohya, T., Katayama, K., & Suzuki, Y. (2018, Jun). Diaphragmatic shear modulus at various submaximal inspiratory mouth pressure levels. *Respir Physiol Neurobiol*, 252-253, 52-57. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2018.03.009>
- Cohen, W. (1969). Evaluation of the diaphragm by a subcostal B-scan technique. Proceeding of the First World Congress on Ultrasound Diagnostics in Medicine and SIDUO III. Vienna,
- Cohn, D., Benditt, J. O., Eveloff, S., & McCool, F. D. (1997, Jul). Diaphragm thickening during inspiration. *J Appl Physiol* (1985), 83(1), 291-296. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.83.1.291>
- Couade, M., Pernot, M., Prada, C., Messas, E., Emmerich, J., Bruneval, P., Criton, A., Fink, M., & Tanter, M. (2010, Oct). Quantitative assessment of arterial wall biomechanical properties using shear wave imaging. *Ultrasound Med Biol*, 36(10), 1662-1676. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.004>
- D**avis, J., Goldman, M., Loh, L., & Casson, M. (1976, Jan). Diaphragm function and alveolar hypoventilation. *Q J Med*, 45(177), 87-100.
- De Jonghe, B., Bastuji-Garin, S., Durand, M.-C., Malissin, I., Rodrigues, P., Cerf, C., Outin, H., & Sharshar, T. (2007). Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Critical care medicine*, 35(9).
- De Troyer, A., & Boriek, A. M. (2011, Jul). Mechanics of the respiratory muscles. *Compr Physiol*, 1(3), 1273-1300. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100009>
- De Troyer, A., & Estenne, M. (1981, Mar). Limitations of measurement of transdiaphragmatic pressure in detecting diaphragmatic weakness. *Thorax*, 36(3), 169-174. <https://doi.org/10.1136/thx.36.3.169>
- De Troyer, A., & Estenne, M. (1984, Sep). Coordination between rib cage muscles and diaphragm during quiet breathing in humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 57(3), 899-906. <https://doi.org/10.1152/jappl.1984.57.3.899>
- Deffieux, T., Gennisson, J. L., Larrat, B., Fink, M., & Tanter, M. (2012, Nov). The variance of quantitative estimates in shear wave imaging: theory and experiments. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 59(11), 2390-2410. <https://doi.org/10.1109/tuffc.2012.2472>

- Deffieux, T., Gennisson, J. L., Tanter, M., & Fink, M. (2008, Oct). Assessment of the mechanical properties of the musculoskeletal system using 2-D and 3-D very high frame rate ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, *55*(10), 2177-2190. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.917>
- Demoule, A., Jung, B., Prodanovic, H., Molinari, N., Chanques, G., Coirault, C., Matecki, S., Duguet, A., Similowski, T., & Jaber, S. (2013, Jul 15). Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact-a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*, *188*(2), 213-219. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1668OC>
- Demoule, A., Morelot-Panzini, C., Prodanovic, H., Cracco, C., Mayaux, J., Duguet, A., & Similowski, T. (2011, Dec). Identification of prolonged phrenic nerve conduction time in the ICU: magnetic versus electrical stimulation. *Intensive Care Med*, *37*(12), 1962-1968. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2374-2>
- Desilets, T., Sawan, M., & Bellemare, F. (2006). Wireless esophageal catheter dedicated to respiratory diseases diagnostic. 2006 IEEE International Symposium on Circuits and Systems,
- DiNino, E., Gartman, E. J., Sethi, J. M., & McCool, F. D. (2014, May). Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax*, *69*(5), 423-427. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204111>
- Doorduyn, J., Sinderby, C. A., Beck, J., van der Hoeven, J. G., & Heunks, L. M. (2015, Jul). Assisted Ventilation in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: Lung-distending Pressure and Patient-Ventilator Interaction. *Anesthesiology*, *123*(1), 181-190. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000000694>
- Doorduyn, J., Van Hees, H. W., Van Der Hoeven, J. G., & Heunks, L. M. (2013). Monitoring of the respiratory muscles in the critically ill. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *187*(1), 20-27.
- Dres, M., & Demoule, A. (2018, Mar 20). Diaphragm dysfunction during weaning from mechanical ventilation: an underestimated phenomenon with clinical implications. *Crit Care*, *22*(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1992-2>
- Dres, M., & Demoule, A. (2020, Feb). Monitoring diaphragm function in the ICU. *Curr Opin Crit Care*, *26*(1), 18-25. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000682>
- Dres, M., Dubé, B. P., Mayaux, J., Delemazure, J., Reuter, D., Brochard, L., Similowski, T., & Demoule, A. (2017, Jan 1). 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*, *195*(1), 57-66. <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0367OC>
- Dres, M., Goligher, E. C., Dubé, B. P., Morawiec, E., Dangers, L., Reuter, D., Mayaux, J., Similowski, T., & Demoule, A. (2018, Apr 23). Diaphragm function and weaning from mechanical ventilation: an ultrasound and phrenic nerve stimulation clinical study. *Ann Intensive Care*, *8*(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0401-y>
- Dres, M., Goligher, E. C., Heunks, L. M. A., & Brochard, L. J. (2017, Oct). Critical illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Med*, *43*(10), 1441-1452. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4928-4>
- Dubé, B. P., Dres, M., Mayaux, J., Demiri, S., Similowski, T., & Demoule, A. (2017, Sep). Ultrasound evaluation of diaphragm function in mechanically ventilated patients: comparison to phrenic

- stimulation and prognostic implications. *Thorax*, 72(9), 811-818. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209459>
- Dufresne, V., Knoop, C., Van Muylem, A., Malfroot, A., Lamotte, M., Opdekamp, C., Deboeck, G., Cassart, M., Stallenberg, B., Casimir, G., Duchateau, J., & Estenne, M. (2009, Jul 15). Effect of systemic inflammation on inspiratory and limb muscle strength and bulk in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 180(2), 153-158. <https://doi.org/10.1164/rccm.200802-2320C>
- Dussik, K. (1942). On the possibility of using ultrasound waves as a diagnostic aid. *Neurol Psychiat*, 174, 153-168.
- E**by, S. F., Song, P., Chen, S., Chen, Q., Greenleaf, J. F., & An, K. N. (2013, Sep 27). Validation of shear wave elastography in skeletal muscle. *J Biomech*, 46(14), 2381-2387. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2013.07.033>
- Engel, H. J., Needham, D. M., Morris, P. E., & Gropper, M. A. (2013). ICU early mobilization: from recommendation to implementation at three medical centers. *Critical care medicine*, 41(9), S69-S80.
- F**arris, D. J., Lichtwark, G. A., Brown, N. A., & Cresswell, A. G. (2016, Feb). The role of human ankle plantar flexor muscle-tendon interaction and architecture in maximal vertical jumping examined in vivo. *J Exp Biol*, 219(Pt 4), 528-534. <https://doi.org/10.1242/jeb.126854>
- Faysoil, A., Nguyen, L. S., Ognà, A., Stojkovic, T., Meng, P., Mompoin, D., Carlier, R., Prigent, H., Clair, B., Behin, A., Laforet, P., Bassez, G., Crenn, P., Orlikowski, D., Annane, D., Eymard, B., & Lofaso, F. (2019). Diaphragm sniff ultrasound: Normal values, relationship with sniff nasal pressure and accuracy for predicting respiratory involvement in patients with neuromuscular disorders. *PLoS One*, 14(4), e0214288. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214288>
- Ferrari, G., De Filippi, G., Elia, F., Panero, F., Volpicelli, G., & Aprà, F. (2014). Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit Ultrasound J*, 6(1), 8. <https://doi.org/10.1186/2036-7902-6-8>
- Fiz, J. A., Montserrat, J. M., Picado, C., Plaza, V., & Agustí-Vidal, A. (1989, May). How many manoeuvres should be done to measure maximal inspiratory mouth pressure in patients with chronic airflow obstruction? *Thorax*, 44(5), 419-421. <https://doi.org/10.1136/thx.44.5.419>
- Flatres, A., Aarab, Y., Nougaret, S., Garnier, F., Larcher, R., Amalric, M., Klouche, K., Etienne, P., Subra, G., Jaber, S., Molinari, N., Matecki, S., & Jung, B. (2020, Feb 3). Real-time shear wave ultrasound elastography: a new tool for the evaluation of diaphragm and limb muscle stiffness in critically ill patients. *Crit Care*, 24(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2745-6>
- Fossé, Q., & Dres, M. (2020). Dysfonction diaphragmatique en réanimation: physiopathologie, diagnostic et prise en charge. *Médecine Intensive Réanimation*.
- Fossé, Q., Poulard, T., Niérat, M. C., Virolle, S., Morawiec, E., Hogrel, J. Y., Similowski, T., Demoule, A., Gennisson, J. L., Bachasson, D., & Dres, M. (2020, Nov 27). Ultrasound shear wave elastography for assessing diaphragm function in mechanically ventilated patients: a breath-by-breath analysis. *Crit Care*, 24(1), 669. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03338-y>
- G**andevia, S. C., & McKenzie, D. K. (1986, Apr). Human diaphragmatic EMG: changes with lung volume and posture during supramaximal phrenic stimulation. *J Appl Physiol* (1985), 60(4), 1420-1428. <https://doi.org/10.1152/jappl.1986.60.4.1420>

- Gauthier, A. P., Verbanck, S., Estenne, M., Segebarth, C., Macklem, P. T., & Paiva, M. (1994, Feb). Three-dimensional reconstruction of the in vivo human diaphragm shape at different lung volumes. *J Appl Physiol (1985)*, *76*(2), 495-506. <https://doi.org/10.1152/jappl.1994.76.2.495>
- Geary, C. M., Welch, J. F., McDonald, M. R., Peters, C. M., Leahy, M. G., Reinhard, P. A., & Sheel, A. W. (2019, Sep). Diaphragm fatigue and inspiratory muscle metaboreflex in men and women matched for absolute diaphragmatic work during pressure-threshold loading. *J Physiol*, *597*(18), 4797-4808. <https://doi.org/10.1113/jp278380>
- Gennisson, J. L., Catheline, S., Chaffai, S., & Fink, M. (2003, Jul). Transient elastography in anisotropic medium: application to the measurement of slow and fast shear wave speeds in muscles. *J Acoust Soc Am*, *114*(1), 536-541. <https://doi.org/10.1121/1.1579008>
- Gennisson, J. L., Cornu, C., Catheline, S., Fink, M., & Portero, P. (2005, Jul). Human muscle hardness assessment during incremental isometric contraction using transient elastography. *J Biomech*, *38*(7), 1543-1550. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2004.07.013>
- Gennisson, J. L., Deffieux, T., Fink, M., & Tanter, M. (2013, May). Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging*, *94*(5), 487-495. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.01.022>
- Gennisson, J. L., Deffieux, T., Macé, E., Montaldo, G., Fink, M., & Tanter, M. (2010, May). Viscoelastic and anisotropic mechanical properties of in vivo muscle tissue assessed by supersonic shear imaging. *Ultrasound Med Biol*, *36*(5), 789-801. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.02.013>
- Gerlach, H. (1998). Tobin, MJ: Principles and Practice of Intensive Care Monitoring. *Intensive Care Medicine*, *24*(6), 647.
- Gierada, D. S., Curtin, J. J., Erickson, S. J., Prost, R. W., Strandt, J. A., & Goodman, L. R. (1995, Mar). Diaphragmatic motion: fast gradient-recalled-echo MR imaging in healthy subjects. *Radiology*, *194*(3), 879-884. <https://doi.org/10.1148/radiology.194.3.7862995>
- Gilbert, R., Auchincloss Jr, J. H., & Peppi, D. (1981). Relationship of rib cage and abdomen motion to diaphragm function during quiet breathing. *Chest*, *80*(5), 607-612.
- Goligher, E. C., Dres, M., Fan, E., Rubenfeld, G. D., Scales, D. C., Herridge, M. S., Vorona, S., Sklar, M. C., Rittayamai, N., Lanys, A., Murray, A., Brace, D., Urrea, C., Reid, W. D., Tomlinson, G., Slutsky, A. S., Kavanagh, B. P., Brochard, L. J., & Ferguson, N. D. (2018, Jan 15). Mechanical Ventilation-induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*, *197*(2), 204-213. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0536OC>
- Goligher, E. C., Dres, M., Patel, B. K., Sahetya, S. K., Beitler, J. R., Telias, I., Yoshida, T., Vaporidi, K., Grieco, D. L., Schepens, T., Grasselli, G., Spadaro, S., Dianti, J., Amato, M., Bellani, G., Demoule, A., Fan, E., Ferguson, N. D., Georgopoulos, D., Guérin, C., Khemani, R. G., Laghi, F., Mercat, A., Mojoli, F., Ottenheim, C. A. C., Jaber, S., Heunks, L., Mancebo, J., Mauri, T., Pesenti, A., & Brochard, L. (2020, Jun 9). Lung and Diaphragm-Protective Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0655CP>
- Goligher, E. C., Ferguson, N. D., & Brochard, L. J. (2016, Apr 30). Clinical challenges in mechanical ventilation. *Lancet*, *387*(10030), 1856-1866. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30176-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30176-3)
- Goligher, E. C., Laghi, F., Detsky, M. E., Farias, P., Murray, A., Brace, D., Brochard, L. J., Bolz, S. S., Rubenfeld, G. D., Kavanagh, B. P., & Ferguson, N. D. (2015, Apr). Measuring diaphragm thickness with

- ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med*, 41(4), 642-649. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3687-3>
- Goodwin, L. D., & Leech, N. L. (2006). Understanding correlation: Factors that affect the size of r. *The Journal of Experimental Education*, 74(3), 249-266.
- Gottesman, E., & McCool, F. D. (1997, May). Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*, 155(5), 1570-1574. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.5.9154859>
- Gronlund, C., Claesson, K., & Holtermann, A. (2013, Feb). Imaging two-dimensional mechanical waves of skeletal muscle contraction. *Ultrasound Med Biol*, 39(2), 360-369. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.005>
- Grosset, J. F., Piscione, J., Lambertz, D., & Pérot, C. (2009, Jan). Paired changes in electromechanical delay and musculo-tendinous stiffness after endurance or plyometric training. *Eur J Appl Physiol*, 105(1), 131-139. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0882-8>
- H**aakma, M. E., Smit, J. M., Heldeweg, M., Nooitgedacht, J. S., Atmowihardjo, L. N., Jonkman, A. H., de Vries, H. J., Lim, E. H., Steenvoorden, T., Lust, E., Girbes, A. R., Heunks, L. M., & Tuinman, P. R. (2021, Jun). Holistic Ultrasound to Predict Extubation Failure in Clinical Practice. *Respir Care*, 66(6), 994-1003. <https://doi.org/10.4187/respcare.08679>
- Haakma, M., Atmowihardjo, L., Heunks, L., Spoelstra-de Man, A., & Tuinman, P. (2018). Ultrasound imaging of the diaphragm: facts and future. A guide for the bedside clinician. *Neth J Crit Care*, 26, 58-63.
- Haakma, M., Tuinman, P. R., & Heunks, L. (2017, Mar). Ultrasound to assess diaphragmatic function in the critically ill—a critical perspective. *Ann Transl Med*, 5(5), 114. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.01.37>
- Hager, R., Poulard, T., Nordez, A., Dorel, S., & Guilhem, G. (2020, Jul 30). Influence of joint angle on muscle fascicle dynamics and rate of torque development during isometric explosive contractions. *J Appl Physiol (1985)*. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00143.2019>
- Haïat, G., Padilla, F., Peyrin, F., & Laugier, P. (2007, May). Variation of ultrasonic parameters with microstructure and material properties of trabecular bone: a 3D model simulation. *J Bone Miner Res*, 22(5), 665-674. <https://doi.org/10.1359/jbmr.070209>
- Hamnegaard, C. H., Wragg, S., Kyroussis, D., Mills, G., Bake, B., Green, M., & Moxham, J. (1995, Jun). Mouth pressure in response to magnetic stimulation of the phrenic nerves. *Thorax*, 50(6), 620-624. <https://doi.org/10.1136/thx.50.6.620>
- Hellyer, N. J., Andreas, N. M., Bernstetter, A. S., Cieslak, K. R., Donahue, G. F., Steiner, E. A., Hollman, J. H., & Boon, A. J. (2017, Jan). Comparison of Diaphragm Thickness Measurements Among Postures Via Ultrasound Imaging. *Pm r*, 9(1), 21-25. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2016.06.001>
- Hermans, G., & Van den Berghe, G. (2015). Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Critical care*, 19(1), 1-9.
- Hermans, G., Agten, A., Testelmans, D., Decramer, M., & Gayan-Ramirez, G. (2010). Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study. *Crit Care*, 14(4), R127. <https://doi.org/10.1186/cc9094>

- Hermans, G., Agten, A., Testelmans, D., Decramer, M., & Gayan-Ramirez, G. (2010). Research Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study.
- Hodges, P. W., & Gandevia, S. C. (2000, Aug). Pitfalls of intramuscular electromyographic recordings from the human costal diaphragm. *Clin Neurophysiol*, 111(8), 1420-1424. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00341-2](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00341-2)
- Hopkins, W. (2002). A new view of statistics: Effect magnitudes. *Retrieved February, 14, 2005.*
- Hopkins, W. G. (2000, Jul). Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med*, 30(1), 1-15. <https://doi.org/10.2165/00007256-200030010-00001>
- Hug, F. (2011, Feb). Can muscle coordination be precisely studied by surface electromyography? *J Electromyogr Kinesiol*, 21(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2010.08.009>
- Hug, F., Gallot, T., Catheline, S., & Nordez, A. (2011, Mar). Electromechanical delay in biceps brachii assessed by ultrafast ultrasonography. *Muscle Nerve*, 43(3), 441-443. <https://doi.org/10.1002/mus.21948>
- Hug, F., Tucker, K., Gennisson, J. L., Tanter, M., & Nordez, A. (2015, Jul). Elastography for Muscle Biomechanics: Toward the Estimation of Individual Muscle Force. *Exerc Sport Sci Rev*, 43(3), 125-133. <https://doi.org/10.1249/jes.0000000000000049>
- Hughes, J. T. (1988, Apr). The Edwin Smith Surgical Papyrus: an analysis of the first case reports of spinal cord injuries. *Paraplegia*, 26(2), 71-82. <https://doi.org/10.1038/sc.1988.15>
- J**aber, S., Jung, B., Matecki, S., & Petrof, B. J. (2011). Clinical review: Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction-human studies confirm animal model findings! *Critical care*, 15(1), 1-8.
- Jaber, S., Petrof, B. J., Jung, B., Chanques, G., Berthet, J. P., Rabuel, C., Bouyabrine, H., Courouble, P., Koechlin-Ramonatxo, C., Sebbane, M., Similowski, T., Scheuermann, V., Mebazaa, A., Capdevila, X., Mornet, D., Mercier, J., Lacampagne, A., Philips, A., & Matecki, S. (2011, Feb 1). Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med*, 183(3), 364-371. <https://doi.org/10.1164/rccm.201004-0670OC>
- Jansen, D., Jonkman, A. H., de Vries, H. J., Wennen, M., Elshof, J., Hoofs, M. A., van den Berg, M., de Man, A. M. E., Keijzer, C., Scheffer, G. J., van der Hoeven, J. G., Girbes, A. R. J., Tuinman, P. R., Marcus, J. T., Ottenheijm, C. A. C., & Heunks, L. (2021, Sep 2). Positive end-expiratory pressure affects geometry and function of the human diaphragm. *J Appl Physiol (1985)*. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00184.2021>
- Jeganathan, N., Kaplan, C. A., & Balk, R. A. (2015, Feb). Ventilator Liberation for High-Risk-for-Failure Patients: Improving Value of the Spontaneous Breathing Trial. *Respir Care*, 60(2), 290-296. <https://doi.org/10.4187/respcare.03111>
- Jonkman, A. H., Wennen, M., Sklar, M. C., de Korte, C., & Tuinman, P. R. (2020, Dec 15). Tissue Doppler Imaging of the Diaphragm: A Novel Approach but Too Early for Clinical Implementation? *Am J Respir Crit Care Med*, 202(12), 1741-1742. <https://doi.org/10.1164/rccm.202007-2958LE>

- Jubran, A., & Tobin, M. J. (1997a, Mar). Passive mechanics of lung and chest wall in patients who failed or succeeded in trials of weaning. *Am J Respir Crit Care Med*, 155(3), 916-921. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.3.9117026>
- Jubran, A., & Tobin, M. J. (1997b, Mar). Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 155(3), 906-915. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.3.9117025>
- Jung, B., Moury, P. H., Mahul, M., de Jong, A., Galia, F., Prades, A., Albaladejo, P., Chanques, G., Molinari, N., & Jaber, S. (2016, May). Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med*, 42(5), 853-861. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4125-2>
- Jung, B., Nougaret, S., Conseil, M., Coisel, Y., Futier, E., Chanques, G., Molinari, N., Lacampagne, A., Matecki, S., & Jaber, S. (2014, May). Sepsis is associated with a preferential diaphragmatic atrophy: a critically ill patient study using tridimensional computed tomography. *Anesthesiology*, 120(5), 1182-1191. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000000201>
- Kabitiz, H. J., Walker, D., Walterspacher, S., & Windisch, W. (2007, Jun 15). Controlled twitch mouth pressure reliably predicts twitch esophageal pressure. *Respir Physiol Neurobiol*, 156(3), 276-282. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2006.10.007>
- Kennedy, K. M., McLaughlin, R. A., Kennedy, B. F., Tien, A., Latham, B., Saunders, C. M., & Sampson, D. D. (2013, Dec). Needle optical coherence elastography for the measurement of microscale mechanical contrast deep within human breast tissues. *J Biomed Opt*, 18(12), 121510. <https://doi.org/10.1117/1.Jbo.18.12.121510>
- Kennouche, D., Luneau, E., Lapole, T., Morel, J., Millet, G. Y., & Gondin, J. (2021). Bedside voluntary and evoked forces evaluation in intensive care unit patients: a narrative review. *Critical Care*, 25(1), 1-12.
- Kijanka, P., Ambrozinski, L., & Urban, M. W. (2019, 2019/09/01/). Two Point Method For Robust Shear Wave Phase Velocity Dispersion Estimation of Viscoelastic Materials. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 45(9), 2540-2553. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.04.016>
- Kim, M. J., Druz, W. S., Danon, J., Machnach, W., & Sharp, J. T. (1976, Sep). Mechanics of the canine diaphragm. *J Appl Physiol*, 41(3), 369-382. <https://doi.org/10.1152/jappl.1976.41.3.369>
- Kim, S. H., Na, S., Choi, J. S., Na, S. H., Shin, S., & Koh, S. O. (2010, May 1). An evaluation of diaphragmatic movement by M-mode sonography as a predictor of pulmonary dysfunction after upper abdominal surgery. *Anesth Analg*, 110(5), 1349-1354. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181d5e4d8>
- Kim, W. Y., Suh, H. J., Hong, S. B., Koh, Y., & Lim, C. M. (2011, Dec). Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*, 39(12), 2627-2630. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182266408>
- Kiryu, S., Loring, S. H., Mori, Y., Rofsky, N. M., Hatabu, H., & Takahashi, M. (2006, Dec). Quantitative analysis of the velocity and synchronicity of diaphragmatic motion: dynamic MRI in different postures. *Magn Reson Imaging*, 24(10), 1325-1332. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2006.08.009>
- Knisely, A., Leal, S. M., & Singer, D. B. (1988). Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs. *The Journal of pediatrics*, 113(6), 1074-1077.

- Kolar, P., Sulc, J., Kyncl, M., Sanda, J., Neuwirth, J., Bokarius, A. V., Kriz, J., & Kobesova, A. (2010, Oct). Stabilizing function of the diaphragm: dynamic MRI and synchronized spirometric assessment. *J Appl Physiol (1985)*, *109*(4), 1064-1071. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01216.2009>
- Koo, T. K., & Hug, F. (2015, Sep 18). Factors that influence muscle shear modulus during passive stretch. *J Biomech*, *48*(12), 3539-3542. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.05.038>
- Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016, Jun). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*, *15*(2), 155-163. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
- Krouskop, T. A., Dougherty, D. R., & Vinson, F. S. (1987, Spring). A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue. *J Rehabil Res Dev*, *24*(2), 1-8.
- Krueger, C., & Tian, L. (2004, Oct). A comparison of the general linear mixed model and repeated measures ANOVA using a dataset with multiple missing data points. *Biol Res Nurs*, *6*(2), 151-157. <https://doi.org/10.1177/1099800404267682>
- Kuervers, E. J., Firminger, C. R., & Edwards, W. B. (2021, Aug). Effect of Knee Angle and Quadriceps Muscle Force on Shear-Wave Elastography Measurements at the Patellar Tendon. *Ultrasound Med Biol*, *47*(8), 2167-2175. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2021.03.031>
- Kutner, M. H., Nachtsheim, C. J., Neter, J., & Li, W. (2005). *Applied linear statistical models* (Vol. 5). McGraw-Hill Irwin New York.
- Lacourpaille, L., Gross, R., Hug, F., Guével, A., Péréon, Y., Magot, A., Hogrel, J. Y., & Nordez, A. (2017, Mar). Effects of Duchenne muscular dystrophy on muscle stiffness and response to electrically-induced muscle contraction: A 12-month follow-up. *Neuromuscul Disord*, *27*(3), 214-220. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.01.001>
- Lacourpaille, L., Hug, F., Bouillard, K., Hogrel, J. Y., & Nordez, A. (2012, Mar). Supersonic shear imaging provides a reliable measurement of resting muscle shear elastic modulus. *Physiol Meas*, *33*(3), N19-28. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/33/3/n19>
- Lacourpaille, L., Nordez, A., & Hug, F. (2013, Feb). Influence of stimulus intensity on electromechanical delay and its mechanisms. *J Electromyogr Kinesiol*, *23*(1), 51-55. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2012.06.010>
- Laghi, F. (2005, Jun). Assessment of respiratory output in mechanically ventilated patients. *Respir Care Clin N Am*, *11*(2), 173-199. <https://doi.org/10.1016/j.rcc.2005.02.008>
- Laghi, F. A., Jr., Saad, M., & Shaikh, H. (2021, Mar 15). Ultrasound and non-ultrasound imaging techniques in the assessment of diaphragmatic dysfunction. *BMC Pulm Med*, *21*(1), 85. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01441-6>
- Laghi, F., Harrison, M. J., & Tobin, M. J. (1996, May). Comparison of magnetic and electrical phrenic nerve stimulation in assessment of diaphragmatic contractility. *J Appl Physiol (1985)*, *80*(5), 1731-1742. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.1996.80.5.1731>
- Lapole, T., Tindel, J., Galy, R., & Nordez, A. (2015). Contracting biceps brachii elastic properties can be reliably characterized using supersonic shear imaging. *European journal of applied physiology*, *115*(3), 497-505.

