

Η λειτουργικότητα των αναπνευστικών μυών στα νεογνά: Από τη φυσιολογία στην κλινική σημασία

Καπνίσης Δημήτριος¹, Δάσιος Θεόδωρος^{1,2}, Βερβενιώτη Αγγελική¹, Δημητρίου Γαβριήλ^{1,2}

¹ Παιδιατρική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα

² Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα

Αλληλογραφία: Καπνίσης Δημήτριος

Τηλ. 6984362980

E mail: kapn.dim@hotmail.com

Βραχύς τίτλος: Η λειτουργικότητα των αναπνευστικών μυών στα νεογνά

Περίληψη

Οι αναπνευστικοί μύες διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διασφάλιση της λειτουργίας της αναπνευστικής αντλίας και του αποτελεσματικού κυψελιδικού αερισμού. Στην νεογνική και στην πρώιμη βρεφική ηλικία, το διάφραγμα αποτελεί τον κύριο μυ της αναπνοής και αναλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος του αναπνευστικού έργου. Το διάφραγμα στα νεογνά είναι επιρρεπές σε δυσλειτουργία λόγω της χαμηλότερης μυϊκής μάζας, του πεπλατυσμένου σχήματος, του μειωμένου ποσοστού ανθεκτικών στην κόπωση μυϊκών ινών και των περιορισμένων ενεργειακών αποθεμάτων. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύνοψη των μεθόδων που εφαρμόζονται στην κλινική πράξη για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών στα νεογνά, εστιάζοντας στις τρέχουσες και πιθανές μελλοντικές κλινικές εφαρμογές.

Στην κλινική πράξη, χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι αξιολόγησης της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών όπως το ηλεκτρομυογράφημα, οι μέγιστες αναπνευστικές πιέσεις, η αξιολόγηση της θωρακοκοιλιακής ασυγχρονίας και άλλων σύνθετων δεικτών, όπως το προϊόν πίεσης - χρόνου και ο δείκτης πίεσης - χρόνου. Πρόσφατα, υπάρχει ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών με τη χρήση του υπερηχογραφήματος. Επίσης, ο υποβοηθούμενος αερισμός με συγχρονισμό από την ηλεκτρική διέγερση του διαφράγματος (neurally adjusted ventilatory assist -NAVA) είναι ένας νέος τρόπος αερισμού, όπου το επίπεδο της αναπνευστικής υποστήριξης καθορίζεται από την ηλεκτρική δραστηριότητα του διαφράγματος. Ο παρατεταμένος μηχανικός αερισμός, η υπερκαπνία και η υποξία, οι συγγενείς ανωμαλίες και οι

συστηματικές ή αναπνευστικές λοιμώξεις μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τη λειτουργικότητα των αναπνευστικών μυών στο νεογνό, ενώ η καφεΐνη έχει θετική επίδραση στη λειτουργικότητα των αναπνευστικών μυών.

Λέξεις κλειδιά: αναπνευστικοί μύες, νεογνά, διάφραγμα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το διάφραγμα, ένας λεπτός σκελετικός μυς με θολωτό σχήμα, είναι ο κύριος εισπνευστικός μυς. Όταν συσπάται δημιουργεί αρνητική ενδοθωρακική πίεση που διευκολύνει την είσοδο αέρα. Άλλοι επικουρικοί αναπνευστικοί μύες που συμβάλλουν στην εισπνοή είναι οι μεσοπλευριοί μύες, οι στερνοκλειδομαστοειδείς και οι σκαληνοί, οι οποίοι βοηθούν στην ανύψωση του θωρακικού κλωβού (1,2). Η δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών οδηγεί σε αυξημένο έργο αναπνοής και τελικά σε αναπνευστική ανεπάρκεια, καθιστώντας απαραίτητη τη μηχανική υποστήριξη. Σκοπός της ανασκόπησης είναι η περιγραφή των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών στα νεογνά, εστιάζοντας στις τρέχουσες και μελλοντικές πιθανές κλινικές εφαρμογές.

Το εμβρυϊκό διάφραγμα

Οι εμβρυϊκές αναπνευστικές κινήσεις είναι απαραίτητες για την ενδομήτρια ανάπτυξη των αναπνευστικών μυών. Στο έμβρυο, αναπνευστικές κινήσεις μπορούν να ανιχνευθούν από την 10η -12η εβδομάδα κύησης με μέση συχνότητα 60 ανά λεπτό (3). Μελέτες σε ζώα που ανέλυσαν τις ιδιότητες σύσπασης και κόπωσης του διαφράγματος ενδομήτρια, έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής, οι χρόνοι συστολής και χαλάρωσης των συσπάσεων μειώνονται και το εύρος των δυνάμεων που παράγονται από το διάφραγμα αυξάνεται ως απόκριση στη νευρική διέγερση (4). Αυτές οι αλλαγές επιτρέπουν λειτουργικά στο διάφραγμα να ρυθμίζει την κίνηση του ευένδοτου νεογνικού θώρακα (4). Κατά τη γέννηση, η σύσπαση του διαφράγματος δημιουργεί μια διακύμανση πίεσης στον οισοφάγο έως και $-70 \text{ cmH}_2\text{O}$ (5), και το νεογέννητο κλείνει τη γλωττίδα για να διατηρήσει μια θετική ενδοθωρακική πίεση και να διευκολύνει την κατανομή του αέρα στους πνεύμονες (6).

Ανατομικές και μηχανικές διαφορές της αναπνευστικής αντλίας των νεογνών

Αν και στους ενήλικες η ανύψωση των πλευρών κατά την εισπνοή αυξάνει τον ενδοθωρακικό όγκο, οι πλευρές των νεογνών είναι ήδη ανυψωμένες και έχουν οριζόντιο προσανατολισμό με αποτέλεσμα η ανύψωσή τους να έχει μικρή επίδραση στην αύξηση του ενδοθωρακικού όγκου (7). Επίσης, λόγω του εξαιρετικά ευένδοτου θωρακικού τοιχώματος των νεογνών (8), ο νεογνικός θώρακας είναι επιρρεπής σε παραμόρφωση, ειδικά όταν η δραστηριότητα των μεσοπλευρίων μυών αναστέλλεται κατά τη διάρκεια του ύπνου στη φάση REM (rapid eye movement) (9). Σε αντίθεση με το θολωτό διάφραγμα των ενηλίκων, το νεογνικό διάφραγμα είναι μορφολογικά πιο

επίπεδο και προσφύεται στο θωρακικό τοίχωμα σχηματίζοντας μεγαλύτερη γωνία, με αποτέλεσμα να έχει μικρότερη ζώνη παράθεσης (zone of apposition) και μειωμένο εύρος μετατόπισης (10). Δομικά, το νεογνικό διάφραγμα αποτελείται από λιγότερες ανθεκτικές στην κόπωση βραδείας συστολής ίνες (τύπου I), και εμφανίζει μειωμένη οξειδωτική ικανότητα (11). Το μειωμένο λειτουργικό ενεργειακό απόθεμα του νεογνικού διαφράγματος το καθιστά επιρρεπές στη μυϊκή κόπωση. Έτσι, όταν υπάρχει αυξημένο έργο αναπνοής, επιστρατεύονται οι επικουρικοί αναπνευστικοί μύες και το διάφραγμα παραμένει σε σύσπαση και μετά την εισπνευστική φάση, ενώ εκδηλώνεται και περιορισμός της ροής του αέρα μέσω του λάρυγγα (που κλινικά εκδηλώνεται ως «γογγυσμός»). Με αυτούς τους μηχανισμούς το νεογνό προσπαθεί να αποφύγει την αναπνευστική κόπωση (12). Η ενεργοποίηση του διαφράγματος μετά την εισπνοή βοηθάει στο να αποτραπεί η σύγκλιση των κυψελίδων, με σκοπό την αύξηση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC) και τη βελτίωση της ανταλλαγής αερίων (13). Ενώ στα τελειόμηνα νεογνά η εκπνοή είναι παθητικό φαινόμενο, στα πρόωρα νεογνά η εκπνοή γίνεται ενεργητικό φαινόμενο, κατά τη διάρκεια του οποίου ενεργοποιούνται οι κοιλιακοί μύες (14).

