

Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA)

Gianmaria Cammarota, Valentina Bergamaschi, Paolo Navalesi

◎ OBIETTIVI

1. Descrivere l'attività elettrica del diaframma (EADi) come indice di *drive* respiratorio.
2. Definire l'impatto della *neurally adjusted ventilatory assist* (NAVA) sull'interazione tra paziente e ventilatore.
3. Illustrare le differenze tra NAVA e ventilazione con supporto di pressione (PSV).

INTRODUZIONE

Lo scopo della ventilazione meccanica è quello di sostenere la funzione respiratoria finché la malattia acuta polmonare non è guarita. Per cercare di migliorare l'assistenza al paziente critico con insufficienza respiratoria acuta sono state introdotte, in questi ultimi anni, nuove modalità di supporto ventilatorio che differiscono tra loro per il modo con cui il ventilatore applica la pressione alle vie aeree [1].

Nelle forme gravi di insufficienza respiratoria acuta, gli scambi gassosi e l'integrità del polmone sono assicurati con tecniche di supporto totale della ventilazione (ventilazione controllata), nelle quali l'attività respiratoria spontanea del paziente è del tutto assente. Pur potendo essere considerate dei presidi salvavita, esse richiedono che il paziente sia sedato e spesso curarizzato [2], con il rischio che la mancanza di attività dei muscoli respiratori provochi atrofia, soprattutto a carico del diaframma.

Le modalità di supporto ventilatorio parziale (ventilazione assistita), sono state sviluppate per limitare gli effetti avversi della ventilazione a supporto totale: esse consentono al paziente, che mantiene intatta l'attività respiratoria spontanea, di avviare l'atto respiratorio meccanico e di interagire con il ventilatore per produrre un flusso e un volume inspiratorio. La coordinazione tra paziente e ventilatore è spesso problematica; quando è precaria,

il consumo energetico dei muscoli respiratori aumenta [5, 6] e questo può compromettere l'esito finale [7].

L'interazione paziente-ventilatore si fonda su alcuni elementi fondamentali: avvio (trigger inspiratorio) e interruzione (trigger espiratorio) del supporto meccanico, profilo ed entità del supporto erogato [8, 9].

Le attuali forme di assistenza parziale sfruttano dei segnali pneumatici quali flusso, pressione, volume. Benché in uso, e con successo, da parecchie decine d'anni, queste forme di assistenza ventilatoria presentano (almeno in teoria) numerosi limiti. L'impiego di segnali pneumatici nella gestione del ventilatore può risentire delle modificazioni delle proprietà meccaniche del sistema respiratorio del paziente [10-12], delle resistenze imposte dalle protesi tracheali [13] e, nel caso di ventilazione non invasiva, della presenza di eventuali perdite d'aria dal circuito [14]. Per ovviare a questi inconvenienti è stata di recente proposta una nuova modalità di ventilazione: la *neurally adjusted ventilatory assist* o NAVA [15]. La NAVA utilizza l'attività elettrica del diaframma (EADi), rilevata con elettromiografia transesofagea, per iniziare e terminare l'atto respiratorio meccanico e per modulare il profilo del supporto inspiratorio meccanico [15]. Sfruttando l'EADi per la gestione del ventilatore, la NAVA sembrerebbe costituire l'approccio ideale per garantire una completa coordinazione tra inspirazione spontanea e assistenza meccanica.

I centri del respiro mandano un segnale inspiratorio (*drive* neurale) che, attraverso i nervi periferici, giunge ai muscoli respiratori tra cui il diaframma, innervato dai nervi frenici. L'eccitazione del diaframma, il principale muscolo respiratorio, è rilevata come segnale elettromiografico; essa provoca la contrazione dei muscoli respiratori, l'espansione della gabbia toracica e dei polmoni (inspirazione). L'EADi rappresenta la trasformazione del *drive* neurale in *output* ventilatorio, il cosiddetto accoppiamento neuroventilatorio [15]. L'EADi è il risultato della sommatoria, spaziale e temporale, dell'attività elettrica di tutte le unità motorie del diaframma reclutate [15]; essa riflette più da vicino il *drive* neurale [16]. Ovviamente, l'impiego dell'EADi come espressione dell'*output* dei centri respiratori implica l'integrità dei nervi frenici e delle giunzioni neuromuscolari e assume che il diaframma sia il principale muscolo respiratorio [15].