- Laveneziana, P., Albuquerque, A., Aliverti, A., Babb, T., Barreiro, E., Dres, M., Dube, B. P., Fauroux, B., Gea, J., Guenette, J. A., Hudson, A. L., Kabitz, H. J., Laghi, F., Langer, D., Luo, Y. M., Neder, J. A., O'Donnell, D., Polkey, M. I., Rabinovich, R. A., Rossi, A., Series, F., Similowski, T., Spengler, C. M., Vogiatzis, I., & Verges, S. (2019, Jun). ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J*, *53*(6), 1801214. <https://doi.org/10.1183/13993003.01214-2018>
- Le Pimpec-Barthes, F., Hernigou, A., Mazzella, A., Legras, A., Rivera, C., Bouacida, I., Arame, A., Badia, A., Das Neves Pereira, J. C., Morelot-Panzini, C., Similowski, T., Riquet, M., Vilfaillot, A., & Mangiameli, G. (2019, Aug). Dynamic magnetic resonance imaging in unilateral diaphragm eventration: knowledge improvement before and after plication. *J Thorac Dis*, *11*(8), 3467-3475. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.07.79>
- Le Sant, G., Gross, R., Hug, F., & Nordez, A. (2019, Aug 27). Influence of low muscle activation levels on the ankle torque and muscle shear modulus during plantar flexor stretching. *J Biomech*, *93*, 111-117. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2019.06.018>
- Lee, G. D., Kim, H. C., Yoo, J. W., Lee, S. J., Cho, Y. J., Bae, K., & Lee, J. D. (2016, Jun). Computed tomography confirms a reduction in diaphragm thickness in mechanically ventilated patients. *J Crit Care*, *33*, 47-50. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.02.013>
- Leitman, M., Lysyansky, P., Sidenko, S., Shir, V., Peleg, E., Binenbaum, M., Kaluski, E., Krakover, R., & Vered, Z. (2004, Oct). Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*, *17*(10), 1021-1029. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.06.019>
- Lerolle, N., Guérot, E., Dimassi, S., Zegdi, R., Faisy, C., Fagon, J. Y., & Diehl, J. L. (2009, Feb). Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest*, *135*(2), 401-407. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1531>
- Levine, S., Nguyen, T., Taylor, N., Friscia, M. E., Budak, M. T., Rothenberg, P., Zhu, J., Sachdeva, R., Sonnad, S., Kaiser, L. R., Rubinstein, N. A., Powers, S. K., & Shrager, J. B. (2008, Mar 27). Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*, *358*(13), 1327-1335. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070447>
- Liu, L., Yin, C., Zhi, Y., Gao, X., & Xu, L. (2020, Feb). [Preliminary establishment of weaning prediction model]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, *32*(2), 171-176. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121430-20191015-00032>
- Lofaso, F., Nicot, F., Lejaille, M., Falaize, L., Louis, A., Clement, A., Raphael, J. C., Orlikowski, D., & Fauroux, B. (2006, May). Sniff nasal inspiratory pressure: what is the optimal number of sniffs? *Eur Respir J*, *27*(5), 980-982. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00121305>
- Loomba, R., Cui, J., Wolfson, T., Haufe, W., Hooker, J., Szeverenyi, N., Ang, B., Bhatt, A., Wang, K., Aryafar, H., Behling, C., Valasek, M. A., Lin, G. Y., Gamst, A., Brenner, D. A., Yin, M., Glaser, K. J., Ehman, R. L., & Sirlin, C. B. (2016, Jul). Novel 3D Magnetic Resonance Elastography for the Noninvasive Diagnosis of Advanced Fibrosis in NAFLD: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol*, *111*(7), 986-994. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.65>
- Loupas, T., Powers, J. T., & Gill, R. W. (1995). An axial velocity estimator for ultrasound blood flow imaging, based on a full evaluation of the Doppler equation by means of a two-dimensional autocorrelation approach. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, *42*(4), 672-688.

- Luo, Y. M., Lyall, R. A., Harris, M. L., Hawkins, P., Hart, N., Polkey, M. I., & Moxham, J. (2000, Jun). Effect of lung volume on the oesophageal diaphragm EMG assessed by magnetic phrenic nerve stimulation. *Eur Respir J*, *15*(6), 1033-1038. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.01510.x>
- Luo, Y. M., Lyall, R. A., Lou Harris, M., Rafferty, G. F., Polkey, M. I., & Moxham, J. (1999, Nov). Quantification of the esophageal diaphragm electromyogram with magnetic phrenic nerve stimulation. *Am J Respir Crit Care Med*, *160*(5 Pt 1), 1629-1634. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.5.9809068>
- M**acklem, P. T., Gross, D., Grassino, G. A., & Roussos, C. (1978, Feb). Partitioning of inspiratory pressure swings between diaphragm and intercostal/accessory muscles. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, *44*(2), 200-208. <https://doi.org/10.1152/jappl.1978.44.2.200>
- Mador, M. J., Khan, S., & Kufel, T. J. (2002, Feb). Bilateral anterolateral magnetic stimulation of the phrenic nerves can detect diaphragmatic fatigue. *Chest*, *121*(2), 452-458. <https://doi.org/10.1378/chest.121.2.452>
- Magnusson, S. P., Simonsen, E. B., Aagaard, P., Sørensen, H., & Kjaer, M. (1996, Nov 15). A mechanism for altered flexibility in human skeletal muscle. *J Physiol*, *497* (Pt 1)(Pt 1), 291-298. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021768>
- Man, W. D., Moxham, J., & Polkey, M. I. (2004, Nov). Magnetic stimulation for the measurement of respiratory and skeletal muscle function. *Eur Respir J*, *24*(5), 846-860. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00029004>
- Masuzaki, R., Kanda, T., Sasaki, R., Matsumoto, N., Ogawa, M., Matsuoka, S., Karp, S. J., & Moriyama, M. (2020, Jul 11). Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis: Current and Future Clinical and Molecular Perspectives. *Int J Mol Sci*, *21*(14). <https://doi.org/10.3390/ijms21144906>
- Matamis, D., Soilemezi, E., Tzagourias, M., Akoumianaki, E., Dimassi, S., Boroli, F., Richard, J. C., & Brochard, L. (2013, May). Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med*, *39*(5), 801-810. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2823-1>
- Mauri, T., Yoshida, T., Bellani, G., Goligher, E. C., Carreaux, G., Rittayamai, N., Mojoli, F., Chiumello, D., Piquilloud, L., Grasso, S., Jubran, A., Laghi, F., Magder, S., Pesenti, A., Loring, S., Gattinoni, L., Talmor, D., Blanch, L., Amato, M., Chen, L., Brochard, L., & Mancebo, J. (2016, Sep). Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives. *Intensive Care Med*, *42*(9), 1360-1373. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4400-x>
- Mayfield, D. L., Lichtwark, G. A., Cronin, N. J., Avela, J., & Cresswell, A. G. (2015, Oct 1). Doublet potentiation in the triceps surae is limited by series compliance and dynamic fascicle behavior. *J Appl Physiol (1985)*, *119*(7), 807-816. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00403.2015>
- McCool, F. D., & Tzelepis, G. E. (2012, Mar 8). Dysfunction of the diaphragm. *N Engl J Med*, *366*(10), 932-942. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1007236>
- McCool, F. D., Conomos, P., Benditt, J. O., Cohn, D., Sherman, C. B., & Hoppin, F. G., Jr. (1997, Apr). Maximal inspiratory pressures and dimensions of the diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*, *155*(4), 1329-1334. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.4.9105075>
- Mead, J., & Loring, S. H. (1982, Sep). Analysis of volume displacement and length changes of the diaphragm during breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, *53*(3), 750-755. <https://doi.org/10.1152/jappl.1982.53.3.750>

- Medrinal, C., Combret, Y., Hilfiker, R., Prieur, G., Aroichane, N., Gravier, F. E., Bonnevie, T., Contal, O., & Lamia, B. (2020, May 4). ICU outcomes can be predicted by non invasive muscle evaluation: a meta-analysis. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/13993003.02482-2019>
- Mesin, L. (2020, Jun). Crosstalk in surface electromyogram: literature review and some insights. *Phys Eng Sci Med*, 43(2), 481-492. <https://doi.org/10.1007/s13246-020-00868-1>
- Mier, A., Brophy, C., Moxham, J., & Green, M. (1989, Dec). Twitch pressures in the assessment of diaphragm weakness. *Thorax*, 44(12), 990-996. <https://doi.org/10.1136/thx.44.12.990>
- Mills, G. H., Kyroussis, D., Hamnegard, C. H., Polkey, M. I., Green, M., & Moxham, J. (1996, Oct). Bilateral magnetic stimulation of the phrenic nerves from an anterolateral approach. *Am J Respir Crit Care Med*, 154(4 Pt 1), 1099-1105. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.4.8887614>
- Mizuno, M. (1991, May). Human respiratory muscles: fibre morphology and capillary supply. *Eur Respir J*, 4(5), 587-601.
- Mojoli, F., Chiumello, D., Pozzi, M., Algieri, I., Bianzina, S., Luoni, S., Volta, C. A., Braschi, A., & Brochard, L. (2015, Aug). Esophageal pressure measurements under different conditions of intrathoracic pressure. An in vitro study of second generation balloon catheters. *Minerva Anesthesiol*, 81(8), 855-864. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25634481>
- Montaldo, G., Tanter, M., Bercoff, J., Benech, N., & Fink, M. (2009, Mar). Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 56(3), 489-506. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2009.1067>
- Moors, S., van Oostrum, N. H. M., Rabotti, C., Long, X., Westerhuis, M., Kemps, H. M. C., Oei, S. G., & van Laar, J. (2020, Aug). Speckle Tracking Echocardiography in Hypertensive Pregnancy Disorders: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Surv*, 75(8), 497-509. <https://doi.org/10.1097/ogx.0000000000000811>
- Multz, A. S., Aldrich, T. K., Prezant, D. J., Karpel, J. P., & Hendler, J. M. (1990, Sep). Maximal inspiratory pressure is not a reliable test of inspiratory muscle strength in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*, 142(3), 529-532. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/142.3.529>
- N**avalesi, P., & Costa, R. (2003, Feb). New modes of mechanical ventilation: proportional assist ventilation, neurally adjusted ventilatory assist, and fractal ventilation. *Curr Opin Crit Care*, 9(1), 51-58. <https://doi.org/10.1097/00075198-200302000-00010>
- Navalesi, P., & Longhini, F. (2015, Feb). Neurally adjusted ventilatory assist. *Curr Opin Crit Care*, 21(1), 58-64. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000167>
- Nelson, T. R., Fowlkes, J. B., Abramowicz, J. S., & Church, C. C. (2009, Feb). Ultrasound biosafety considerations for the practicing sonographer and sonologist. *J Ultrasound Med*, 28(2), 139-150. <https://doi.org/10.7863/jum.2009.28.2.139>
- Nightingale, K. (2011, Nov 1). Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging: a Review. *Curr Med Imaging Rev*, 7(4), 328-339. <https://doi.org/10.2174/157340511798038657>
- Nordez, A., Gallot, T., Catheline, S., Guével, A., Cornu, C., & Hug, F. (2009, Jun). Electromechanical delay revisited using very high frame rate ultrasound. *J Appl Physiol (1985)*, 106(6), 1970-1975. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00221.2009>

- O**phir, J., Céspedes, I., Ponnekanti, H., Yazdi, Y., & Li, X. (1991, Apr). Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*, 13(2), 111-134. <https://doi.org/10.1177/016173469101300201>
- Oppersma, E., Hatam, N., Doorduyn, J., van der Hoeven, J. G., Marx, G., Goetzenich, A., Fritsch, S., Heunks, L. M. A., & Bruells, C. S.** (2017, Nov 1). Functional assessment of the diaphragm by speckle tracking ultrasound during inspiratory loading. *J Appl Physiol (1985)*, 123(5), 1063-1070. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00095.2017>
- Orizio, C., Esposito, F., Paganotti, I., Marino, L., Rossi, B., & Veicsteinas, A.** (1997, Aug). Electrically-elicited surface mechanomyogram in myotonic dystrophy. *Ital J Neurol Sci*, 18(4), 185-190. <https://doi.org/10.1007/bf02080462>
- P**almeri, M. L., Wang, M. H., Dahl, J. J., Frinkley, K. D., & Nightingale, K. R. (2008, Apr). Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound Med Biol*, 34(4), 546-558. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.10.009>
- Pan, W., Zhou, J., Lin, Y., Zhang, Z., & Wang, Y.** (2021). Elasticity of the Achilles Tendon in Individuals With and Without Plantar Fasciitis: A Shear Wave Elastography Study. *Front Physiol*, 12, 686631. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.686631>
- Park, S., Aglyamov, S. R., & Emelianov, S. Y.** (2007, Nov). Elasticity imaging using conventional and high-frame rate ultrasound imaging: experimental study. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 54(11), 2246-2256. <https://doi.org/10.1109/tuffc.2007.529>
- Parker, K., Huang, S., Musulin, R., & Lerner, R.** (1990). Tissue response to mechanical vibrations for "sonoelasticity imaging". *Ultrasound in medicine & biology*, 16(3), 241-246.
- Pietton, R., David, M., Hisaund, A., Langlais, T., Skalli, W., Vialle, R., & Vergari, C.** (2021, Jan). Biomechanical Evaluation of Intercostal Muscles in Healthy Children and Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Preliminary Study. *Ultrasound Med Biol*, 47(1), 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.09.011>
- Piquilloud, L., Vignaux, L., Bialais, E., Roeseler, J., Sottiaux, T., Laterre, P. F., Jolliet, P., & Tassaux, D.** (2011, Feb). Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med*, 37(2), 263-271. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2052-9>
- Podnar, S.** (2013). Pneumothorax after needle electromyography of the diaphragm: a case report. *Neurological Sciences*, 34(7), 1243-1245.
- Podnar, S., & Doorduyn, J.** (2016, Jun). Safety of needle electromyography of the diaphragm: Anterior lung margins in quietly breathing healthy subjects. *Muscle Nerve*, 54(1), 54-57. <https://doi.org/10.1002/mus.24992>
- Polkey, M. I., Green, M., & Moxham, J.** (1995, Nov). Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax*, 50(11), 1131-1135. <https://doi.org/10.1136/thx.50.11.1131>
- Polkey, M. I., Lyall, R. A., Yang, K., Johnson, E., Leigh, P. N., & Moxham, J.** (2017). Respiratory muscle strength as a predictive biomarker for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(1), 86-95.
- Polla, B., D'antona, G., Bottinelli, R., & Reggiani, C.** (2004). Respiratory muscle fibres: specialisation and plasticity. *Thorax*, 59(9), 808-817.