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ

Ακτινογραφία

Το επίπεδο του διαφράγματος μπορεί να αξιολογηθεί στις οπισθοπρόσθιες ακτινογραφίες, που λαμβάνονται κατά το τέλος της εισπνοής. Ανεύρεση ενός ημιδιαφράγματος σε ανυψωμένη θέση μπορεί να υποδηλώνει πάρεση του ημιδιαφράγματος (15). Σε ένα σύνολο 30 ενήλικων ασθενών, οι οποίοι παραπέμφθηκαν για εκτίμηση της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών, αν και μόνο πέντε αναδείχθηκαν με παθολογική ακτινογραφία, όλοι οι ασθενείς βρέθηκαν να έχουν παθολογική μέγιστη δια-διαφραγματική πίεση (16). Αυτή η εξέταση, επομένως, μπορεί να είναι αναξιόπιστη για τη διάγνωση της αδυναμίας ή της παράλυσης του διαφράγματος.

Ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) του διαφράγματος

Η ηλεκτρική δραστηριότητα του διαφράγματος μπορεί να καταγραφεί χρησιμοποιώντας ηλεκτρόδια τόσο στην επιφάνεια του θωρακικού τοιχώματος, όσο και ηλεκτρόδια που προσεγγίζουν το διάφραγμα δια της διοισοφάγειας οδού (17). Το ΗΜΓ του διαφράγματος αποτελεί την πρώτη μέθοδο που εφαρμόστηκε στα νεογνά για την αξιολόγηση της φυσιολογίας του

διαφράγματος (18). Στις πρώτες μελέτες αναφέρεται ότι το ΗΜΓ του διαφράγματος με επιφανειακά ηλεκτρόδια κατά την κόπωση χαρακτηρίζεται από πτώση στις υψηλές συχνότητες (160-640 Hz) και αύξηση στις χαμηλές συχνότητες (10-40Hz) και επομένως η μετατόπιση προς τις χαμηλές συχνότητες υποδηλώνει κόπωση (19). Σε περιπτώσεις διαφραγματικής κόπωσης, οι μεσοπλεύριοι μύες δρουν συνεργιστικά για να σταθεροποιήσουν τον νεογνικό θώρακα (20). Ο ύπνος στη φάση REM σχετίζεται με απώλεια του μυϊκού τόνου των μεσοπλεύριων μυών στα νεογνά (9, 21). Μελετώντας τις ηλεκτρομυογραφικές αποκρίσεις των μυών των ανώτερων αεραγωγών και του διαφράγματος όταν εφαρμόζεται μια εισπνευστική αντίσταση, προέκυψε πως το διάφραγμα αυξάνει την ηλεκτρική του δραστηριότητα ως απόκριση στον προκαλούμενο περιορισμό της ροής (22), ενώ μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι κατά τη διάρκεια της αποφρακτικής άπνοιας, τα πρόωρα νεογνά ανταποκρίνονται αυξάνοντας την ηλεκτρική δραστηριότητα του διαφράγματος και μειώνοντας την δραστηριότητα των μυών των ανώτερων αεραγωγών (23). Η τεχνική μπορεί να παρέχει ημιοσοτικές πληροφορίες για τη λειτουργία του διαφραγματικού μυ και επιτρέπει την αξιολόγηση του λανθάνοντος χρόνου αγωγής (latency) του φρενικού νεύρου. Η τεχνική αυτή δεν παρέχει πληροφορίες για την ισχύ του διαφράγματος, στοιχείο που περιορίζει τις δυναμικές της εφαρμογές.

Μη-σταθμισμένη αναπνευστική επαγωγική πληθυσμογραφία- Θωρακοκοιλιακή ασυγχρονία (TAA)

Η μη-σταθμισμένη αναπνευστική επαγωγική πληθυσμογραφία, έχει χρησιμοποιηθεί για να αξιολογήσει το πρότυπο κίνησης που ακολουθούν ο θώρακας και η κοιλία και επομένως να δώσει στοιχεία που αφορούν στη διαφραγματική λειτουργία. Τα μη-σταθμισμένα σήματα από τον θωρακικό κλωβό και την κοιλία χρησιμοποιούνται για να παρέχουν ένα μέτρο του συγχρονισμού και του εύρους της κίνησης. Η κίνηση του κλωβού μπορεί να ληφθεί ως δείκτης της λειτουργίας των μεσοπλεύριων μυών, ενώ η κοιλιακή κίνηση μπορεί να ληφθεί ως δείκτης της διαφραγματικής κίνησης. Με τη γραφική απεικόνιση αυτών των σημάτων, μπορεί να υπολογιστεί ο βαθμός της θωρακοκοιλιακής ασυγχρονίας (TAA). Η ασυγχρονία αυτή μπορεί να ποσοτικοποιηθεί από τη διαφορά φάσης μεταξύ της κίνησης του θώρακα και της κοιλιάς, όταν οι σχετικές μετατοπίσεις απεικονίζονται συγχρονισμένα συναρτήσει του χρόνου (Εικ. 1) (24). Η TAA και η αντίστοιχη διαφορά φάσης δεν αποτελούν αυστηρά δείκτες της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση του έργου της αναπνοής (25). Τα νεογνά με βρογχοπνευμονική δυσπλασία (BPD) παρουσιάζουν έντονη TAA (26), ενώ το ρινικό CPAP μειώνει την TAA (27). Σε σύγκριση με υγιή βρέφη, τα παιδιά που διαγνώστηκαν με σοβαρή BPD παρουσίασαν ένα διαφορετικό πρότυπο TAA στη νηπιακή ηλικία με αυξημένη δραστηριότητα των εκπνευστικών μυών (28). Επίσης, τα νεογνά σε μηχανικό αερισμό ή τα βρέφη με αναπνευστική δυσχέρεια χρησιμοποιούν έντονα τους κοιλιακούς μύες κατά την εκπνοή (14). Ο βαθμός της TAA και η αντίστοιχη διαφορά φάσης στα υγιή

νεογνά έχει παρατηρηθεί ότι είναι μειωμένα αμέσως μετά τον θηλασμό συγκριτικά με πριν τον θηλασμό (29).

Υπερηχογράφημα διαφράγματος

Το υπερηχογράφημα του διαφράγματος παρά την κλίση αποτελεί ανερχόμενη μέθοδο αξιολόγησης της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών στην εντατική θεραπεία νεογνών (30). Το υπερηχογράφημα του διαφράγματος μπορεί να μετρήσει το πάχος του διαφράγματος στη ζώνη παράθεσης, να αξιολογήσει την κινητική του διαφράγματος και να καταγράψει την μετατόπιση των τμημάτων του διαφράγματος και την ταχύτητα κίνησής τους (31-33), βάσει καθιερωμένων φυσιολογικών τιμών για τα νεογνά (32). Ενώ η διαφραγματική κίνηση στα υγιή νεογνά συμβαίνει κυρίως στο οπίσθιο τμήμα, αυτή η κίνηση διαφοροποιείται σε νεογνά που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό. Σε μια μελέτη, το διάμεσο πάχος του διαφράγματος ήταν μεγαλύτερο σε 33 τελειόμηνα σε σύγκριση με 33 πρόωρα νεογνά, όπως αναμενόταν από την αύξηση της μυϊκής μάζας των σκελετικών μυών με την αύξηση της ωριμότητας (34).

ΠΟΣΟΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ

Μέγιστες στατικές εισπνευστικές και εκπνευστικές πιέσεις

Στα νεογνά, οι μέγιστες στατικές εισπνευστικές (P_{Imax}) και εκπνευστικές (P_{Emax}) πιέσεις καταγράφονται αντίστοιχα ως οι πιο αρνητικές και πιο θετικές πιέσεις που παράγονται κατά τη διάρκεια αυθόρμητου κλάματος ενάντια σε έναν αποκλεισμένο αεραγωγό και μπορούν να μετρηθούν στο επίπεδο του στόματος (5). Θεωρείται ότι, εφόσον το κύκλωμα είναι κλειστό και δεν παρατηρείται ροή αέρα ενόσω διαρκεί ο αποκλεισμός, η πίεση στο επίπεδο των κυψελίδων ισούται με την πίεση που μετράται στο στόμα. Επίσης, δεδομένου ότι δεν υπάρχει καμία σημαντική μεταβολή στον όγκο των πνευμόνων κατά τη διάρκεια της προσπάθειας, υποτίθεται ότι η μεταβολή της κυψελιδικής πίεσης είναι ίση με τη μεταβολή της πλευρικής πίεσης (35). Το κλάμα αντιπροσωπεύει μια μέγιστη προσπάθεια (36) και η P_{Imax} και η P_{Emax} μετρώνται ξεκινώντας από έναν όγκο που προσεγγίζει αντίστοιχα τον υπολειπόμενο όγκο και τη συνολική πνευμονική χωρητικότητα (25,37). Σε μία μελέτη σε πρόωρα σε σχέση με τελειόμηνα νεογνά, οι μέγιστες πιέσεις των αεραγωγών κατά τη διάρκεια του κλάματος ήταν σημαντικά χαμηλότερες, ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της P_{Imax} ήταν η διορθωμένη ηλικία και της P_{Emax}, το σωματικό βάρος (38). Οι τεχνικές αυτές δεν είναι συγκεκριμένες για το διάφραγμα, αλλά μάλλον παρέχουν μια εκτίμηση της ισχύος συνολικά των αναπνευστικών μυών (39). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι κατά την αξιολόγηση της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών με τις μέγιστες στατικές πιέσεις, οι χαμηλές τιμές δεν είναι πάντα ενδεικτικές της κόπωσης των αναπνευστικών μυών και υπάρχει σχετικά μεγάλη διασπορά φυσιολογικών τιμών (40).