DESCRIZIONE DELLA TECNICA

Fino ad alcuni anni fa non era possibile registrare fedelmente l'EADi a causa di interferenze provenienti dall'attività elettrica del cuore, dalla peristalsi esofagea, dall'attività simultanea di altri muscoli respiratori e dal rumore prodotto dal materiale elettrico presente nell'ambiente; per questo motivo non era possibile neanche farne un uso clinico vantaggioso [17-22]. Oggi, invece, disponiamo di elettrodi miniaturizzati applicabili a una comune sonda nasogastrica e *software* capaci di rilevare, filtrare, e elaborare l'EADi in tempo reale, in modo da renderlo disponibile per l'uso clinico e pilotare un ventilatore automatico [15, 23-26].

Il sondino nasogastrico, opportunamente modificato in modo da apporvi il sistema di elettrodi, consente la rilevazione dell'EADi dalla porzione crurale del diaframma con una procedura relativamente semplice [27]. Il rilevamento e la quantificazione dell'attività elettrica della porzione crurale del diaframma attraverso un sistema di elettrodi bipolari posti nel terzo distale dell'esofago sono stati validati nell'uomo [28]. L'EADi del diaframma crurale è espressione dell'attività globale del muscolo in volontari sani [28] e in pazienti con insufficienza respiratoria acuta e cronica [13, 29-32]. Rispetto agli elettrodi di superficie, quelli esofagei presentano il vantaggio di non risentire dell'attività dei muscoli espiratori e posturali (*cross-talking*) e degli strati sottocutanei [21].

Il segnale elettrico diaframmatico, rilevato dagli elettrodi esofagei, è inviato al ventilatore dove un *software* dedicato lo trasforma e lo impiega per pilotare il supporto ventilatorio meccanico. La "quantità" di assistenza meccanica offerta dalla NAVA dipende dall'EADi e da un fattore di guadagno (NAVA *gain*). In breve, nel corso dell'inspirazione, la pressione delle vie aeree è direttamente proporzionale all'EADi (Fig. 111.1), secondo l'equazione:

$$P_{aw} \text{ (cmH}_2\text{O)} = \text{EADi (}\mu\text{V)} \times \text{NAVA gain (cmH}_2\text{O}/\mu\text{V)},$$

dove P_{aw} è la pressione delle vie aeree.



Fig. 111.1 Immagine dello schermo del ventilatore durante la fase di controllo della corretta posizione del sondino che monta gli elettrodi per la registrazione dell'EADi. Nella parte superiore sono illustrate le 4 tracce elettromiografiche derivanti dalle 4 coppie di elettrodi (il nono serve per la messa a terra). Nelle due tracce centrali (seconda e terza, dall'alto) è presente il segnale elettromiografico "crudo" (cioè non trattato), il primo alla sinistra. Nell'ultima traccia, in basso, è mostrato il segnale EADi trattato (filtrazione, amplificazione, rettificazione e integrazione). Si osservi la riduzione dell'ampiezza delle onde P man mano che si procede dalle tracce più alte a quelle più basse. La posizione ottimale del sondino corrisponde a una prevalenza di attività elettromiografica del diaframma nelle due tracce centrali.

In questo modo, il supporto erogato dal ventilatore è costantemente sotto il controllo dei centri respiratori del paziente e corrisponde, istante per istante, alla richiesta ventilatoria del paziente, a prescindere dalle proprietà meccaniche del sistema respiratorio e di eventuali variazioni della geometria del muscolo [19, 31], facendo sì che all'aumentare della richiesta ventilatoria corrisponda un aumento di assistenza meccanica da parte del ventilatore e viceversa [15, 27]. Inoltre, con questa modalità, alla naturale variabilità del *drive* neurale corrisponde un'equivalente variabilità del supporto ventilatorio [15, 27].

La NAVA elimina tutti i limiti legati all'impiego di *trigger* pneumatici, quali la presenza di pressione positiva di fine espirazione intrinseca (PEEPi) e di perdite d'aria dal circuito; le variazioni della domanda ventilatoria da parte del paziente (es., febbre) e delle proprietà meccaniche del sistema respiratorio (es., broncospasmo).

Infine, l'uso del controllo neurale della ventilazione meccanica ha il vantaggio di migliorare la sincronia tra paziente e ventilatore, migliorando il *comfort* del soggetto [33].

CAMPI DI APPLICAZIONE

La prima descrizione di questa tecnica risale a 10 anni fa [15]. La NAVA è entrata in commercio ed è disponibile per l'uso clinico da circa un anno. In linea di principio la NAVA trova indicazione in qualunque forma di insufficienza respiratoria acuta e cronica riacutizzata che necessita di assistenza ventilatoria, purché non esistano controindicazioni all'inserimento di un sondino nasogastrico e vi sia integrità funzionale dell'asse centri nervosi-nervo frenico-diaframma. Quando è necessario sedare il paziente o ricorrere all'impiego di miorilassanti questa tecnica, ovviamente, non può essere utilizzata.