- Poulard, T., Bachasson, D., Fossé, Q., Niérat, M.-C., Hogrel, J.-Y., Demoule, A., Gennisson, J.-L., & Dres, M. Poor Correlation between Diaphragm Thickening Fraction and Transdiaphragmatic Pressure in Mechanically Ventilated Patients and Healthy Subjects. *Anesthesiology*.
- Poulard, T., Dres, M., Niérat, M. C., Rivals, I., Hogrel, J. Y., Similowski, T., Gennisson, J. L., & Bachasson, D. (2020, Sep 30). Ultrafast ultrasound coupled with cervical magnetic stimulation for non-invasive and non-volitional assessment of diaphragm contractility. *J Physiol*. <https://doi.org/10.1113/jp280457>
- Poulard, T., Dres, M., Niérat, M. C., Rivals, I., Hogrel, J. Y., Similowski, T., Gennisson, J. L., & Bachasson, D. (2021, Apr). Reply to 'Letter to the editor: is maximal diaphragm tissue velocity suited for the assessment of diaphragm contractility?'. *J Physiol*, 599(8), 2343-2344. <https://doi.org/10.1113/jp281433>
- Poulard, T., Dres, M., Niérat, M.-C., Hogrel, J.-Y., Similowski, T., Bachasson, D., & Gennisson, J.-L. (2020). Ultrafast Ultrasound Plane Wave Imaging As a Novel non-Invasive Technique to Assess Diaphragm Contractility in Response to Phrenic Nerve Magnetic Stimulation. 2020 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS),
- Prigent, H., Orlikowski, D., Fermanian, C., Lejaille, M., Falaize, L., Louis, A., Fauroux, B., & Lofaso, F. (2008, Dec). Sniff and Muller manoeuvres to measure diaphragmatic muscle strength. *Respir Med*, 102(12), 1737-1743. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.07.004>
- R** Core Team. (2020). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. In R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2011, Aug). Screening questionnaire before TMS: an update. *Clin Neurophysiol*, 122(8), 1686. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.12.037>
- Rowland, L. P., & Shneider, N. A. (2001). Amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 344(22), 1688-1700.
- Royer, D., & Dieulesaint, E. (1999). *Elastic waves in solids I: Free and guided propagation*. Springer Science & Business Media.
- Royer, D., Gennisson, J. L., Deffieux, T., & Tanter, M. (2011, May). On the elasticity of transverse isotropic soft tissues (L). *J Acoust Soc Am*, 129(5), 2757-2760. <https://doi.org/10.1121/1.3559681>
- S** aadeh, P. B., Crisafulli, C. F., Sosner, J., & Wolf, E. (1993). Needle electromyography of the diaphragm: a new technique. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 16(1), 15-20.
- Sahn, S. A., & Lakshminarayan, S. (1973, Jun). Bedside criteria for discontinuation of mechanical ventilation. *Chest*, 63(6), 1002-1005. <https://doi.org/10.1378/chest.63.6.1002>
- Samanta, S., Singh, R. K., Baronía, A. K., Poddar, B., Azim, A., & Gurjar, M. (2017). Diaphragm thickening fraction to predict weaning-a prospective exploratory study. *J Intensive Care*, 5, 62. <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0258-4>
- Sanchez, J., Derenne, J. P., Debesse, B., Riquet, M., & Monod, H. (1982, Nov-Dec). Typology of the respiratory muscles in normal men and in patients with moderate chronic respiratory diseases. *Bull Eur Physiopathol Respir*, 18(6), 901-914.

- Sandrin, L., Catheline, S., Tanter, M., Hennequin, X., & Fink, M. (1999, Oct). Time-resolved pulsed elastography with ultrafast ultrasonic imaging. *Ultrason Imaging*, 21(4), 259-272. <https://doi.org/10.1177/016173469902100402>
- Sandrin, L., Fourquet, B., Hasquenoph, J. M., Yon, S., Fournier, C., Mal, F., Christidis, C., Ziol, M., Poulet, B., Kazemi, F., Beaugrand, M., & Palau, R. (2003, Dec). Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*, 29(12), 1705-1713. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001>
- Sandrin, L., Tanter, M., Catheline, S., & Fink, M. (2002, Apr). Shear modulus imaging with 2-D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 49(4), 426-435. <https://doi.org/10.1109/58.996560>
- Sarvazyan, A. P., Rudenko, O. V., Swanson, S. D., Fowlkes, J. B., & Emelianov, S. Y. (1998). Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound in medicine & biology*, 24(9), 1419-1435.
- Sarwal, A., Walker, F. O., & Cartwright, M. S. (2013, Mar). Neuromuscular ultrasound for evaluation of the diaphragm. *Muscle Nerve*, 47(3), 319-329. <https://doi.org/10.1002/mus.23671>
- Sasaki, K., Toyama, S., & Ishii, N. (2014, Jul 15). Length-force characteristics of in vivo human muscle reflected by supersonic shear imaging. *J Appl Physiol (1985)*, 117(2), 153-162. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01058.2013>
- Satomura, S. (1957). Ultrasonic Doppler method for the inspection of cardiac functions. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 29(11), 1181-1185.
- Schepens, T., & Goligher, E. C. (2019, Apr). Lung- and Diaphragm-protective Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome: Rationale and Challenges. *Anesthesiology*, 130(4), 620-633. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000002605>
- Schiaffino, S., & Reggiani, C. (2011, Oct). Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev*, 91(4), 1447-1531. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2010>
- Schmidt, M., Chiti, L., Hug, F., Demoule, A., & Similowski, T. (2011, Jun). Surface electromyogram of inspiratory muscles: a possible routine monitoring tool in the intensive care unit. *Br J Anaesth*, 106(6), 913-914. <https://doi.org/10.1093/bja/aer141>
- Shahgholi, L., Baria, M. R., Sorenson, E. J., Harper, C. J., Watson, J. C., Strommen, J. A., & Boon, A. J. (2014, May). Diaphragm depth in normal subjects. *Muscle Nerve*, 49(5), 666-668. <https://doi.org/10.1002/mus.23953>
- Shanely, R. A., Zergeroglu, M. A., Lennon, S. L., Sugiura, T., Yimlamai, T., Enns, D., Belcastro, A., & Powers, S. K. (2002). Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166(10), 1369-1374.
- Shinohara, M., Sabra, K., Gennisson, J. L., Fink, M., & Tanter, M. (2010, Sep). Real-time visualization of muscle stiffness distribution with ultrasound shear wave imaging during muscle contraction. *Muscle Nerve*, 42(3), 438-441. <https://doi.org/10.1002/mus.21723>

- Similowski, T., Fleury, B., Launois, S., Cathala, H. P., Bouche, P., & Derenne, J. P. (1989, Oct). Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. *J Appl Physiol (1985)*, 67(4), 1311-1318. <https://doi.org/10.1152/jappl.1989.67.4.1311>
- Similowski, T., Gauthier, A. P., Yan, S., Macklem, P. T., & Bellemare, F. (1993, Apr). Assessment of diaphragm function using mouth pressure twitches in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis*, 147(4), 850-856. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/147.4.850>
- Similowski, T., Mehiri, S., Duguet, A., Attali, V., Straus, C., & Derenne, J. P. (1997, Apr). Comparison of magnetic and electrical phrenic nerve stimulation in assessment of phrenic nerve conduction time. *J Appl Physiol (1985)*, 82(4), 1190-1199. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.82.4.1190>
- Sklar, M. C., Burns, K., Rittayamai, N., Lanys, A., Rauseo, M., Chen, L., Dres, M., Chen, G. Q., Goligher, E. C., Adhikari, N. K. J., Brochard, L., & Friedrich, J. O. (2017, Jun 1). Effort to Breathe with Various Spontaneous Breathing Trial Techniques. A Physiologic Meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 195(11), 1477-1485. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1338OC>
- Sklar, M. C., Madotto, F., Jonkman, A., Rauseo, M., Soliman, I., Damiani, L. F., Telias, I., Dubo, S., Chen, L., Rittayamai, N., Chen, G. Q., Goligher, E. C., Dres, M., Coudroy, R., Pham, T., Artigas, R. M., Friedrich, J. O., Sinderby, C., Heunks, L., & Brochard, L. (2021, Jan 11). Duration of diaphragmatic inactivity after endotracheal intubation of critically ill patients. *Crit Care*, 25(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03435-y>
- Soilemezi, E., Savvidou, S., Sotiriou, P., Smyrniotis, D., Tsagourias, M., & Matamis, D. (2020, Oct 1). Tissue Doppler Imaging of the Diaphragm in Healthy Subjects and Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 202(7), 1005-1012. <https://doi.org/10.1164/rccm.201912-2341OC>
- Spiesshoefer, J., Henke, C., Herkenrath, S. D., Randerath, W., Brix, T., Gorlich, D., Young, P., & Boentert, M. (2019). Noninvasive Prediction of Twitch Transdiaphragmatic Pressure: Insights from Spirometry, Diaphragm Ultrasound, and Phrenic Nerve Stimulation Studies. *Respiration*, 98(4), 301-311. <https://doi.org/10.1159/000501171>
- Spiesshoefer, J., Henke, C., Herkenrath, S., Brix, T., Randerath, W., Young, P., & Boentert, M. (2019, Aug). Transdiaphragmatic pressure and contractile properties of the diaphragm following magnetic stimulation. *Respir Physiol Neurobiol*, 266, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2019.04.011>
- Steier, J., Kaul, S., Seymour, J., Jolley, C., Rafferty, G., Man, W., Luo, Y. M., Roughton, M., Polkey, M. I., & Moxham, J. (2007, Nov). The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax*, 62(11), 975-980. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.072884>
- Summerhill, E. M., El-Sameed, Y. A., Glidden, T. J., & McCool, F. D. (2008, Mar). Monitoring recovery from diaphragm paralysis with ultrasound. *Chest*, 133(3), 737-743. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2200>
- Supinski, G. S., & Callahan, L. A. (2013, Jun 20). Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*, 17(3), R120. <https://doi.org/10.1186/cc12792>
- Supinski, G. S., Westgate, P., & Callahan, L. A. (2016, Mar 23). Correlation of maximal inspiratory pressure to transdiaphragmatic twitch pressure in intensive care unit patients. *Crit Care*, 20, 77. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1247-z>

- Suwatanapongched, T., Gierada, D. S., Slone, R. M., Pilgram, T. K., & Tuteur, P. G. (2003, Jun). Variation in diaphragm position and shape in adults with normal pulmonary function. *Chest*, *123*(6), 2019-2027. <https://doi.org/10.1378/chest.123.6.2019>
- T**akazakura, R., Takahashi, M., Nitta, N., & Murata, K. (2004, May). Diaphragmatic motion in the sitting and supine positions: Healthy subject study using a vertically open magnetic resonance system. *J Magn Reson Imaging*, *19*(5), 605-609. <https://doi.org/10.1002/jmri.20051>
- Tanter, M., & Fink, M. (2014, Jan). Ultrafast imaging in biomedical ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, *61*(1), 102-119. <https://doi.org/10.1109/tuffc.2014.6689779>
- Tanter, M., Touboul, D., Gennisson, J. L., Bercoff, J., & Fink, M. (2009, Dec). High-resolution quantitative imaging of cornea elasticity using supersonic shear imaging. *IEEE Trans Med Imaging*, *28*(12), 1881-1893. <https://doi.org/10.1109/tmi.2009.2021471>
- Teixeira, A., Demoule, A., Verin, E., Morelot-Panzini, C., Series, F., Straus, C., & Similowski, T. (2007, Nov 15). Superiority of nasal mask pressure over mouth pressure, as a surrogate of diaphragm twitch-related esophageal pressure, in healthy humans. *Respir Physiol Neurobiol*, *159*(2), 236-240. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2007.06.013>
- Terzi, N., Corne, F., Mouadil, A., Lofaso, F., & Normand, H. (2010). Mouth and nasal inspiratory pressure: learning effect and reproducibility in healthy adults. *Respiration*, *80*(5), 379-386. <https://doi.org/10.1159/000254378>
- Tobin, M. J., Laghi, F., & Jubran, A. (2012, Oct). Ventilatory failure, ventilator support, and ventilator weaning. *Compr Physiol*, *2*(4), 2871-2921. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110030>
- Trafimow, D. (2016). The attenuation of correlation coefficients: A statistical literacy issue. *Teaching Statistics*, *38*(1), 25-28.
- Truong, X. T. (1974, Feb). Viscoelastic wave propagation and rheologic properties of skeletal muscle. *Am J Physiol*, *226*(2), 256-264. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1974.226.2.256>
- Truwit, J. D., & Marini, J. J. (1992, Oct). Validation of a technique to assess maximal inspiratory pressure in poorly cooperative patients. *Chest*, *102*(4), 1216-1219. <https://doi.org/10.1378/chest.102.4.1216>
- Tuinman, P. R., Jonkman, A. H., Dres, M., Shi, Z. H., Goligher, E. C., Goffi, A., de Korte, C., Demoule, A., & Heunks, L. (2020, Apr). Respiratory muscle ultrasonography: methodology, basic and advanced principles and clinical applications in ICU and ED patients-a narrative review. *Intensive Care Med*, *46*(4), 594-605. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05892-8>
- U**eki, J., De Bruin, P. F., & Pride, N. B. (1995, Nov). In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax*, *50*(11), 1157-1161. <https://doi.org/10.1136/thx.50.11.1157>
- Umbrello, M., Formenti, P., Longhi, D., Galimberti, A., Piva, I., Pezzi, A., Mistracetti, G., Marini, J. J., & Iapichino, G. (2015, Apr 13). Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit Care*, *19*(1), 161. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0894-9>
- Umbrello, M., Formenti, P., Lusardi, A. C., Guanziroli, M., Caccioppola, A., Coppola, S., & Chiumello, D. (2020, May 5). Oesophageal pressure and respiratory muscle ultrasonographic measurements