Μέγιστη δια-διαφραγματική πίεση

Η δια-διαφραγματική πίεση (Pdi) γενικώς, μετράται με την χρήση καθετήρων που τοποθετούνται στο χαμηλότερο τριτημόριο του οισοφάγου και στο στομάχι. Η τιμή της Pdi προκύπτει αφαιρώντας την πίεση που μετράται στον καθετήρα του οισοφάγου (οισοφάγεια πίεση - Pes) από την πίεση που μετράται στον καθετήρα του στομάχου (γαστρική πίεση - Pgas). Στους ενήλικες, η μέγιστη Pdi (Pdi_{max}) μετριέται κατά τη διάρκεια μιας μέγιστης στατικής εισπνευστικής προσπάθειας, έναντι κλειστού αεραγωγού (41) και είναι μια βουλητική τεχνική μέτρησης της διαφραγματικής ισχύος (35). Στα νεογνά, η Pdi_{max} μπορεί να μετρηθεί κατά τη διάρκεια του κλάματος. Το κλάμα έχει αποδειχθεί ότι παράγει τις υψηλότερες τιμές Pdi, ανεξάρτητα από την ωριμότητα (42). Η τεχνική, εντούτοις, είναι επεμβατική, απαιτώντας καθετήρες στον οισοφάγο και στο στομάχι και καθώς είναι εξαρτώμενη από την προσπάθεια, δεν μπορεί να εγυηθεί το αν η προσπάθεια είναι η μέγιστη ικανή.

ΠΟΣΟΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΕΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ

Διέγερση του φρενικού νεύρου

Αν και δεν αποτελεί μέθοδο ρουτίνας στην κλινική πράξη, η άμεση και ακούσια αξιολόγηση της διαφραγματικής λειτουργίας μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη διέγερση του φρενικού νεύρου και τη μέτρηση του λανθάνοντα χρόνου αγωγής του φρενικού νεύρου (43), του προκλητού ΗΜΓ του διαφράγματος (25) και της δια-διαφραγματικής πίεσης (44). Σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε νεογνά με μέση ηλικία κύησης 35 εβδομάδων, η ηλεκτρική και μαγνητική διέγερση του φρενικού νεύρου χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της νεογνικής διαφραγματικής λειτουργίας (45). Οι τιμές της δια-διαφραγματικής πίεσης που παράγονται από τη μαγνητική διέγερση των φρενικών νεύρων σχετίζονταν με την ηλικία κύησης και την διορθωμένη ηλικία (46). Βρέφη με ανωμαλίες του κοιλιακού τοιχώματος και συγγενή διαφραγματοκήλη (CDH) παρουσίασαν τάση για παρατεταμένους λανθάνοντες χρόνους αγωγής του φρενικού νεύρου και αυξημένα δυναμικά στο ηλεκτρομυογράφημα του διαφράγματος (47). Υπάρχουν ωστόσο τεχνικές δυσκολίες στην εφαρμογή της μαγνητικής διέγερσης στα πολύ χαμηλού βάρους ή πολύ πρόωρα νεογνά, όπως το σχετικά μεγάλο μέγεθος του μαγνητικού πηνίου που είναι δύσκολο να εφαρμοστεί στον τράχηλο ενός πρόωρου νεογνού, καθώς και το γεγονός πως η ηλεκτρική διέγερση των νεύρων μπορεί να είναι επώδυνη και συχνά όχι καλά ανεκτή (Πίνακας 1).

ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΤΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ

Προϊόν πίεσης-χρόνου (Pressure-Time Product)- Δείκτης πίεσης-χρόνου (Pressure Time Index)

Το προϊόν πίεσης-χρόνου (pressure-time product - PTP) υπολογίζεται ως το ολοκλήρωμα των μεταβολών της εισπνευστικής πίεσης σε συνάρτηση με το χρόνο. Η πίεση μπορεί να είναι οισοφάγεια, δια-διαφραγματική ή πίεση αεραγωγών (αν προστεθεί στο κύκλωμα μια εξωτερική

αντίσταση). Ένας κοινός τρόπος έκφρασης του PTP είναι η μέση πίεση που παράγεται στη διάρκεια ενός αναπνευστικού κύκλου (P_{mean}) προς τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου (T_{tot}). Όταν η τιμή της P_{mean} κανονικοποιείται και εκφράζεται σαν κλάσμα της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης (P_{imax}), τότε ο δείκτης αναφέρεται σαν Δείκτης πίεσης-χρόνου (Pressure Time Index - PTI), δηλαδή: $PTI = P_{mean} / P_{imax} \times T_i / T_{tot}$. Σε ενήλικες, τιμές PTI στην περιοχή 0,15-0,18 είναι οι μέγιστες που μπορούν να γίνουν ανεκτές από το διάφραγμα, ώστε αυτό να συσπάται συνεχόμενα στο διηνεκές, ενώ η αντίστοιχη τιμή για τους μύες του θωρακικού κλωβού είναι 0,3.

Έργο αναπνοής

Το έργο αναπνοής του αναπνευστικού συστήματος (Work Rate of the Respiratory System - W_{rs}) αναφέρεται στο μηχανικό έργο που παράγεται από τους αναπνευστικούς μύες όταν αυτοί, για να επιτελέσουν τον αερισμό, συστέλλονται ενάντια στους πνεύμονες και το θωρακικό τοίχωμα (εξωτερικό εισπνευστικό ή εκπνευστικό φορτίο) και εκφράζεται σε Joule /λεπτό (48). Το έργο αναπνοής υπολογίζεται από το ολοκλήρωμα της πίεσης σε συνάρτηση με τον αναπνεύσιμο όγκο αέρα. Οι τιμές του έργου αναπνοής σχετίζονται καλά με την κατανάλωση οξυγόνου σε μεγάλο εύρος αερισμού. Το προϊόν πίεσης-χρόνου (PTP) είναι μια εναλλακτική μέθοδος ποσοτικοποίησης της παρατεταμένης προσπάθειας των αναπνευστικών μυών. Το PTP θεωρείται ότι αντανακλά καλύτερα την κατανάλωση οξυγόνου κατά την αναπνοή από το ρυθμό μηχανικού έργου (49, 50).

Ρυθμός χαλάρωσης των αναπνευστικών μυών

Όταν οι σκελετικοί μύες συστέλλονται έναντι αυξημένων εξωτερικών φορτίων, η χαλάρωσή τους επιβραδύνεται και οι μυϊκές ίνες σε κόπωση χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να χαλαρώσουν μετά τη σύσπαση (51). Ο ρυθμός χαλάρωσης μπορεί να μετρηθεί με την απεικόνιση της μεταβολής της μετρούμενης πίεσης των αεραγωγών σε σχέση με το χρόνο (25).

ΔΕΙΚΤΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΗΣ ΕΤΟΙΜΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΑΠΟΣΩΛΗΝΩΣΗ

Αν και οι δείκτες των αναπνευστικών μυών δεν είναι οι μόνοι προγνωστικοί παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση της αποσωλήνωσης, η μειωμένη λειτουργικότητα των αναπνευστικών μυών πριν από την αποσωλήνωση θεωρείται ως αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για αποσωλήνωση, ειδικά σε πρόωρα νεογνά (52). Δεκαοκτώ πρόωρα νεογνά με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας που βρίσκονταν σε μηχανικό αερισμό μελετήθηκαν για 24 ώρες πριν και μετά από προσπάθεια αποσωλήνωσης. Τα νεογνά που κατάφεραν να αποσωληνωθούν επιτυχώς είχαν μεγαλύτερη μέγιστη εισπνευστική ισχύ πριν από την αποσωλήνωση σε σύγκριση με αυτά που απέτυχαν να αποσωληνωθούν (53). Οι Dimitriou et al. μέτρησαν τη μέγιστη εισπνευστική πίεση πριν την αποσωλήνωση σε 36 νεογνά με μέση ηλικία κύησης τις 31 εβδομάδες και ανέφεραν ότι τα 7 νεογνά που απέτυχαν να αποσωληνωθούν είχαν χαμηλότερες μέγιστες εισπνευστικές πιέσεις από αυτά που αποσωληνώθηκαν επιτυχώς, αλλά η ηλικία κύησης και η ηλικία κατά τη

μέτρηση σχετίζονταν ισχυρά με την αποτυχία αποσωλήνωσης (54). Οι Currie et al. μέτρησαν τον PTI σε 20 νεογνά σε μηχανικό αερισμό, με διάμεση ηλικία κύησης 31 εβδομάδων πριν από την αποσωλήνωση και ανέφεραν ότι τα πέντε νεογνά που απέτυχαν να αποσωληνωθούν είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές από τα νεογνά που αποσωληνώθηκαν επιτυχώς (55). Οι Bhat et al. σε μια άλλη μελέτη της ίδιας ομάδας με 60 νεογνά και διάμεση ηλικία κύησης τις 35 εβδομάδες ανέφεραν ότι τόσο ο επεμβατικός διαφραγματικός PTI όσο και ο μη-επεμβατικός PTI των αναπνευστικών μυών ήταν υψηλότεροι στα νεογνά που απέτυχαν να αποσωληνωθούν (56). Μία άλλη μελέτη των Dimitriou et al. σε 56 πρόωρα νεογνά ανέφερε ότι ο PTI του διαφράγματος δεν είχε κανένα ψευδώς θετικό ή ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα στην πρόβλεψη της έκβασης της αποσωλήνωσης (57). Μια μελέτη σε 46 νεογνά σε μηχανικό αερισμό με διάμεση ηλικία κύησης τις 26 εβδομάδες ανέφερε ότι όταν ο δείκτης χαλάρωσης των αναπνευστικών μυών είχε τιμές πάνω από 1,02 s/cm H₂O κατά τη διάρκεια μιας αυθόρμητης αναπνοής, αυτό μπορούσε να προβλέψει επικείμενη αποτυχία αποσωλήνωσης με 94% ευαισθησία και 83% ειδικότητα (58). Μια ομάδα 43 νεογνών με ηλικία κύησης μικρότερη από 32 εβδομάδες που βρίσκονταν σε μηχανικό αερισμό, υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφική αξιολόγηση του πάχους και της κινητικότητας του διαφράγματος για την πρόγνωση επιτυχούς αποσωλήνωσης. Μέσω της αξιολόγησης αυτής, βρέθηκε ότι τα νεογνά που κατάφεραν να αποσωληνωθούν επιτυχώς, είχαν σημαντικά μεγαλύτερο πάχος και κινητικότητα του διαφράγματος, σε σύγκριση με τα νεογνά που δεν κατάφεραν να αποσωληνωθούν (59).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ

Η λειτουργικότητα των αναπνευστικών μυών επηρεάζεται από παράγοντες όπως η ηλικία κύησης και το βάρος, όπως περιγράφηκε παραπάνω (37,46,60). Στον ύπνο κατά τη φάση REM, ο τόνος των μεσοπλευρίων μυών (61) και η διαφραγματική δραστηριότητα μετά την εισπνοή μειώνονται (62). Έτσι, οι μηχανισμοί περιορισμού της εκπνευστικής ροής απενεργοποιούνται, οδηγώντας σε σχετική απώλεια της FRC. Αντίθετα, ο υπεραερισμός και η αυξημένη FRC σχετίζονται με επιπέδωση του διαφράγματος, γεγονός που ισοδυναμεί με μειωμένη ζώνη παράθεσης και μειωμένη ικανότητα παραγωγής έργου (63). Τέλος, έχει καταδειχθεί ότι τα βρέφη με χρόνια πνευμονοπάθεια, σε μια προσπάθεια να βελτιώσουν την επηρεασμένη μηχανική των πνευμόνων τους και την μειωμένη FRC, προσπαθούν να αυξήσουν τον όγκο πνευμόνων με έναρξη της εισπνοής που συμβαίνει νωρίτερα στον αναπνευστικό κύκλο (64).

Ανταλλαγή αερίων

Η δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών, προφανώς, μπορεί να είναι αιτία υπερκαπνίας (65), αλλά η υπερκαπνία μπορεί επίσης να επηρεάσει την αναπνευστική μυϊκή λειτουργία. Η υπερκαπνία και η διαφραγματική κόπωση δρουν συνεργιστικά και έχουν αρνητική επίδραση στην διαφραγματική λειτουργία, όπως εκτιμήθηκε σε μια μελέτη με υπερηχογραφία (33). Σε επτά ενήλικες, η υπερκαπνία φάνηκε ότι μείωσε τη

συσταλτικότητα του διαφράγματος μέσω της μέτρησης της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης χωρίς να επιτείνει την κόπωση (66).

Θέση σώματος

Η πρηνής θέση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον βαθμό της TAA, σε σύγκριση με την ύπτια θέση (67). Η πρηνής θέση σχετίστηκε με μειωμένη TAA και έργο αναπνοής σε πρόωρα νεογνά που δεν βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό (68). Τέλος, σε μια μελέτη εξετάστηκε η επίδραση της θέσης σώματος στην οξυγόνωση και στο έργο της αναπνοής, το οποίο εκτιμήθηκε με τη μέτρηση του προϊόντος πίεσης-χρόνου του διαφράγματος (PTPdi) σε πρόωρα νεογνά. Σαράντα νεογνά μελετήθηκαν σε ύπτια και πρηνή θέση με τυχαία σειρά και το έργο της αναπνοής ήταν χαμηλότερο στην πρηνή απ' ό,τι στην ύπτια θέση, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει τους υψηλότερους κορεσμούς οξυγόνου που παρουσίασαν τα νεογνά στην πρηνή θέση (69).

Γενετικοί παράγοντες

Το αλληλόμορφο I του γονιδίου του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) έχει συσχετιστεί με βελτιωμένη μυϊκή μεταβολική απόδοση (70) και μυϊκή αντοχή (71). Ο PTI των αναπνευστικών μυών ήταν χαμηλότερος σε νεογνά με γονότυπο I/I ACE σε σύγκριση με νεογνά με ένα ή κανένα αλληλόμορφο I, υποδεικνύοντας αυξημένη αποτελεσματικότητα των εισπνευστικών μυών των νεογνών με γονότυπο I/I ACE, λόγω χαμηλότερων ενεργειακών αναγκών, και ως εκ τούτου χαμηλότερο κίνδυνο κόπωσης των αναπνευστικών μυών σε συνθήκες αυξημένου εισπνευστικού φορτίου (72).

Μηχανικός αερισμός

Το διάφραγμα των νεογνών σε παρατεταμένη υποστήριξη από μηχανικό αερισμό παρουσιάζει ατροφία, γεγονός που επηρεάζει την φυσιολογική ανάπτυξη και ωρίμανση του (73). Το PTP έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της μηχανικής του έργου αναπνοής, με υψηλότερες τιμές να καταδεικνύουν αυξημένο έργο αναπνοής (74). Το PTP ήταν υψηλότερο στον αερισμό στοχευμένου όγκου με αναπνεόμενους όγκους μικρότερους από 4 ml/kg (75) σε σχέση με στόχευση υψηλότερων όγκων. Η στόχευση αναπνεόμενων όγκων πάνω από 6ml/kg παρήγαγε χαμηλότερο PTP (μειωμένο EA) σε σύγκριση με συγχρονισμένο αερισμό χωρίς στόχευση όγκου (75). Οι Vervenioti et al. μελέτησαν το PTP του διαφράγματος σε 40 πρόωρα νεογνά σε μηχανικό αερισμό στη φάση του απογαλακτισμού από τον επεμβατικό αερισμό και ανέφεραν ότι ο assist-control (A/C) μηχανικός αερισμός είχε σαν αποτέλεσμα χαμηλότερο EA από τον IMV και από τον SIMV (76). Συμπερασματικά, οι συγχρονισμένοι μέθοδοι μηχανικού αερισμού και οι μέθοδοι αερισμού που στοχεύουν συγκεκριμένο αναπνεόμενο όγκο συνδέονται με χαμηλότερο EA σε σύγκριση με μη συγχρονισμένες και περιορισμένης πίεσης μεθόδους, αντίστοιχα.