Allo et al.[34], in uno studio su conigli in respiro spontaneo, hanno trovato che nel danno polmonare acuto (ALI) indotto da inalazione di acido cloridrico, per effetto dell'attivazione del nervo vago, esisteva un'attivazione atipica del diaframma, caratterizzata da un aumento dell'attività tonica e fasica del muscolo. L'applicazione della pressione positiva di fine espirazione (PEEP) riduceva l'attività tonica, mentre aumentava quella fasica. L'applicazione di NAVA, invece, riduceva l'attività diaframmatica fasica, diminuendo lo sforzo respiratorio e mantenendo invariati il volume corrente (4-5 mL/kg) e la frequenza respiratoria. Beck et al. [35], in un analogo preparato animale di ALI, hanno trovato che l'applicazione non invasiva di NAVA migliorava gli scambi gassosi e riduceva il carico di lavoro del diaframma.

La limitazione al flusso espiratorio, con conseguente intrappolamento di aria nelle vie aeree e aumento della PEEP_i [36-38], caratterizza il paziente con riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD) grave. La PEEP_i è un carico di lavoro aggiuntivo imposto ai muscoli respiratori, e può costituire una parte rilevante del lavoro respiratorio globale [39]. Durante supporto ventilatorio parziale il paziente, per poter ridurre la pressione delle vie aeree (trigger a pressione) o generare un flusso inspiratorio (trigger a flusso) e "innescare" l'assistenza del ventilatore automatico, deve innanzitutto vincere l'ostacolo rappresentato dalla PEEP_i [37, 40]. Esaminando la pressione esofagea e quella transdiaframmatica (espressione dello sforzo inspiratorio dei muscoli respiratori in generale la prima, e del diaframma in particolare la seconda) è stato ripetutamente osservato che la PEEP_i aggiunge un significativo carico di lavoro ai muscoli respiratori e ritarda l'erogazione del supporto meccanico da parte del ventilatore [41]. Per ovviare a questi due problemi si applica una PEEP estrinseca (PEEP_e), tale da controbilanciare la PEEP_i [41]. La scelta del valore di PEEP_e non è tuttavia facile: valori troppo bassi rischiano di essere insufficienti; valori troppo elevati producono iperinflazione, con tutti i rischi (emodinamici e ventilatori) che ne conseguono [11, 42, 43]. Con la NAVA, la contrazione del diaframma e l'erogazione del supporto ventilatorio avvengono pressoché contemporaneamente, non ci sono ritardi e non è necessario introdurre una PEEP_e [15].

Da tempo è stata riconosciuta l'importanza, ai fini di una corretta ventilazione, dell'interazione paziente-ventilatore [5, 7, 8, 12, 44, 45] che è sensibilmente migliorata dall'impiego del *drive* neurale utilizzato dalla NAVA: c'è, infatti, sincronia tra inizio/fine dello sforzo dei muscoli respiratori, e inizio/fine dell'applicazione della pressione alle vie aeree [9, 15, 46]. Inoltre, durante l'inspirazione c'è una relazione diretta tra attività del diaframma e supporto meccanico, come si capisce osservando i profili delle tracce di EADi e P_{aw} (Fig. 111.1). La NAVA – a differenza della forma di supporto parziale più comunemente usata, la ventilazione con supporto di pressione (PSV) – si è dimostrata capace di mantenere una perfetta sincronia paziente-macchina a prescindere

dall'entità del livello di assistenza fornito, sia nell'animale [47] sia nel paziente ricoverato in Terapia Intensiva (TI) per insufficienza respiratoria acuta [27].

Sinderby et al.[48] hanno dimostrato che la NAVA è bene integrata con i sistemi di controllo respiratorio; aumentando il NAVA *gain*, l'EADi diminuisce e non c'è sovradistensione del polmone, anche a volumi polmonari elevati. Grazie ai riflessi intrinseci di controllo nel corso dell'inspirazione [48], non esiste alcun rischio che la NAVA possa erogare un eccesso di assistenza [27, 47, 49].

Colombo et al.[27] hanno condotto uno studio in cui confrontavano NAVA e PSV in 15 pazienti con insufficienza respiratoria acuta di varia natura, applicando a entrambe 3 livelli di assistenza. Le differenze tra le due modalità sono risultate evidenti ai livelli elevati di assistenza: la NAVA non erogava un eccesso di assistenza, migliorava la sincronia paziente-ventilatore ed evitava la comparsa di sforzi inefficaci. In particolare, con la NAVA il volume corrente si manteneva stabile ed era indipendente dal livello di NAVA *gain* impostato, mentre aumentava significativamente in corso di PSV. Infine, a differenza della PSV, la NAVA non produceva alcun ritardo tra eventi neurali ed eventi meccanici della fase inspiratoria ed espiratoria.