- indicate inspiratory effort during pressure support ventilation. *Br J Anaesth*. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.02.026>
- V**an Leuteren, R. W., Hutten, G. J., de Waal, C. G., Dixon, P., van Kaam, A. H., & de Jongh, F. H. (2019, Oct). Processing transcutaneous electromyography measurements of respiratory muscles, a review of analysis techniques. *J Electromyogr Kinesiol*, 48, 176-186. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2019.07.014>
- van Oostrum, N. H. M., Derks, K., van der Woude, D. A. A., Clur, S. A., Oei, S. G., & van Laar, J. (2020, Nov). Two-dimensional Speckle tracking echocardiography in Fetal Growth Restriction: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 254, 87-94. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.08.052>
- Vaporidi, K., Soundoulounaki, S., Papadakis, E., Akoumianaki, E., Kondili, E., & Georgopoulos, D. (2021, Feb). Esophageal and transdiaphragmatic pressure swings as indices of inspiratory effort. *Respir Physiol Neurobiol*, 284, 103561. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103561>
- Vassilakopoulos, T., & Petrof, B. J. (2004). Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 169(3), 336-341.
- Vivier, E., Mekontso Dessap, A., Dimassi, S., Vargas, F., Lyazidi, A., Thille, A. W., & Brochard, L. (2012, May). Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med*, 38(5), 796-803. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2547-7>
- von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., & Vandenbroucke, J. P. (2007, Oct 20). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*, 370(9596), 1453-1457. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61602-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61602-x)
- W**ait, J. L., Nahormek, P. A., Yost, W. T., & Rochester, D. P. (1989, Oct). Diaphragmatic thickness-lung volume relationship in vivo. *J Appl Physiol (1985)*, 67(4), 1560-1568. <https://doi.org/10.1152/jappl.1989.67.4.1560>
- Walker, W. F., & Trahey, G. E. (1995). A fundamental limit on delay estimation using partially correlated speckle signals. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 42(2), 301-308. <https://doi.org/10.1109/58.365243>
- Wang, S., & Larin, K. V. (2015, Apr). Optical coherence elastography for tissue characterization: a review. *J Biophotonics*, 8(4), 279-302. <https://doi.org/10.1002/jbio.201400108>
- Ward, K., Seymour, J., Steier, J., Jolley, C. J., Polkey, M. I., Kalra, L., & Moxham, J. (2010, Dec). Acute ischaemic hemispheric stroke is associated with impairment of reflex in addition to voluntary cough. *Eur Respir J*, 36(6), 1383-1390. <https://doi.org/10.1183/09031936.00010510>
- Welch, J. F., Archiza, B., Guenette, J. A., West, C. R., & Sheel, A. W. (2018, Sep). Sex differences in diaphragmatic fatigue: the cardiovascular response to inspiratory resistance. *J Physiol*, 596(17), 4017-4032. <https://doi.org/10.1113/jp275794>
- Welvaart, W. N., Paul, M. A., Stienen, G. J., Van Hees, H. W., Loer, S. A., Bouwman, R., Niessen, H., Frances, S., Witt, C. C., & Granzier, H. (2011). Selective diaphragm muscle weakness after contractile inactivity during thoracic surgery. *Annals of surgery*, 254(6), 1044-1049.

- Wild, J. J., & Reid, J. M. (1952). Application of echo-ranging techniques to the determination of structure of biological tissues. *Science*, *115*(2983), 226-230.
- Windisch, W., Kabitz, H. J., & Sorichter, S. (2005, Jul). Influence of different trigger techniques on twitch mouth pressure during bilateral anterior magnetic phrenic nerve stimulation. *Chest*, *128*(1), 190-195. <https://doi.org/10.1378/chest.128.1.190>
- Wragg, S., Aquilina, R., Moran, J., Ridding, M., Hamnegard, C., Fearn, T., Green, M., & Moxham, J. (1994, Oct). Comparison of cervical magnetic stimulation and bilateral percutaneous electrical stimulation of the phrenic nerves in normal subjects. *Eur Respir J*, *7*(10), 1788-1792. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07101788>
- Xu, J. H., Wu, Z. Z., Tao, F. Y., Zhu, S. T., Chen, S. P., Cai, C., Liang, Z. H., Shi, B. B., Chen, B., & Xie, Y. P. (2021, Feb 21). Ultrasound Shear Wave Elastography for Evaluation of Diaphragm Stiffness in Patients with Stable COPD: A Pilot Trial. *J Ultrasound Med*. <https://doi.org/10.1002/jum.15655>
- Yan, S., Gauthier, A. P., Similowski, T., Macklem, P. T., & Bellemare, F. (1992, May). Evaluation of human diaphragm contractility using mouth pressure twitches. *Am Rev Respir Dis*, *145*(5), 1064-1069. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.5.1064>
- Ye, X., Xiao, H., Bai, W., Liang, Y., Chen, M., & Zhang, S. (2013, Aug). Two-dimensional strain ultrasound speckle tracking as a novel approach for the evaluation of right hemidiaphragmatic longitudinal deformation. *Exp Ther Med*, *6*(2), 368-372. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1133>
- Yoon, J. H., Lee, J. M., Woo, H. S., Yu, M. H., Joo, I., Lee, E. S., Sohn, J. Y., Lee, K. B., Han, J. K., & Choi, B. I. (2013, Mar-Apr). Staging of hepatic fibrosis: comparison of magnetic resonance elastography and shear wave elastography in the same individuals. *Korean J Radiol*, *14*(2), 202-212. <https://doi.org/10.3348/kjr.2013.14.2.202>
- Yoshida, R., Tomita, K., Kawamura, K., Nozaki, T., Setaka, Y., Monma, M., & Ohse, H. (2019, Apr). Measurement of intercostal muscle thickness with ultrasound imaging during maximal breathing. *J Phys Ther Sci*, *31*(4), 340-343. <https://doi.org/10.1589/jpts.31.340>

ANNEXES

PROCEEDING

IEEE INTERNATIONAL ULTRASONICS SYMPOSIUM

2019 - GLASGOW, ÉCOSSE

Ultrasound shear wave elastography for assessing diaphragm function within the intensive care unit

Thomas Poulard^{1,3}, Quentin Fosse², Jean-Yves Hogrel¹, Marie-Cécile Niérat², Thomas Similowski², Martin Dres², Damien Bachasson^{1*}, Jean-Luc Gennisson^{3*}

¹ *Neuromuscular Investigation Center, Institute of Myology, PARIS (France)*

² *Sorbonne Université, INSERM, UMR51158 Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique ; AP-HP, Groupe Hospitalier PitiéSalpêtrière Charles Foix, Service de Pneumologie, Médecine intensive et réanimation, Département R3S, PARIS (France)*

³ *IR4M, CNRS UMR 8081, Université Paris-Saclay, CEA Service Hospitalier Frédéric Joliot, ORSAY (France)*

Abstract—Availability of robust non-invasive tools for assessing diaphragm function is clinically relevant in a variety of clinical settings. Diaphragm shear modulus (SMdi) assessed by using ultrasound (US) shear wave elastography (SWE) can be used as a surrogate of transdiaphragmatic pressure (Pdi) that is considered as the most specific approach to assess diaphragm function. Here, we investigated the ability of SWE to reveal changes in transdiaphragmatic pressure for assessing diaphragm function within an ICU setup. SWE was performed in 22 mechanically ventilated patients within varying breathing conditions to induce changes in Pdi. Eight patients displayed a significant correlation between changes in Pdi (ΔPdi) and changes in SMdi ($\Delta SMdi$). An absence of correlation was associated with a significantly higher respiratory rate. These findings highlight the need to increase SWE sampling rate to improve the applicability of SWE for diaphragm monitoring.

Keywords—diaphragm, ultrafast ultrasound imaging, shear wave elastography, mechanical ventilation, intensive care unit, muscle

I. INTRODUCTION

The diaphragm being the main respiratory muscle, assessing its efficiency is of primary importance in various populations. Diaphragm dysfunction is highly prevalent in patients admitted in the intensive care unit (ICU) and is associated with prolonged ICU-stay, poorer prognosis and/or death [1]. Diaphragm function may be estimated by measuring transdiaphragmatic pressure (Pdi). Pdi measurement requires the insertion of nasogastric catheters through the nose or mouth of the patient and is computed as the difference between the gastric pressure (Pga) and the esophageal one (Pes). Since the diaphragm is the only muscle responsible for a concomitant decrease in Pes and an increase in Pga, Pdi is considered as the gold standard method to assess diaphragm force generation. In addition to invasiveness, Pdi is also an indirect measure of diaphragm contractility [2].

Ultrasound imaging of the diaphragm has been widely used to assess its function [3]. Diaphragm may easily be imaged via an intercostal approach during which diaphragm thickness and

thickening fraction can be measured, or via a subcostal approach to measure its excursion. The ease of use of diaphragm ultrasound has led to a vast body of research on this topic. However, equivocal relationships between Pdi and diaphragm thickening fraction have been reported [4], supporting the need to investigate innovative techniques to improve diaphragm function assessment. Our group has recently shown in healthy subjects that inspiratory changes in diaphragm shear modulus ($\Delta SMdi$) measured using ultrasound shear wave elastography (SWE) are strongly correlated to changes in Pdi (ΔPdi , [5]). The aim of the present study was to investigate the suitability of SWE to assess diaphragm function in mechanically ventilated patients within the ICU.

II. MATERIAL & METHODS

A. Patients

All patients or their legal representative gave written informed consent. This study conformed to the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee. Patients had to be 18 and over, receiving mechanical ventilation for more than 24 hours and able to perform a spontaneous breathing trial (SBT, *i.e.* breathing while receiving no ventilator support). Out of the twenty-five patients, three of them were not considered for analysis (two for an incomplete set of data, one because of complete diaphragm paralysis). Patients were studied in a semirecumbent position (around 40 degrees).

B. Ultrasound recording

An ultrafast ultrasound scanner (Aixplorer, Supersonic Imagine, France) driving with a linear transducer array (SI.10-2, Supersonic Imagine) was used to scan the right hemidiaphragm. The probe was placed on the anterior axillary line vertical to the chest wall, at the 8th-11th intercostal space. The ultrasound sequence was designed to optimize the pushing beam in the diaphragm. Briefly, ultrasounds were focused along one line to create radiation force that acted as a shear wave source.

Supported by the AFM "Association Française contre les Myopathies" jointly with "Fondation EDF".

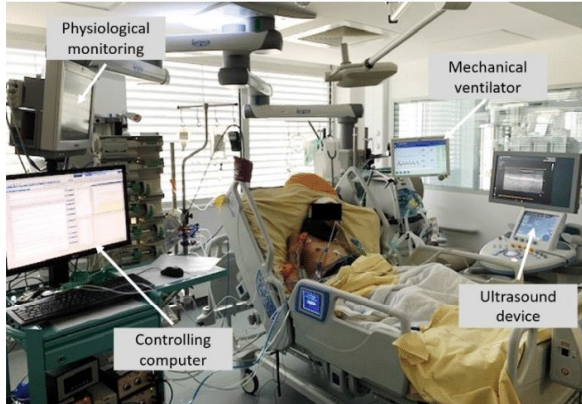


Fig. 1. Experimental setup. All acquisitions were performed in the patient's room. The ultrasound device was connected to a controlling computer, which was synchronizing and recording ultrasound images (SWE and Bmode) and physiological data.

Then the propagating shear wave was captured using an ultrafast imaging sequence ($3500 \text{ frames.s}^{-1}$) allowing its velocity measurement. By using a Matlab interface, B-Mode images and SWE maps were retrieved. The conventional SWE framerate of the device is set to 1 Hz. The SWE sequence was then modified to reach 2 Hz and sometime decreased to 1.6 Hz depending on diaphragm depth.

C. Physiological parameters

Various physiological parameters were recorded simultaneously with the ultrasound acquisitions. P_{ga} and P_{es} were measured using balloon catheters (NutriVentTM, Mirandola, Modena, Italy) inserted through the mouth or nose of the patient and connected to separated differential pressure transducers (model DP45-32, Validyne, Northridge, CA). P_{di} was computed as the difference between P_{ga} and P_{es} . Heart rate, breathing frequency, oxygen saturation and arterial blood pressure were continuously monitored using in-room monitoring systems. Flow was measured using a flow sensor (Hamilton Medical, Bonaduz, Switzerland) connected to a spirometer (ADInstruments, Bella Vista, Australia). All signals were analogue-to-digital converted at a sampling rate of 1 kHz using a PowerLab system (16/35, ADInstruments, Bella Vista, Australia).

All signals (*i.e.* ultrasound data and physiological parameters) were synchronized using a trigger output sent by the ultrasound scanner to the PowerLab when the ultrasound acquisition started. The experimental setup is presented in Fig. 1.

D. Breathing conditions

Variations in diaphragmatic work during breathing was induced by changing ventilator parameters. Thirty seconds acquisitions were performed at 3 and 9 minutes after the start of each condition. Afterward, a SBT was performed during which the patient was breathing without receiving help from the ventilator. Thirty seconds recordings were performed every five minutes with a maximal duration set at 30 minutes.