Μεταβολικές διαταραχές

Τα επίπεδα φωσφόρου, ασβεστίου και μαγνησίου στο αίμα, μπορούν να έχουν επιπτώσεις στη συσταλτικότητα του διαφράγματος. Οι υποφωσφαταϊμικοί ασθενείς, κατά τη διάρκεια της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας,

έχουν μειωμένη δια-διαφραγματική πίεση, πιθανώς λόγω των χαμηλών ενδοκυτταρικών αποθεμάτων ATP (77) και η υπασβεστιαμία και η υπομαγνησιαιμία συνδέονται με μειωμένη διαφραγματική συσταλτικότητα (78,79).

Φαρμακευτικοί παράγοντες

Η αμινοφυλλίνη αυξάνει την συσταλτικότητα του διαφράγματος και βελτιώνει τον συντονισμό μεταξύ των μυών των ανώτερων αεραγωγών και του διαφράγματος σε πρόωρα νεογνά (80). Η καφεΐνη αυξάνει την P_{Imax} και την P_{E_{max}} σε πρόωρα νεογνά εντός 6 ωρών από τη χορήγηση (81). Η χορήγηση καφεΐνης σε 30 πρόωρα νεογνά με αυτόματη αναπνοή και μέση ηλικία κύησης τις 29 εβδομάδες, είχε ως αποτέλεσμα μια ταχεία (εντός 5 λεπτών) αύξηση του εύρους δυναμικού του διαδερμικού ΗΜΓ του διαφράγματος, η οποία διατηρήθηκε μέχρι και 120 λεπτά μετά τη χορήγηση καφεΐνης (82). Μια δόση φόρτισης κιτρικής καφεΐνης που χορηγήθηκε σε 32 νεογνά σε μηχανικό αερισμό με μέση ηλικία κύησης τις 29 εβδομάδες προκάλεσε μόνο μια παροδική αύξηση του εύρους του ΗΜΓ το οποίο έλαβε τη μέγιστη τιμή στα 25 λεπτά μετά τη χορήγηση (83). Η αναισθησία με αλοθάνιο στα νεογνά οδήγησε σε αύξηση της TAA, πιθανόν λόγω της επίδρασης του παράγοντα στους μεσοπλευρίους μύες και της απώλειας της σταθεροποιητικής τους δράσης (84). Η χορήγηση στεροειδών σε νεογνά πειραματόζων οδήγησε σε ατροφία του διαφράγματος και μείωση της ισχύος, του βάρους και της αντοχής του διαφράγματος (85).

Συγγενείς ανωμαλίες

Νεογνά με χειρουργηθείσα CDH και γαστρόσχιση είχαν χαμηλότερη δια-διαφραγματική πίεση μετά από μαγνητική διέγερση του φρενικού νεύρου, λόγω της διαταραγμένης ενδομήτριας ανάπτυξης (44). Σε μια μελέτη με επτά παιδιά ηλικίας 5 ετών με χειρουργηθείσα CDH, καταγράφηκαν φυσιολογικές τιμές διαφραγματικής πίεσης κατά τη διάρκεια του κλάματος και φυσιολογικός διαφραγματικός ΤΠΙ (86).

Λοιμώξεις

Σε μια μελέτη 62 νεογνών που υποστηρίζονταν από μηχανικό αερισμό, η λειτουργικότητα των αναπνευστικών μυών που εκτιμήθηκε μέσω του ρυθμού χαλάρωσης ήταν επηρεασμένη σε περιπτώσεις συστηματικής ή αναπνευστικής λοίμωξης, ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης των νεογνών (87). Η ενδομήτρια φλεγμονή μπορεί επίσης να παίζει ρόλο. Πρόωρα νεογνά πειραματόζων που γεννήθηκαν από μητέρες που έλαβαν ενδοαμνιακές ενέσεις ενδοτοξίνης πριν τον τοκετό, παρουσίασαν μειωμένη διαφραγματική συσταλτικότητα, αυξημένη διαφραγματική πρωτεόλυση και ατροφία σε σύγκριση με μάρτυρες που έλαβαν εικονικό φάρμακο (88).

ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΜΕ ΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟ ΑΠΟ ΤΗΝ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΣ (NAVA, Neurally adjusted ventilatory assist)

Ο NAVA είναι ένας σχετικά νέος τρόπος αερισμού όπου το επίπεδο της παρεχόμενης αναπνευστικής υποστήριξης είναι ανάλογο της ηλεκτρικής δραστηριότητας του διαφράγματος, η οποία είναι δείκτης νευρομυϊκής

επάρκειας. Ο NAVA χρησιμοποιεί ένα ρινογαστρικό σωλήνα με μια ενσωματωμένη διάταξη ηλεκτροδίων, η οποία μετρά το ηλεκτρομυογράφημα του διαφράγματος (Edi), που λειτουργεί στη συνέχεια ως το σήμα για την πυροδότηση του αναπνευστήρα και καθορίζει το επίπεδο υποστήριξης σε κάθε εισπνοή (89). Η σύγκριση μεταξύ NAVA και assist-control μηχανικού αερισμού σε εννέα νεογνά με εξελισσόμενη ή εγκατεστημένη BPD και μέση ηλικία κύησης τις 25 εβδομάδες έδειξε ότι ο NAVA βελτίωσε τους δείκτες οξυγόνωσης (90). Ο NAVA μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως μη επεμβατικός τρόπος αερισμού. Σε σαράντα νεογνά με ηλικία κύησης 28-36 εβδομάδων που χρειάστηκαν CPAP λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας και τυχαιοποιήθηκαν σε μη επεμβατικό NAVA ή CPAP, κατεδείχθη ότι μετά από 12 ώρες θεραπείας, οι μέσες ανάγκες FiO₂ και η ανάγκη για επεμβατικό αερισμό δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων (91).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και ανατομικές παράμετροι προδιαθέτουν τα νεογνά σε δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών, μυϊκή κόπωση και αναπνευστική ανεπάρκεια. Τα πιο πρόωρα νεογνά και εκείνα με χαμηλό βάρος γέννησης είναι ιδιαίτερα επιρρεπή σε δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών λόγω περιορισμένων λειτουργικών αποθεμάτων. Το ερευνητικό ενδιαφέρον στρέφεται σε νεότερες μεθόδους αξιολόγησης της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών, όπως το υπερηχογράφημα του διαφράγματος. Ο μηχανικός αερισμός, οι συστηματικές ή αναπνευστικές λοιμώξεις, οι συγγενείς ανωμαλίες και διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες επηρεάζουν επίσης τη λειτουργικότητα των αναπνευστικών μυών.

Respiratory muscle function in newborns: From physiology to clinical significance

Dimitrios Kapnisis¹, Theodore Dassios^{1,2}, Aggeliki Vervenioti¹, Gabriel Dimitriou^{1,2}

¹ Department of Paediatrics, School of Medicine, University of Patras, Patras, Greece

² Neonatal Intensive Care Unit, University General Hospital of Patras, Patras, Greece

Abstract

The respiratory muscles play a critical role in ensuring respiratory pump functioning and efficient alveolar ventilation. In early infancy, the diaphragm is the main muscle of respiration and undertakes most of the work of breathing. The diaphragm in neonates is prone to dysfunction due to its lower muscle mass, flattened shape, reduced fatigue-resistant muscle fibre content and limited energy reserve. The aim of this review was to summarize the methods used in clinical practice to assess respiratory muscle function in neonates, focusing on current and future potential clinical applications. In clinical practice, various methods are used to assess respiratory muscle function such as electromyography, peak respiratory pressures, the assessment of thoracoabdominal

asynchrony and other composite markers such as the pressure-time product and the pressure-time index. Recently, there has been particular research interest in the evaluation of respiratory muscle function using point-of-care diaphragm ultrasound. Also, the neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) is a new mode of ventilation where the level of respiratory support is determined by the electrical activity of the diaphragm. Prolonged mechanical ventilation, hypercapnia and hypoxia, congenital anomalies and systemic or respiratory infections can negatively affect respiratory muscle function in the neonate, whereas caffeine has a positive effect on respiratory muscle function.

Key words: respiratory muscles, newborn, diaphragm

Βιβλιογραφία

1. Maynard, R. L. et al. *Cotes' Lung Function* (Wiley, 2020).
2. Dassios, T. Determinants of respiratory pump function in patients with cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 16,75–79 (2015).
3. Natale, R., Nasello-Paterson, C. & Connors, G. Patterns of fetal breathing activity in the human fetus at 24 to 28 weeks of gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 158, 317–321 (1988).
4. Greer, J. J. Control of breathing activity in the fetus and newborn. *Compr. Physiol.* 2, 1873–1888 (2012).
5. Gaultier, C. Respiratory muscle function in infants. *Eur. Respir. J.* 8, 150–153 (1995).
6. LoMauro, A. & Aliverti, A. Physiology masterclass: extremes of age: newborn and infancy. *Breathe* (Sheff.) 12,65–68 (2016).
7. Hershenson, M. B., Colin, A. A., Wohl, M. E. & Stark, A. R. Changes in the contribution of the rib cage to tidal breathing during infancy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 141, 922–925 (1990).
8. Papastamelos, C., Panitch, H. B., England, S. E. & Allen, J. L. Developmental changes in chest wall compliance in infancy and early childhood. *J. Appl. Physiol.* (1985) 78, 179–184 (1995).
9. Gaultier, C., Praud, J. P., Canet, E., Delaperche, M. F. & D'Allest, A. M. Paradoxical inward rib cage motion during rapid eye movement sleep in infants and young children. *J. Dev. Physiol.* 9, 391–397 (1987).
10. Devlieger, H. et al. The diaphragm of the newborn infant: anatomical and ultrasonographic studies. *J. Dev. Physiol.* 16, 321–329 (1991).
11. Sieck, G. C., Fournier, M. & Blanco, C. E. Diaphragm muscle fatigue resistance during postnatal development. *J. Appl. Physiol.* (1985) 71, 458–464 (1991).
12. Mortola, J. P. Dynamics of breathing in newborn mammals. *Physiol. Rev.* 67, 187–243 (1987).
13. Davis, G. M., Coates, A. L., Papageorgiou, A. & Bureau, M. A. Direct measurement of static chest wall compliance in animal and human neonates. *J. Appl. Physiol.* (1985) 65, 1093–1098 (1988).
14. South, M., Morley, C. J. & Hughes, G. Expiratory muscle activity in preterm babies. *Arch. Dis. Child.* 62, 825–829 (1987).
15. Alexander, C. Diaphragm movements and the diagnosis of diaphragmatic paralysis. *Clin Radiol* 17(1): 79-83 (1966).
16. Mier-Jedrzejowicz A., Brophy C., Moxham J. and Green M. Assessment of diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis* 137(4): 877-883 (1988).
17. McKenzie D. K. and Gandevia S. C. Phrenic nerve conduction times and twitch pressures of the human diaphragm. *J Appl Physiol* 58(5): 1496-1504 (1985).
18. Prechtel, H. F., van Eykern, L. A. & O'Brien, M. J. Respiratory muscle EMG in newborns: a non-intrusive method. *Early Hum. Dev.* 1, 265–283 (1977).
19. Muller, N., Volgyesi, G., Bryan, M. H. & Bryan, A. C. The consequences of diaphragmatic muscle fatigue in the newborn infant. *J. Pediatr.* 95, 793–797 (1979).
20. Lopes, J., Muller, N. L., Bryan, M. H. & Bryan, A. C. Importance of inspiratory muscle tone in maintenance of FRC in the newborn. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 51, 830–834 (1981).
21. Curzi-Dascalova, L. Phase relationships between thoracic and abdominal respiratory movement during sleep in 31- 38 weeks CA normal infants. Comparison with full-term (39- 41 weeks) newborns. *Neuropediatrics* 13(Suppl), 15–20 (1982).
22. Duara, S., Silva Neto, G. & Claire, N. Role of respiratory muscles in upper airway narrowing induced by inspiratory loading in preterm infants. *J. Appl. Physiol.* (1985) 77,30–36 (1994).
23. Wulbrand, H., Von Zezschwitz, G. & Bentele, K. H. Submental and diaphragmatic muscle activity during and at resolution of mixed and obstructive apneas and cardiorespiratory arousal in preterm infants. *Pediatr. Res.* 38, 298–305 (1995).
24. Hammer, J. & Newth, C. J. Assessment of thoraco-abdominal asynchrony. *Paediatr. Respir. Rev.* 10,75–80 (2009).
25. American Thoracic Society/European Respiratory Society. *ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing.* *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166, 518–624 (2002).
26. Allen, J. L. et al. Interaction between chest wall motion and lung mechanics in normal infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.* 11,37–43 (1991).
27. Locke, R., Greenspan, J. S., Shaffer, T. H., Rubenstein, S. D. & Wolfson, M. R. Effect of nasal CPAP on thoracoabdominal motion in neonates with respiratory insufficiency. *Pediatr. Pulmonol.* 11, 259–264 (1991).
28. Goldman, M. D. et al. Asynchronous chest wall movements during non-rapid eye movement and rapid eye movement sleep in children with bronchopulmonary dysplasia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147, 1175–1184 (1993).
29. Sidoroff, V. et al. The use of structured light plethysmography to assess the effect of feeding on tidal breathing patterns in newborns. *Arch. Dis. Child.* 98, A73–A74 (2013).
30. Miller, L. E., Stoller, J. Z. & Fraga, M. V. Point-of-care ultrasound in the neonatal ICU. *Curr. Opin. Pediatr.* 32, 216–227 (2020).
31. Matamis, D. et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. *Technique and*