E. Data processing and statistical analysis

All data were analyzed offline using standardized MATLAB scripts. Regarding SWE maps, a region of interest (ROI) was defined in the diaphragm for every tested condition in which shear modulus values were averaged. A shape preserving interpolation was then applied to transform shear modulus values at 1 kHz, so that diaphragm shear modulus (SM_{di}) could be easily compared to P_{di} . ΔSM_{di} was computed as the difference between maximal SM_{di} minus minimal SM_{di} over the breathing cycle. ΔP_{di} was computed as the difference between maximal P_{di} minus minimal P_{di} over the breathing cycle.

Pearson's correlation (r), repeated measure correlation (R) [6] were performed to evaluate the relationship between ΔSM_{di} and ΔP_{di} . Differences between patients who failed and patients who succeeded the SBT were assessed through Student's t -test. All analysis were performed in the computing environment R (version 3.2.4, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria [7]). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

III. RESULTS

A. Typical recording of diaphragm SWE

Fig. 2. displays a typical imaging of the diaphragm using SWE. The diaphragm is classically identified by the two echogenic pleural and peritoneal membranes bounding the muscular layer.

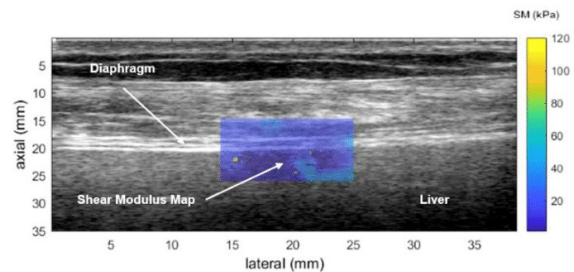


Fig. 2. Shear modulus (SM_{di}) map in kPa measured using shear wave elastography overlaid with standard B-Mode during intercostal scanning at the right zone of apposition.

B. Relationship between ΔSM_{di} and ΔP_{di}

Relationship between ΔSM_{di} and ΔP_{di} are presented for two patients. One of them displayed a significant correlation ($r = 0.88$, $p < 0.001$), while the other showed no correlation ($r = -0.05$, $p = 0.88$).

The patient that displayed significant ΔSM_{di} - ΔP_{di} correlation had a significantly lower respiratory rate compared to the patient with no significant ΔSM_{di} - ΔP_{di} correlation ($p < 0.02$).

IV. DISCUSSION AND PERSPECTIVES

This study investigated whether SWE could be reliably used to evaluate diaphragm contractility in critically ill patients. These preliminary findings are promising although the use of SWE for diaphragm assessment may not be generalized to all patients.

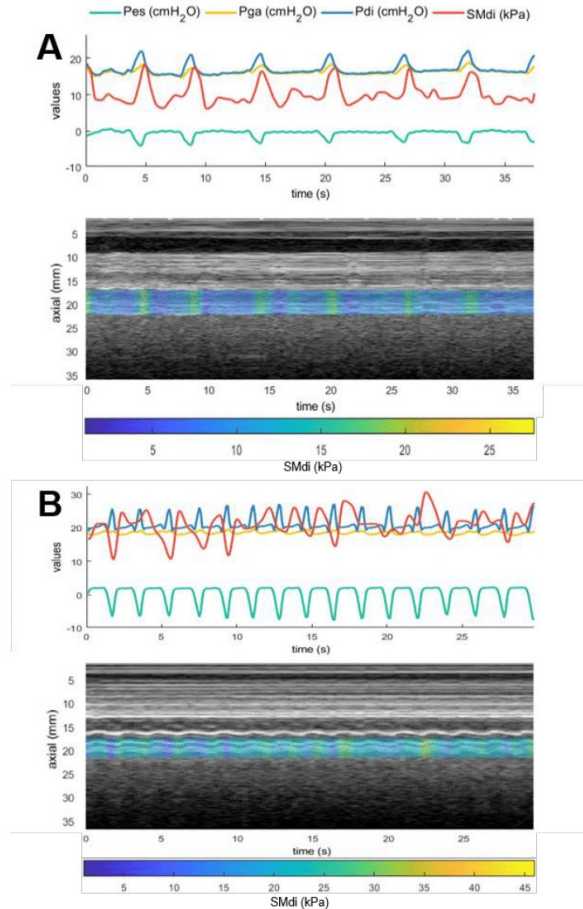


Fig. 3. Variations of diaphragm shear modulus ($SMdi$, red), esophageal (Pes , green), gastric (Pga , yellow) and transdiaphragmatic (Pdi , blue) pressures over time, for a patient with a very strong correlation between ΔPdi and $\Delta SMdi$ (A, $r = 0.88$) and a patient with a null correlation (B, $r = -0.05$). Time-Motion imaging overlaid with shear modulus maps are also displayed.

The fact that absence of $\Delta SMdi$ - ΔPdi correlation was associated with a higher respiratory rate suggest that low SWE sampling rate hampers the ability of SWE to monitor diaphragm activity. As stated above, shear modulus values were acquired at 1.6-2 Hz. Therefore, an increased respiratory rate results in a decreased number of shear modulus values per breathing cycle while the probability to oversee within-cycle maximal and minimal shear modulus increases. Consequently, the risk to underestimate $\Delta SMdi$ is growing with respiratory rate. Fig. 3

shows typical recording of physiological parameters and $SMdi$ over time in two patients with strong (Fig. 3A) and absent (Fig. 3B) $\Delta SMdi$ - ΔPdi correlation. One may clearly observe that an increased respiratory rate (Fig. 3B) negatively impacts SWE ability to monitor changes in $SMdi$. This supports that the low success rate of diaphragm SWE in patients is mainly related to technological limitations.

Conventional SWE sequences used in the present work involves four ultrasound pushing beams generated over multiple laterally-spaced spatial points for generating shear waves. To keep the sequence within the FDA guidance and to increase the framerate, a new sequence reducing the number of pushing lines to two was designed in order to obtain 4-Hz framerate. Then a multiple tracking location (MTL) algorithm allows the computation of shear wave velocity maps. A recent work reported that a two-point measurement of shear wave velocity can be reliably used to assess the mechanical properties of viscoelastic material [8]. This technique is very promising as a single (i.e. instead of four) ultrasound pushing beam would be sufficient to map a predefined area. This would lead to a four times higher sampling frequency than what is actually used while remaining within the limits of radiation exposure. However, its applicability to the skeletal muscle remains to be investigated.

These findings support that SWE is a promising non-invasive alternative for monitoring diaphragm function. However, the generalization of SWE for the diaphragm monitoring depends upon technological developments to overcome current limitation of commercially available SWE sequences.

REFERENCES

- [1] Dres, M., Goligher, E. C., Heunks, L. M., & Brochard, L. J. (2017). Critical illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Medicine*, 43(10), 1441-1452.
- [2] S. American Thoracic Society/European Respiratory, "ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing", *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 166, no. 4, pp. 518-624, Aug 15, 2002
- [3] Nason, L. K., Walker, C. M., McNeeley, M. F., Burivong, W., Fligner, C. L., & Godwin, J. D. (2012). Imaging of the diaphragm: anatomy and function. *Radiographics*, 32(2), E51-E70.
- [4] Goligher, E. C., Laghi, F., Detsky, M. E., Farias, P., Murray, A., Brace, D., ... & Ferguson, N. D. (2015). Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive care medicine*, 41(4), 642-649.
- [5] Bachasson, D., Dres, M., Niérat, M. C., Gennisson, J. L., Hogrel, J. Y., Doorduyn, J., & Similowski, T. (2019). Diaphragm shear modulus reflects transdiaphragmatic pressure during isovolumetric inspiratory efforts and ventilation against

inspiratory loading. *Journal of Applied Physiology*, 126(3), 699-707.

[6] Bakdash, J. Z., & Marusich, L. R. (2017). Repeated measures correlation. *Frontiers in psychology*, 8, 456.

[7] Team, R. C. (2014). A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing.

[8] Kijanka, P., Ambrozinski, L., & Urban, M. W. (2019). Two Point Method For Robust Shear Wave Phase Velocity Dispersion Estimation of Viscoelastic Materials. *Ultrasound in medicine & biology*.

PROCEEDING

IEEE INTERNATIONAL ULTRASONICS SYMPOSIUM

2019 - LAS VEGAS, ETATS-UNIS

Ultrafast Ultrasound Plane Wave Imaging As a Novel non-Invasive Technique to Assess Diaphragm Contractility in Response to Phrenic Nerve Magnetic Stimulation

Thomas Poulard^{1,2}, Martin Dres^{3,4}, Marie-Cécile Niérat³, Jean-Yves Hogrel², Thomas Similowski^{3,4}, Damien Bachasson^{2#}, Jean-Luc Gennisson^{1#}
equally contributing authors

¹ Laboratoire d'Imagerie Biomédicale Multimodale, BioMaps, Université Paris-Saclay, CEA, CNRS UMR 9011, Inserm UMR1281, SHFJ, 4 place du général Leclerc, 91401, Orsay, France

² Institute of Myology, Neuromuscular Investigation Center, Neuromuscular Physiology Laboratory, Paris, France

³ Sorbonne Université, INSERM, UMR1158 Neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique, Paris, France

⁴ AP-HP, Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de Pneumologie, Médecine intensive – Réanimation (Département "R3S"), F-75013, Paris, France

Abstract—Diaphragm monitoring relies on the measurement of transdiaphragmatic pressure (Pdi) during cervical magnetic stimulation (CMS). Specifically, twitch Pdi (Pdi_{tw}) is measured using esophageal and gastric probes. Such probes are invasive and require a high level of expertise, and non-invasive methods to assess diaphragm function are necessary. Here we test how maximal diaphragm tissue velocity (Vdi_{max}) is related to stimulation intensity and to Pdi_{tw} during CMS. Ultrafast ultrasound of the diaphragm was performed in 13 healthy subjects at various intensity levels. We show that Vdi_{max} is strongly related to stimulation intensity and to Pdi_{tw} in all participants. Within-day reliability for Vdi_{max} was strong and similar to that of Pdi_{tw} . Our findings opens prospect for the non-invasive monitoring of Pdi_{tw} in clinical populations. Indeed, the relative changes in Pdi_{tw} over time may be monitored by assessing the relative changes in Vdi_{max} .

Keywords—ultrafast ultrasound imaging, diaphragm, speckle tracking, cervical magnetic stimulation, contractility, skeletal muscle

I. INTRODUCTION

The diaphragm is the main respiratory muscle. Diaphragm pressure generation, namely the transdiaphragmatic pressure (Pdi), is defined as the difference between gastric (Pga) and esophageal (Pes) pressures. Specifically, twitch Pdi (Pdi_{tw}) elicited by cervical magnetic stimulation (CMS) is the reference method to assess diaphragm contractility. However, measuring Pes and Pga, and therefore Pdi, relies on the use of invasive probes and requires a high level of expertise [1]. In this context, ultrasound (US) imaging of the diaphragm emerged as a relevant tool to assess diaphragm contractility.

To this end, various imaging technique have been used to evaluate diaphragm function. Diaphragm thickening fraction

[2] and strain [3] have been shown to be related to the changes in Pdi during breathing. Recently, our team showed that changes in diaphragm stiffness, measured using US shear wave elastography (SWE), were related to the changes in Pdi, both in healthy subjects and mechanically ventilated patients [4,5]. Nonetheless, these imaging methods provide a relatively low frame rate (from 2 Hz for SWE to ~60 Hz for conventional US imaging). In turn, they cannot be used to image transient phenomena such as diaphragm behavior following CMS (~300 ms). Ultrafast US allows very high frame rate (up to 20000 frames.sec⁻¹) and may be used to image rapid contractions [6]. Ultrafast US enables the quantification of transient velocities of mechanical waves [7]. Previous work has reported that maximal tissue velocity within the *biceps brachii* increased linearly with stimulation intensity [8], but the potential link between tissue velocity and muscle force has not been reported.

The aims of this study were twofold: i) image the diaphragm during CMS at different intensity levels using ultrafast US and ii) investigated the relationship between indices derived from ultrafast US and Pdi_{tw} .

II. MATERIALS & METHODS

A. Subjects

Thirteen healthy participants (5 males and 8 females, median (Q1-Q3) – age = 24 (22-27) years, height = 171 (167-183) cm, BMI = 20.6 (19.7-22.6) kg.m⁻²) took part in this study. They were informed about the nature, aims and risks associated with the experiment before giving their written informed consent to participate. All participants were 18 and over with no history of neuromuscular and/or respiratory disorders, and no contraindications to CMS [9].

Supported by the "Association Française contre les Myopathies" (AFM) and the "Fondation EDF"

B. Ultrafast Ultrasound Imaging

A linear transducer (2-10 MHz, SL10-2) driven by an ultrafast ultrasound device (Aixplorer V12, Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France) was used to image the zone of apposition of the right hemidiaphragm. The probe was placed at the 8th-10th intercostal space and the site of the probe was skin-marked to ensure that the same region was imaged across all recordings. Since diaphragm response following CMS is very brief (~300 ms), a custom sequence was developed. A 9 angles (-7° to 7° with a 2° incremental steps) plane-wave sequence at 9 kHz was used, yielding a compounded frame rate of 1 kHz a 500 ms acquisition [10]. The diaphragm could be

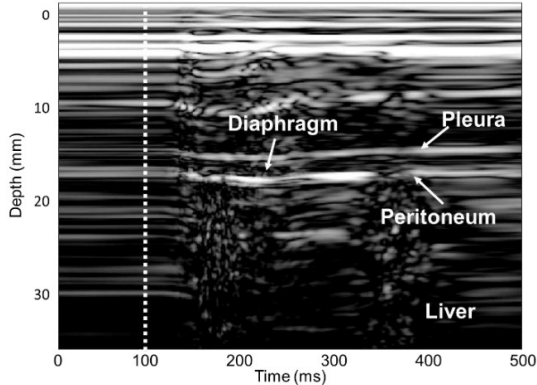


Fig. 1: Motion Mode (M-Mode) imaging of the diaphragm during cervical magnetic stimulation (CMS). CMS occurs at the 100 ms mark. The diaphragm is identified as a muscular layer surrounded by the *pleura* and *peritoneum* layers.

identified as a three layers structures superficial to the liver (Fig. 1).