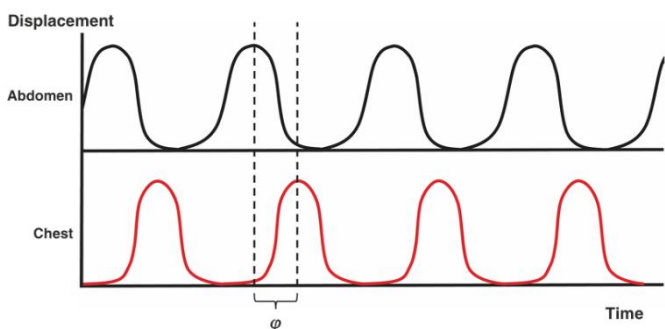
- clinical applications. *Intensive Care Med.* 39,801–810 (2013).
32. Laing, I. A., Teele, R. L. & Stark, A. R. Diaphragmatic movement in newborn infants. *J. Pediatr.* 112, 638–643 (1988).
 33. Kocis, K. C. et al. Ultrasound evaluation of piglet diaphragm function before and after fatigue. *J. Appl. Physiol.* (1985) 83, 1654–1659 (1997).
 34. Alonso-Ojembarrena, A. et al. Reproducibility and reference values of diaphragmatic shortening fraction for term and premature infants. *Pediatr. Pulmonol.* 55, 1963–1968 (2020).
 35. Pacia E. B. and Aldrich T. K., Assessment of diaphragm function. *Chest Surg Clin N Am* 8(2): 225-236 (1998).
 36. Kosch, P. C. & Stark, A. R. Dynamic maintenance of end-expiratory lung volume in full-term infants. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 57, 1126–1133 (1984).
 37. Shardonofsky, F. R., Perez-Chada, D., Carmuega, E. & Millic-Emili, J. Airway pressures during crying in healthy infants. *Pediatr. Pulmonol.* 6,14–18 (1989).
 38. Dimitriou, G., Greenough, A., Dyke, H. & Rafferty, G. F. Maximal airway pressures during crying in healthy preterm and term neonates. *Early Hum. Dev.* 57, 149–156 (2000).
 39. Syabbalo N. Assessment of respiratory muscle function and strength. *Postgrad Med J* 74(870): 208-215 (1998).
 40. Decramer, M. & Scano, G. Assessment of respiratory muscle function. *Eur. Respir. J.* 7, 1744–1745 (1994).
 41. Rochester D. F. Tests of respiratory muscle function. *Clin Chest Med* 9(2): 249-261 (1988).
 42. Scott C. B., Nickerson B. G., Sargent C. W., Platzker A. C., et al. Developmental pattern of maximal transdiaphragmatic pressure in infants during crying. *Pediatr Res* 17(9): 707-709 (1983).
 43. Mok, Q., Ross-Russell, R., Mulvey, D., Green, M. & Shinebourne, E. A. Phrenic nerve injury in infants and children undergoing cardiac surgery. *Br. Heart J.* 65, 287–292 (1991).
 44. Dimitriou, G. et al. Diaphragmatic function in infants with surgically corrected anomalies. *Pediatr. Res.* 54, 502–508 (2003).
 45. Rafferty, G. F. et al. Assessment of neonatal diaphragm function using magnetic stimulation of the phrenic nerves. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162, 2337–2340 (2000).
 46. Dimitriou, G., Greenough, A., Moxham, J. & Rafferty, G. F. Influence of maturation on infant diaphragm function assessed by magnetic stimulation of phrenic nerves. *Pediatr. Pulmonol.* 35,17–22 (2003).
 47. Kassim, Z., Jolley, C., Moxham, J., Greenough, A. & Rafferty, G. F. Diaphragm electromyogram in infants with abdominal wall defects and congenital diaphragmatic hernia. *Eur. Respir. J.* 37, 143–149 (2011).
 48. Sassoon CS M. C. Work of Breathing During Mechanical Ventilation in Physiological Basis of Ventilatory Support. S. A. Marini JJ. New York Bassel, Marcel Dekker, Inc: 261-310 (1998).
 49. McGregor M. and Becklake M. R. The relationship of oxygen cost of breathing to respiratory mechanical work and respiratory force. *J Clin Invest* 40(6): 971-980 (1961).
 50. Field S., Sanci S. and Grassino A. Respiratory muscle oxygen consumption estimated by the diaphragm pressure-time index. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 57(1): 44-51 (1984).
 51. Dassios, T. et al. Time constant of inspiratory muscle relaxation in cystic fibrosis. *Pediatr. Res.* 77, 541–545 (2015).
 52. Hunt, K. A., Hunt, I., Ali, K., Dassios, T. & Greenough, A. Prediction of extubation success using the diaphragmatic electromyograph results in ventilated neonates. *J. Perinat. Med.* 48, 609–614 (2020)
 53. Sillos, E. M., Veber, M., Schulman, M., Krauss, A. N. & Auld, P. A. Characteristics associated with successful weaning in ventilator-dependent preterm infants. *Am. J. Perinatol.* 9, 374–377 (1992).
 54. Dimitriou, G., Greenough, A., Endo, A., Cherian, S. & Rafferty, G. F. Prediction of extubation failure in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 86, F32–F35 (2002).
 55. Currie, A., Patel, D. S., Rafferty, G. F. & Greenough, A. Prediction of extubation outcome in infants using the tension time index. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 96, F265–F269 (2011).
 56. Bhat, P., Peacock, J. L., Rafferty, G. F., Hannam, S. & Greenough, A. Prediction of infant extubation outcomes using the tension-time index. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 101, F444–F447 (2016).
 57. Dimitriou, G., Fouzas, S., Vervenioti, A., Tzifas, S. & Mantagos, S. Prediction of extubation outcome in preterm infants by composite extubation indices. *Pediatr. Crit. Care Med.* 12, e242–e249 (2011).
 58. Dassios, T., Kaltsogianni, O. & Greenough, A. Relaxation rate of the respiratory muscles and prediction of extubation outcome in prematurely born infants. *Neonatology* 112, 251–257 (2017).
 59. Bahgat, E., El-Halaby, H., Abdelrahman, A., Nasef, N. & Abdel-Hady, H. Sonographic evaluation of diaphragmatic thickness and excursion as a predictor for successful extubation in mechanically ventilated preterm infants. *Eur. J. Pediatr.* 180, 899–908 (2021).
 60. Scott, C. B. et al. Developmental pattern of maximal transdiaphragmatic pressure in infants during crying. *Pediatr. Res.* 17, 707–709 (1983).
 61. Henderson-Smart, D. J. & Read, D. J. Depression of respiratory muscles and defective responses to nasal obstruction during active sleep in the newborn. *Aust. Paediatr. J.* 12, 261–266 (1976).
 62. Stark, A. R., Cohlman, B. A., Waggenger, T. B., Frantz, I. D. 3rd & Kosch, P. C. Regulation of end-expiratory lung volume during sleep in premature infants. *J. Appl. Physiol.* (1985) 62, 1117–1123 (1987).
 63. Braun, N. M., Arora, N. S. & Rochester, D. F. Force-length relationship of the normal human diaphragm. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 53, 405–412 (1982).
 64. Hutten, G. J. et al. Respiratory muscle activity related to flow and lung volume in preterm infants compared with term infants. *Pediatr. Res.* 68, 339–343 (2010).
 65. Roussos, C. Function and fatigue of respiratory muscles. *Chest* 88, 124S–132S (1985).

66. Rafferty, G. F., Lou Harris, M., Polkey, M. I., Greenough, A. & Moxham, J. Effect of hypercapnia on maximal voluntary ventilation and diaphragm fatigue in normal humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160, 1567–1571 (1999).
67. Wolfson, M. R., Greenspan, J. S., Deoras, K. S., Allen, J. L. & Shaffer, T. H. Effect of position on the mechanical interaction between the rib cage and abdomen in preterm infants. *J. Appl. Physiol.* (1985) 72, 1032–1038 (1992).
68. Maynard, V., Bignall, S. & Kitchen, S. Effect of positioning on respiratory synchrony in non-ventilated pre-term infants. *Physiother. Res. Int.* 5,96–110 (2000).
69. Dimitriou G, Tsintoni A, Vervenioti A, Papakonstantinou D, Dassios T. Effect of prone and supine positioning on the diaphragmatic work of breathing in convalescent preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 56 (10):3258-3264 (2021).
70. Williams, A. G. et al. The ACE gene and muscle performance. *Nature* 403, 614 (2000).
71. Myerson, S. et al. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J. Appl. Physiol.* (1985) 87, 1313–1316 (1999).
72. Dimitriou, G. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and respiratory muscle function in infants. *Pediatr. Pulmonol.* 45, 1233–1239 (2010).
73. Knisely, A. S., Leal, S. M. & Singer, D. B. Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs. *J. Pediatr.* 113, 1074–1077 (1988).
74. Manczur, T., Greenough, A. & Rafferty, G. F. Comparison of the pressure time product during synchronous intermittent mandatory ventilation and continuous positive airway pressure. *Arch. Dis. Child.* 83, 265–267 (2000).
75. Patel, D. S., Sharma, A., Prendergast, M., Rafferty, G. F. & Greenough, A. Work of breathing and different levels of volume-targeted ventilation. *Pediatrics* 123, e679–e684 (2009).
76. Vervenioti, A., Fouzas, S., Tzifas, S., Karatza, A. A. & Dimitriou, G. Work of breathing in mechanically ventilated preterm neonates. *Pediatr. Crit. Care Med.* 21, 430–436 (2020).
77. Aubier M., Murciano D., Lecocguic Y., Viires N., et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 313(7): 420-424 (1985).
78. Dhingra S., Solven F., Wilson A. and McCarthy D. S. Hypomagnesemia and respiratory muscle power. *Am Rev Respir Dis* 129(3): 497-498 (1984).
79. Aubier M., Viires N., Piquet J., Murciano D., et al. Effects of hypocalcemia on diaphragmatic strength generation. *J Appl Physiol* 58(6): 2054-2061 (1985).
80. Eichenwald, E. C. et al. Developmental changes in sequential activation of laryngeal abductor muscle and diaphragm in infants. *J. Appl. Physiol.* (1985) 73, 1425–1431 (1992).
81. Kassim, Z., Greenough, A. & Rafferty, G. F. Effect of caffeine on respiratory muscle strength and lung function in prematurely born, ventilated infants. *Eur. J. Pediatr.* 168, 1491–1495 (2009).
82. Kraaijenga, J. V., Hutten, G. J., de Jongh, F. H. & van Kaam, A. H. The effect of caffeine on diaphragmatic activity and tidal volume in preterm infants. *J. Pediatr.* 167,70–75 (2015).
83. Williams, E. E. et al. Electrical activity of the diaphragm following a loading dose of caffeine citrate in ventilated preterm infants. *Pediatr. Res.* 87, 740–744 (2020).
84. Benameur, M., Goldman, M. D., Ecoffey, C. & Gaultier, C. Ventilation and thoracoabdominal asynchrony during halothane anesthesia in infants. *J. Appl. Physiol.* (1985) 74, 1591–1596 (1993).
85. Trang, T. T., Viires, N. & Aubier, M. Effect of steroids on diaphragm of newborn, weanling adolescent, and adult rats. *Am. Rev. Respir. Dis.* 146,26–31 (1992).
86. Khirani, S. et al. Diaphragmatic function in infants and children with congenital diaphragmatic hernia: a cross-sectional study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 53, 740–747 (2018).
87. Dassios, T., Kaltsogianni, O., Dixon, P. & Greenough, A. Effect of maturity and infection on the rate of relaxation of the respiratory muscles in ventilated, newborn infants. *Acta Paediatr.* 107, 587–592 (2018).
88. Song, Y. et al. In utero LPS exposure impairs preterm diaphragm contractility. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 49, 866–874 (2013).
89. Stein, H. & Firestone, K. Application of neurally adjusted ventilatory assist in neonates. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 19,60–69 (2014).
90. Shetty, S., Hunt, K., Peacock, J., Ali, K. & Greenough, A. Crossover study of assist-control ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Eur. J. Pediatr.* 176, 509–513 (2017).
91. Kallio, M. et al. NIV NAVA versus nasal CPAP in premature infants: a randomized clinical trial. *Neonatology* 116, 380–384 (2019).

Πίνακας 1. Μέθοδοι αξιολόγησης της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών και του αναπνευστικού έργου.

	Μεθοδολογία	Πλεονεκτήματα και κλινική συσχέτιση	Περιορισμοί
Ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ)	Ανίχνευση του ηλεκτρικού σήματος του διαφράγματος στην επιφάνεια ή μέσω οισοφαγικού και γαστρικού καθετήρα	Ευαίσθητη ανίχνευση της έναρξης της αναπνευστικής προσπάθειας, παρέχει πληροφορίες για το μέγεθος της αναπνευστικής προσπάθειας, εφαρμογή στον NAVA	Απαιτείται εξειδικευμένος εξοπλισμός
Μέγιστες αναπνευστικές πιέσεις (P_Imax, P_Emax)	Μέτρηση των μέγιστων πιέσεων κατά τη διάρκεια εισπνοής και της εκπνοής που παράγονται κατά τη διάρκεια του κλάματος έναντι αποκλεισμένου αεραγωγού	Οι μέγιστες πιέσεις είναι μέτρο εκτίμησης της μυϊκής ισχύος και αυξάνουν με την ωρίμανση	Η αξιολόγηση εξαρτάται από την προσπάθεια. Μεγάλη διασπορά των φυσιολογικών τιμών.
Διέγερση του φρενικού νεύρου	Ηλεκτρομαγνητική διέγερση του φρενικού νεύρου και μέτρηση του ΗΜΓ του διαφράγματος και της διαφραγματικής πίεσης.	Ακούσια μέθοδος	Απαιτείται εξειδικευμένος εξοπλισμός
Pressure Time Index (PTI)	Προϊόν του γινομένου της μέσης διαφραγματικής πίεσης προς τη μέγιστη εισπνευστική διαφραγματική πίεση και του κλάματος του χρόνου εισπνοής προς το συνολικό χρόνο του κύκλου αναπνοής	Σύνθετος δείκτης της αποτελεσματικότητας των αναπνευστικών μυών: μικρότερος συντελεστής λειτουργίας όταν η εισπνοή περιλαμβάνει ένα υψηλό ποσοστό της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης και συμβαίνει κατά τη διάρκεια μεγάλου μέρους του αναπνευστικού κύκλου	Απαιτείται εξειδικευμένος εξοπλισμός και ανάλυση μετά τη μέτρηση
Μη-σταθμισμένη αναπνευστική επαγωγική πληθυσμογραφία-Θωρακοκοιλιακή ασυγχρονία (ΤΑΑ)	Έλλειψη συγχρονισμού μεταξύ του θώρακα και της κοιλιάς κατά τη διάρκεια της αναπνοής και υπολογισμός της αντίστοιχης διαφοράς φάσης	Μη επεμβατική μέθοδος. Η συνεχής θετική πίεση των αεραγωγών μειώνει την ΤΑΑ. Η ασυγχρονία μειώνεται μετά τη σίτιση	Χρήσιμη μόνο σε νεογνά που δεν βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό
Ρυθμός χαλάρωσης των αναπνευστικών μυών	Μεγαλύτερος χρόνος χαλάρωσης που μεσολαβεί μετά τα σήματα σύσπασης από την κόπωση των αναπνευστικών μυών	Οι κυματομορφές πίεσης του αναπνευστήρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υποκατάστατο για τον υπολογισμό του βαθμού χαλάρωσης. Λιγότερο αποτελεσματική αναπνευστική μυϊκή λειτουργία επί παρουσίας συστηματικής λοίμωξης και σε βρέφη μικρότερης ηλικίας κύησης	Δύσκολοι υπολογισμοί. Επί του παρόντος δεν είναι διαθέσιμος σε πραγματικό χρόνο
Υπερηχογράφημα διαφράγματος	Το πάχος του διαφράγματος και το εύρος των διαφραγματικών κινήσεων μπορούν να μετρηθούν μη επεμβατικά	Φθηνή, μη ιονίζουσα και εύκολα προσβάσιμη μέθοδος. Η κινητικότητα του διαφράγματος μειώνεται κατά τη διάρκεια της κόπωσης. Το πάχος του διαφράγματος είναι μεγαλύτερο στα τελειόμηνα συγκριτικά με τα πρόωρα νεογνά.	Πιο σημαντική σε νεογνά με αυθόρμητη αναπνοή.

Εικόνα 1: Μετατόπιση του θώρακα και της κοιλιάς σε συνάρτηση χρόνου. Όταν τα δύο διαμερίσματα κινούνται ασύγχρονα (θωρακοκοιλιακή ασυγχρονία), μπορεί να υπολογιστεί η διαφορά φάσης (ϕ) μεταξύ της κίνησης των δύο διαμερισμάτων.



REM (sleep)	Rapid eye movement – ύπνος γρήγορης κίνησης οφθαλμών
s/cm	Seconds per centimeter
SIMV	Synchronized intermittent mandatory ventilation – συγχρονισμένος διαλείπων υποχρεωτικός αερισμός
TAA	Thoraco-abdominal asynchrony – Θωρακοκοιλιακή ασυγχρονία
Ti	Χρόνος εισπνοής
Ttot	Αναπνευστικός κύκλος-Ολικός χρόνος αναπνοής
Wrs	Work Rate of the Respiratory System- Έργο αναπνοής του αναπνευστικού συστήματος
EA	Έργο αναπνοής
HΜΓ	Ηλεκτρομυογράφημα

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

A/C	Assist/Control ventilation- υποβοηθούμενος/ελεγχόμενος αερισμός
ACE	Angiotensin converting enzyme - μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης
BPD	Bronchopulmonary dysplasia- βρογχοπνευμονική δυσπλασία
CDH	Congenital diaphragmatic hernia – συγγενής διαφραγματοκήλη
cm H ₂ O	Centimeter of water – εκατοστά στήλης νερού
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure – συνεχής θετική πίεση των αεραγωγών
Edi	Diaphragm electrical activity – ηλεκτρική δραστηριότητα διαφράγματος
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen- κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου
FRC	Functional Residual Capacity- λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα
Hz	Hertz
IMV	Intermittent mandatory ventilation- διαλείπων υποχρεωτικός αερισμός
NAVA	Neurally adjusted ventilatory assist- υποβοηθούμενος αερισμός με συγχρονισμό από την ηλεκτρική διέγερση του διαφράγματος
Pdi	Δια-διαφραγματική πίεση
Pdimax	Μέγιστη δια-διαφραγματική πίεση
PEmax	Maximal expiratory pressure – μέγιστη εκπνευστική πίεση
Pes	Οισοφάγεια πίεση
Pgas	Γαστρική πίεση
PImax	Maximal inspiratory pressure- μέγιστη εισπνευστική πίεση
Pimean	Μέση εισπνευστική πίεση αεραγωγών
PTI	Pressure-time index- δείκτης πίεσης-χρόνου
PTIdi	Διαφραγματικός δείκτης πίεσης-χρόνου
PTP	Pressure-time product- Προϊόν πίεσης-χρόνου