C. Pressure Measurements

Pes and Pga were measured using 8 cm balloon catheters (Marquat Genie Biomedical, Boissy-Saint-Léger Cedex, France). Pdi was computed as the difference between Pga and Pes. Balloons were connected to differential pressures transducers (MLT0380/D, ADInstruments, Bella Vista, Australia). All signals were digitally recorded using a PowerLab system (16/35, ADInstruments, Bella Vista, Australia). Physiological and ultrasound data were synchronized using built-in triggers from the ultrasound scanner and PowerLab system.

D. Cervical Magnetic Stimulation

CMS of the phrenic nerves was performed using a 90 mm circular coil (1 Tesla maximum output) driven by a Magstim 200 stimulator (Magstim, Whitland, Dyfed, UK). The coil was placed on the spinous process of the seventh cervical vertebra. A series of stimulation at 100 % of stimulator intensity was performed to detect the optimal stimulation spot (i.e. the spot where Pdi_{tw} was maximal), the latter being skin-marked to ensure reproducible stimulation site throughout the protocol. Fig. 2 presents the experimental setup used for the experiment.

E. Experimental protocol

CMS was performed from 30 to 100 % of stimulator intensity, in a randomized order. Stimulations were delivered during an end-expiratory breath hold and lung volume at the onset of stimulation was checked to be consistent across trials. A minimum of three trials per intensity were completed, separated by ~1 min to avoid any effect of potentiation. Two to three validated trials were considered for further analysis.

F. Data analysis and statistics

Data were analyzed using standardized Matlab scripts (Mathworks, Natick, MA, USA). Pdi_{tw} was computed as the difference between maximal Pdi value and Pdi at the onset of CMS. Diaphragm tissue velocity was calculated after a radio-based speckle tracking has been performed. A one-dimensional cross-correlations on two consecutive frames was used to measure the relative displacement of a pixel between the two frames [11]. Diaphragm tissue velocity was computed as the first-time derivative of pixel displacement and its maximal value (Vdi_{max}) was confronted to Pdi_{tw}.

Because of non-normality, Friedman repeated measures ANOVA were used to evaluate the effect of stimulation intensity of Pdi_{tw} and Vdi_{max}. Tukey's *post-hoc* were performed if a significant main effect of intensity was found. Spearman (ρ) correlation coefficients were calculated to analyze within-individual relationships between the variables. Overall relationships were assessed using repeated measures correlations (R, [12]). Finally, absolute and relative within-day reliability of Pdi_{tw} and Vdi_{max} were assessed using standard error of measurement (SEM) and intraclass correlation coefficients (ICC), respectively.

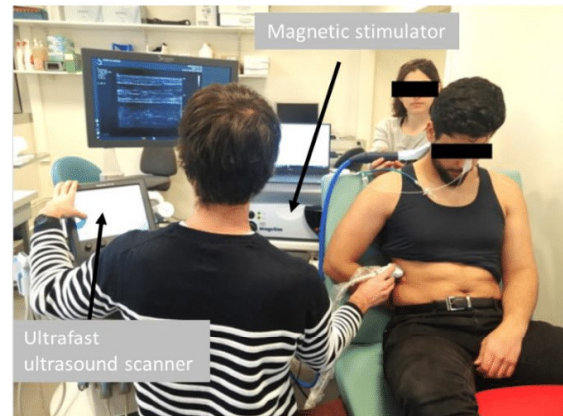


Fig. 2: Experimental setup. The subject is equipped with an esophageal and gastric balloon while being cervical magnetic stimulation is delivered on the optimal stimulation spot. An ultrafast ultrasound scanner (Aixplorer, Supersonic Imagine, France) is used to image the zone of apposition of the right hemidiaphragm.

III. RESULTS

A. Ultrafast Ultrasound Imaging of the Diaphragm

Fig. 1 displays a typical M-Mode image of the diaphragm during CMS. The diaphragm can be identified in-between the

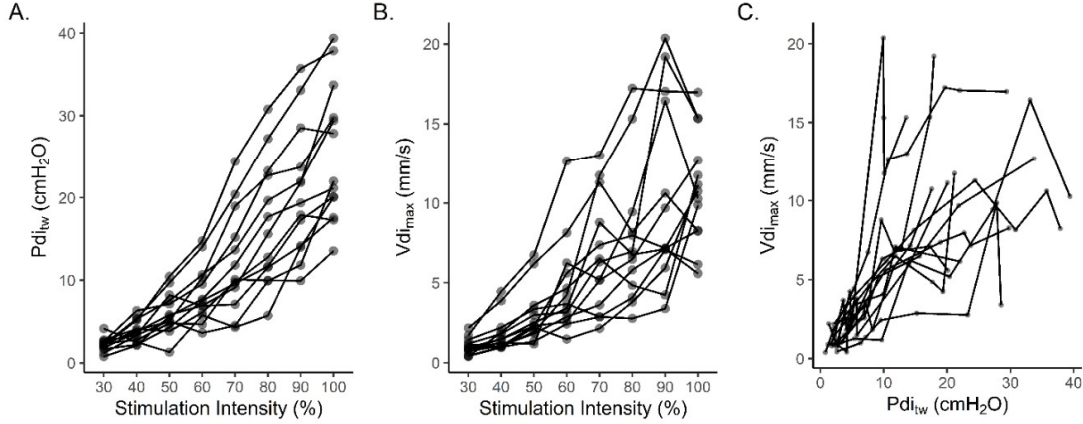


Fig. 3: Averaged data points for each participants regarding the relationships between stimulation intensity and twitch transdiaphragmatic pressure (Pdi_{tw}, A.), stimulation intensity and maximal diaphragm tissue velocity (Vdi_{max}, B.) and between Pdi_{tw} and Vdi_{max} (C.)

two hyper-echogenic layers surrounding the muscular layer.

A. Relationships between stimulation intensity, Pdi_{tw}, and Vdi_{max}

All participants presented with a significant relationship between stimulation intensity and Pdi_{tw} (ρ ranged from 0.83 to 1.00, all $p < 0.01$, $R = 0.91$, $p < 0.01$) and between stimulation intensity and Vdi_{max} (ρ ranged from 0.79 to 1.00, all $p < 0.05$, $R = 0.83$, $p < 0.01$). Pdi_{tw} was significantly related to Vdi_{max} in all participants (ρ ranged from 0.64 to 1.00, all $p < 0.05$, $R = 0.75$, $p < 0.01$). Individual relationships between all variables are presented in Fig. 3.

Within-day reliability of Pdi_{tw} and Vdi_{max} are presented in Table 1.

Table 1: Standard error of measurement (SEM) and intraclass correlation coefficient (ICC) are presented jointly with the 95 % confidence intervals for both twitch transdiaphragmatic pressure (Pdi_{tw}) and maximal diaphragm tissue velocity (Vdi_{max}).

Variable	SEM [95 % CI]	ICC [95 % CI]
Pdi _{tw} (cmH ₂ O)	1.55 [1.39 ; 1.75]	0.97 [0.96 ; 0.98]
Vdi _{max} (mm.s ⁻¹)	1.89 [1.70 ; 2.13]	0.86 [0.81 ; 0.90]

IV. DISCUSSION & PERSPECTIVES

This work aimed at imaging the diaphragm during CMS at various intensity level. Our results show that diaphragm ultrasound-derived metrics are sensitive to stimulation intensity in healthy subjects. We also assessed if such ultrasound indices were related to diaphragm response during CMS (i.e. Pdi_{tw}).

We demonstrated that a strong relationship exists between Vdi_{max} and Pdi_{tw} in all participants.

In line with previous work [7,8], we found that Vdi_{max} increased with stimulation intensity in all participants. However, this work is the first to address the relationship between tissue velocity and the pressure/force it produces. Here, we demonstrated that Vdi_{max} measured using ultrafast US was related to Pdi_{tw} in all participants. This finding opens promising perspectives for clinical populations. Indeed, the routine monitoring of diaphragm function requires the use of aforementioned invasive esophageal and gastric balloons. Thanks to the relationship between Vdi_{max} and Pdi_{tw}, Vdi_{max} could potentially become a tool to monitor diaphragm function. More specifically, the relative increase or decrease in Pdi_{tw} could be monitored via the relative increase or decrease in Vdi_{max}.

Future work should therefore focus on the use of ultrafast US in clinical populations. This technique may also be of interest in the detection of diaphragm dysfunction. Also, it may be noted that all measurements were performed by the same operator on a single day. Inter-operator as well as between-day reliability of Vdi_{max} remains to be investigated.

REFERENCES

- [1] Laveneziana, P., Albuquerque, A., Aliverti, A., Babb, T., Barreiro, E., Dres, M., ... & Hudson, A. L. (2019). ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *European Respiratory Journal*, 53(6).
- [2] Goligher, E. C., Laghi, F., Detsky, M. E., Farias, P., Murray, A., Brace, D., ... & Ferguson, N. D. (2015). Measuring diaphragm thickness with

- ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive care medicine*, 41(4), 642-649.
- [3] Oppersma, E., Hatam, N., Doorduyn, J., Van Der Hoeven, J. G., Marx, G., Goetzenich, A., ... & Bruells, C. S. (2017). Functional assessment of the diaphragm by speckle tracking ultrasound during inspiratory loading. *Journal of applied physiology*, 123(5), 1063-1070.
- [4] Bachasson, D., Dres, M., Nierat, M. C., Doorduyn, J., Gennisson, J. L., Hogrel, J. Y., & Similowski, T. (2018, October). Ultrafast Ultrasound Imaging Grants Alternate Methods for Assessing Diaphragm Function. In *2018 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)* (pp. 1-4). IEEE.
- [5] Poulard, T., Fosse, Q., Hogrel, J. Y., Niérat, M. C., Similowski, T., Dres, M., Bachasson, D., & Gennisson, J. L. (2019, October). Ultrasound shear wave elastography for assessing diaphragm function within the intensive care unit. In *2019 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)* (pp. 966-969). IEEE.
- [6] Hager (j'attends que ce soit publié pour avoir la vraie citation sans le "in press")
- [7] Deffieux, T., Gennisson, J. L., Tanter, M., & Fink, M. (2008). Assessment of the mechanical properties of the musculoskeletal system using 2-D and 3-D very high frame rate ultrasound. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 55(10), 2177-2190.
- [8] Grönlund, C., Claesson, K., & Holtermann, A. (2013). Imaging two-dimensional mechanical waves of skeletal muscle contraction. *Ultrasound in medicine & biology*, 39(2), 360-369.
- [9] Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2011). Screening questionnaire before TMS: an update.
- [10] Montaldo, G., Tanter, M., Bercoff, J., Bence, N., & Fink, M. (2009). Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 56(3), 489-506.
- [11] Loupas, T., Powers, J. T., & Gill, R. W. (1995). An axial velocity estimator for ultrasound blood flow imaging, based on a full evaluation of the Doppler equation by means of a two-dimensional autocorrelation approach. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 42(4), 672-688.
- [12] Bakdash, J. Z., & Marusich, L. R. (2017). Repeated measures correlation. *Frontiers in psychology*, 8, 456.

Réponse à la lettre à l'éditeur :

« La vitesse tissulaire maximale du diaphragme est-elle adéquate pour l'évaluation la contractilité du diaphragme ? »

RESPONSE TO THE LETTER TO THE EDITOR

Reply to 'Letter to the editor: is maximal diaphragm tissue velocity suited for the assessment of diaphragm contractility?'

We appreciate the opportunity given to respond to Dr Beltrami's Letter (Beltrami 2021) regarding our recent publication (Poulard *et al.* 2020) in *The Journal of Physiology*. Below, we have paraphrased the main criticisms, each followed by our response.

Dr Beltrami (2021) questioned the design of our study:

'Participants underwent a single trial, where a minimum of three stimulations were performed at every intensity, and two to three of these were used for subsequent analysis. In my opinion, this does not constitute an adequate setting to evaluate inter-session reliability'

One must note that inter-session reliability was not assessed in the current work. However, we assessed intra-session reliability of $P_{di,tw}$, $V_{di,max}$ and $TF_{di,tw}$ by comparing values obtained at any given stimulation intensity. As clearly mentioned in the Discussion: 'between-day reliability of $V_{di,max}$ remains to be investigated.' A different design will be chosen to investigate this question.

Dr Beltrami (2021) expresses concerns regarding the interpretation we made of standard error of measurements (SEM):

'The design notwithstanding, Poulard et al. (2020) misinterpreted the message given by their standard error of measurement (SEM) [...] the relative SEM for $V_{di,max}$ is 2.5 bigger than that of $P_{di,tw}$ [...] the ICC of both measures are also not comparable because that of $V_{di,max}$ (0.86, 95%; CI = 0.81–0.90) is clearly outside the boundaries of that for $P_{di,tw}$ (95%; CI = 0.96–0.98) [...] SEM [For $TF_{di,tw}$] was not 10%; but rather ~50%; if expressed in relative terms'

As previously discussed with Dr Beltrami in several email exchanges, the message we tried to convey was that SEM and ICC for $V_{di,max}$ appeared to be acceptable,

and importantly, much more reliable than $TF_{di,tw}$. It must also be noted that one must be careful when inferring SEM values expressed as a percentage from SEM and average values. To achieve this, analysis of log-transformed variables is required to estimate errors when the standard deviations expressed as percentages (coefficients of variation) apply more accurately to a full population given the between-individual variability (Hopkins, 2000). Moreover, one should not lose sight of the fact that these analyses involve all responses at all intensities and are probably less reliable than what can be expected when considering supramaximal stimulation only. ICC for $V_{di,max}$ was >0.85, which can be considered sufficiently high to be considered as a reproducible index (Koo & Li, 2016). Dr Beltrami's statement regarding the SEM of $TF_{di,tw}$ is also incorrect because percentage and percentage points were not confused. All SEM values were presented in the corresponding unit for each variable (i.e. cmH_2O for $P_{di,tw}$, $\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$ for $V_{di,max}$ and % for $TF_{di,tw}$). Although the ICC for $V_{di,max}$ was outside the 95% confidence interval of that for $P_{di,tw}$, the ICC was >0.85, which supports $V_{di,max}$ as a reproducible index when it comes to relative reliability (Koo & Li, 2016).

Dr Beltrami (2021) also writes the following:

' $P_{di,tw}$ values are typically only used from supramaximal stimulation, so although it is interesting that there was a correlation between the two variables when low stimulation intensities are considered, it is unclear from the data whether there is a relationship between $P_{di,tw}$ and $V_{di,max}$.'

In the current work, change in cervical magnetic stimulation intensity was used as an experimental paradigm for eliciting various levels of $P_{di,tw}$. Therefore, obtaining supramaximal $P_{di,tw}$ was not essential for our work. We used a broad range of cervical magnetic stimulation intensities to investigate the sensitivity of indices derived from ultrafast ultrasound imaging to changes in diaphragm contraction levels. Within our publication, Fig. 7A clearly illustrates the relationship between $P_{di,tw}$ and $V_{di,max}$. In the text, we clearly state that a significant relationship was found between

$P_{di,tw}$ and $V_{di,max}$ within all participants ($\rho = 0.64 - 1.00$, all $P < 0.05$), as well as at the group level, as assessed using repeated measures correlation coefficient [$R = 0.75$ (95% CI = 0.65–0.83), $P < 0.0001$].

Dr Beltrami (2021) also stated:

'We recalculated the data from Poulard et al. (2020), and found no relationship between $P_{di,tw}$ and $V_{di,max}$ ($R^2 = 0.01$, $F_{1,11} = 0.157$, $P = 0.699$)'

Dr Beltrami did not find the same results as we did because he did not perform the same analysis as us (although it remains unclear which exact analysis Dr Beltrami performed because we found a coefficient of determination of 0.39 when considering all data points sent to Dr Beltrami). In the publication, we did not calculate a coefficient of determination (R^2) but, instead, a repeated measure correlation coefficient (R) was calculated (Bakdash & Marusch, 2017). As mentioned in the 'Statistical analysis' section of our paper (Poulard *et al.* 2020), this technique 'considers the independence of repeated measures between individuals, so that potential confounding factors, such as between-participant variability, do not interfere.'




Dr Beltrami (2021) also raises some concerns about the fact that $V_{di,max}$ may be independent of $P_{di,tw}$ because several participants reached supramaximality for $P_{di,tw}$ and not for $V_{di,max}$, or vice versa. The key concept behind this part of the Discussion is that the recruitment of accessory inspiratory muscles may also contribute to $P_{di,tw}$, particularly at high stimulation intensities (Wragg *et al.* 1994; Laghi *et al.* 1996; Attali *et al.* 1997). In some participants, $V_{di,max}$ reached a plateau at ~90% of maximal stimulation intensity, whereas $P_{di,tw}$ increased up to 100%. Because we hypothesized $V_{di,max}$ to be highly specific of diaphragm contraction and, unlike $P_{di,tw}$, potentially unaffected by the recruitment of neck inspiratory muscles, we suggested that $V_{di,max}$ may be an interesting index to detect supramaximality of evoked diaphragm contraction.

Dr Beltrami (2021) concludes with the following statement:

'Although $V_{di,max}$ might prove itself better at identifying contractility'

weakness of the diaphragm, inferences in this direction cannot be made from the available data.'

We consider that Dr Beltrami's concerns regarding the potential power of $V_{di,max}$ for the detection of diaphragm dysfunction is beyond the scope of this paper for which we must recall the main objective: capturing a 300 ms lasting evoked contraction of the diaphragm using ultrafast ultrasound and investigating potential relationships between metrics derived from ultrafast ultrasound with the reference method (i.e. $P_{di,tw}$). Accordingly, we can only concur with this statement because it was never an objective of the current work to determine whether $V_{di,max}$ could identify diaphragm weakness as the participants recruited were all healthy and with normal respiratory function. For these reasons, we explicitly stated that 'Further studies will focus on this specific point [i.e. the ability of $V_{di,max}$ to determine diaphragm dysfunction], with the perspective that $V_{di,max}$ may be one parameter, among others, guiding clinicians through the assessment of diaphragm contractility.' (Poulard *et al* 2020) We are currently investigating the diagnostic power of our approach in patients with suspicion of diaphragm dysfunction. In time, we will be pleased to share our findings with the scientific community.

Thomas Poulard^{1,2} , Martin Dres^{3,4},
Marie-Cécile Niérat³, Isabelle Rivals⁵,
Jean-Yves Hogrel², Thomas Similowski^{3,4},
Jean-Luc Gennisson¹ 
and Damien Bachasson² 

¹Laboratoire d'Imagerie Biomédicale Multimodale, BioMaps, Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, UMR 9011, Inserm UMR1281, SHFJ, Orsay, France

²Laboratoire de Physiologie et Evaluation Neuromusculaire, Institut de Myologie, Paris, France

³Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique - UMRS 1158, Sorbonne Université, INSERM, Paris, France

⁴Service de Pneumologie, Médecine intensive, et Réanimation - R3S, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Sorbonne Université, Paris, France

⁵Equipe de Statistique Appliquée, ESPCI Paris, PSL Research University, Paris, France

Email: d.bachasson@institut-myologie.org
Edited by: Scott Powers & Ken O'Halloran

Linked articles: This is a reply to a Letter to the Editor by Beltrami. To read the Letter to the Editor, visit <https://doi.org/10.1113/JP281149>. These Letters refer to an article by Poulard *et al*. To read the article, visit <https://doi.org/10.1113/JP280457>.

Jean-Luc Gennisson and Damien Bachasson contributed equally to this work.

References

- Attali V, Mehiri S, Straus C, Salachas F, Arnulf I, Meininger V, Derenne JP & Similowski T (1997). Influence of neck muscles on mouth pressure response to cervical magnetic stimulation. *Am J Respir Crit Care Med* **156**, 509–514.
- Bakdash JZ & Marusich LR (2017). Repeated measures correlation. *Front Psychol* **8**, 456.
- Beltrami FG (2021). Is maximal diaphragm tissue velocity suited for assessment of diaphragm contractility? *J Physiol* **599**, 2341–2342.
- Hopkins WG (2000). Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med* **30**, 1–15.
- Koo TK & Li MY (2016). A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med* **15**, 155–163.
- Laghi F, Harrison MJ & Tobin MJ (1996). Comparison of magnetic and electrical phrenic nerve stimulation in assessment of diaphragmatic contractility. *J Appl Physiol* **80**, 1731–1742.
- Poulard T, Dres M, Niérat MC, Rivals I, Hogrel JY, Similowski T, Gennisson JL & Bachasson D (2020). Ultrafast ultrasound coupled with cervical magnetic stimulation for non-invasive and non-volitional assessment of diaphragm contractility. *J Physiol* **598**, 5627–5638.
- Wragg S, Aquilina R, Moran J, Ridding M, Hammegard C, Fearn T, Green M & Moxham J (1994). Comparison of cervical magnetic stimulation and bilateral percutaneous electrical stimulation of the phrenic nerves in normal subjects. *Eur Respir J* **7**, 1788–1792.

Additional information

Competing interests

No competing interests declared.

Author contributions

All persons designated as authors qualify for authorship, and all those who qualify for authorship are listed.

Funding

The PhD fellowship of TP is funded by the Fondation EDF that is supporting the RespiMyo project, which includes the current work. This study was also supported by the Association Française contre les Myopathies (AFM).

Keywords

cervical magnetic stimulation, contractility, diaphragm, phrenic nerves, skeletal muscle, ultrafast ultrasound imaging

Title : Assessing diaphragm function using multiparametric ultrasound imaging

Keywords : Ultrasound imaging, Diaphragm, Muscle, Physiology, Shear wave elastography, Ultrafast ultrasound imaging

Abstract : The diaphragm is the main muscle of respiration. During inspiration, its contraction generates an intra-thoracic depression, allowing gas exchanges between the lungs and the ambient air. The pressure generated by the contraction of the diaphragm, namely the transdiaphragmatic pressure, can be measured in humans with probes placed in the esophagus and stomach. However, the invasiveness of this approach and its complexity limit its application in clinical settings. Ultrasound imaging allows a non-invasive visualization of the behavior of the diaphragm during ventilation. However, the relationships between parameters derived from conventional ultrasound and those derived from reference methods for the evaluation of diaphragmatic function remain uncertain. Recent advances in ultrasound imaging, such as ultrafast ultrasound and shear wave elastography, allow for multiparametric ultrasound assessment of the diaphragm. The objective of this thesis work was to evaluate the ability of different ultrasound approaches to assess diaphragmatic function in a non-invasive manner.

In a first study, we demonstrated that the diaphragm thickening fraction, measured by conventional ultrasound, does not allow a specific assessment of diaphragmatic effort in both healthy and ventilated patients. The use of new ultrasound techniques was therefore necessary. Shear wave elastography is an ultrasound technique allowing the measurement

of tissue stiffness. In a second study, we reported that changes in diaphragm stiffness correlated with changes in transdiaphragmatic pressure in ventilated patients. This work also revealed that technological developments aiming at increasing the imaging rate of shear wave elastography were needed to generalize this technique to all patients. This issue was the subject of a third study, during which an ultrasound sequence was developed and characterized, allowing a significant increase in the imaging rate of shear wave elastography. In a fourth study, an ultrafast ultrasound imaging sequence was developed to capture diaphragm twitch contraction in response to a magnetic stimulation of the phrenic nerves. We demonstrated that diaphragm pressure production induced by magnetic stimulation was highly correlated with measured ultrasound indices, such as maximal tissue velocity. This latter approach would allow a non-voluntary and non-invasive assessment of diaphragmatic function.

This thesis work demonstrates the limitations of conventional ultrasound approaches and the potential of innovative ultrasound techniques for the evaluation of diaphragm function. The application of these techniques to populations with diaphragmatic dysfunction could facilitate diagnosis and improve follow-up of these patients.

Titre : Evaluation de la fonction du diaphragme par échographie multiparamétrique

Mots clés : Echographie, Diaphragme, Muscle, Physiologie, Elastographie par ondes de cisaillement, Echographie ultrarapide

Résumé : Le diaphragme est le muscle principal de la respiration. Pendant l'inspiration, sa contraction génère une dépression intrathoracique, permettant les échanges gazeux entre les poumons et l'air ambiant. La pression générée par la contraction du diaphragme, appelée pression transdiaphragmatique, peut être mesurée chez l'humain grâce à des sondes placées dans l'œsophage et dans l'estomac. Néanmoins, le caractère invasif de cette approche et sa complexité limitent son application en milieu clinique. L'échographie permet notamment de visualiser de manière non-invasive le comportement du diaphragme au cours de la ventilation. Cependant, les relations entre les paramètres dérivés de l'échographie conventionnelle et ceux dérivés des méthodes de références pour l'évaluation de la fonction diaphragmatique restent incertaines. Les avancées récentes en échographie, telle que l'échographie ultrarapide et l'élastographie par ondes de cisaillement permettent d'envisager une évaluation échographique multiparamétrique du diaphragme. L'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer la capacité de différentes approches échographiques à évaluer la fonction diaphragmatique de manière non-invasive.

Au cours d'une première étude, nous avons démontré que la fraction d'épaississement du diaphragme, mesurée par échographie conventionnelle, ne permet pas d'évaluer de manière spécifique l'effort diaphragmatique tant chez le sujet sain que chez le patient ventilé. Le recours à de nouvelles techniques d'échographie était donc nécessaire. L'élastographie par ondes de cisaillement permet de mesurer la raideur des tissus par échographie. Dans une deuxième

étude, nous avons rapporté que les changements de raideur du diaphragme étaient corrélés aux changements de pression transdiaphragmatique chez le patient ventilé. Ce travail a également révélé que des développements technologiques permettant d'augmenter la cadence d'imagerie de l'élastographie par ondes de cisaillement étaient nécessaires afin de généraliser cette technique à tous les patients. Cette problématique a fait l'objet d'une troisième étude, au cours de laquelle une séquence échographique a été développée et caractérisée, permettant d'augmenter de manière significative la cadence d'imagerie de l'élastographie par ondes de cisaillement. Dans une quatrième étude, une séquence d'imagerie échographique ultrarapide a été développée dans le but de capturer la secousse du diaphragme en réponse à une stimulation magnétique des nerfs phréniques. Nous avons démontré que la production de pression du diaphragme induite par la stimulation magnétique était fortement corrélée aux indices échographiques mesurés, tels que la vitesse tissulaire maximale. Cette dernière approche permettrait une évaluation non-volontaire et non-invasive de la fonction diaphragmatique.

Ce travail de thèse démontre les limites des approches conventionnelles en échographie et le potentiel de techniques innovantes d'échographie pour l'évaluation de la fonction du diaphragme. L'application de ces techniques à des populations présentant une dysfonction diaphragmatique pourrait faciliter le diagnostic et améliorer le suivi de ces patients.