In 15 pazienti critici sottoposti a ventilazione meccanica, Brander et al.[49] hanno riportato che l'aumento progressivo del NAVA *gain* provocava una riduzione dell'EADi, ma senza che vi fosse un rilevante incremento del volume corrente o peggioramento delle condizioni emodinamiche.

Un altro campo di applicazione della NAVA è rappresentato dall'assistenza respiratoria nel bambino, nel quale le alte frequenze respiratorie, i piccoli volumi correnti, i tubi endotracheali di piccolo diametro, talvolta non cuffiati, non garantiscono che vi sia una buona interazione paziente-ventilatore. In uno studio su conigli con ALI, Beck et al.[47] confrontando NAVA e PSV a 3 livelli di assistenza, concludevano che solo durante PSV l'incidenza di sforzi inefficaci cresceva all'aumentare del supporto, e che questo aumentava il lavoro respiratorio.

Anche nell'ambito dell'assistenza ventilatoria non invasiva la NAVA può offrire vantaggi rispetto alle consuete modalità di ventilazione che fanno uso di segnali pneumatici. Beck et al.[35], studiando su 10 conigli con ALI gli effetti della NAVA (con tecnica invasiva e non invasiva), concludevano che, nonostante le perdite d'aria del circuito, l'applicazione di NAVA in modalità non invasiva era comunque efficace nel ridurre lo sforzo dei muscoli respiratori e nel mantenere la sincronia tra attività dei muscoli respiratori e supporto meccanico. Moerer et al.[33], in uno studio condotto su 7 soggetti normali, hanno paragonato l'impiego di PSV e NAVA in ventilazione non invasiva tramite casco. Sincronia, sforzo inspiratorio e *comfort* dei soggetti risultavano tutti migliori con la NAVA [33].

DESCRIZIONE PRATICA

La NAVA è commercializzata da un'unica azienda produttrice. La NAVA utilizza un sondino nasogastrico munito di elettrodi che rilevano l'EADi. Dei 9 elettrodi



disposti nella porzione terminale della sonda, 8 sono dedicati alla registrazione del segnale, mentre 1 è utilizzato per la messa a terra. Il sondino, disponibile in diverse misure, è bagnato con soluzione fisiologica (non con soluzioni lubrificanti, che danneggerebbero gli elettrodi) prima di essere introdotto in esofago.

Una volta inserito, si verifica la corretta posizione del sondino controllando prima l'attività cardiaca, poi l'EADi. Il sondino è collegato al ventilatore automatico tramite uno speciale cavo e si seleziona l'apposita funzione *EADi catheter positioning*, che fornisce un'utile guida all'inserimento del sondino nella corretta posizione. Sullo schermo compaiono 4 tracce, che rappresentano il segnale elettrocardiografico e quello elettromiografico (Fig. 111.2). Il sondino è inserito in modo che l'ampiezza delle onde P e del complesso QRS si riduca progressivamente dalle derivazioni più rostrali a quelle più caudali. Trovare la corretta posizione del sondino in pazienti con aritmie cardiache e nei portatori di *pacemaker* può essere piuttosto complicato. Dopo aver soddisfatto i criteri elettrocardiografici, è necessario verificare che il segnale elettromiografico sia più evidente nei tracciati ottenuti dalle 2 coppie di elettrodi centrali, per garantire che l'attività del diaframma sia correttamente registrata a prescindere dall'entità dell'escursione inspiratoria del muscolo.

I parametri da impostare in modalità NAVA sono il NAVA *gain*, il valore di PEEP, la soglia del trigger neurale e di quello pneumatico, la ventilazione di sicurezza e quella di *backup*. L'impostazione del trigger neurale implica di stabilire la quota di EADi che, addizionata al rumore di fondo, rappresenta la soglia di avvio del supporto meccanico. Il trigger pneumatico, a flusso o a pressione, è utilizzato come meccanismo di sicurezza, nel caso in cui ci siano interferenze che limitino il funzionamento del *trigger* neurale. Trigger neurale e pneumatico lavorano seguendo il principio del *first serves first*, in base al quale l'assistenza è innescata dal trigger che si attiva per primo. È inoltre richiesta l'impostazione di una ventilazione di sicurezza (in PSV) che entra in azione nel momento in cui il segnale EADi perde in qualità (es., spostamento o usura del sondino). Inoltre, è indispensabile stabilire una ventilazione di *back-up* a controllo di pressione nel caso compaiano episodi di apnea o di assenza di segnale elettromiografico (es., sedazione eccessiva, curarizzazione).

La NAVA non può essere utilizzata nei casi in cui sia impossibile introdurre in esofago una sonda nasogastrica

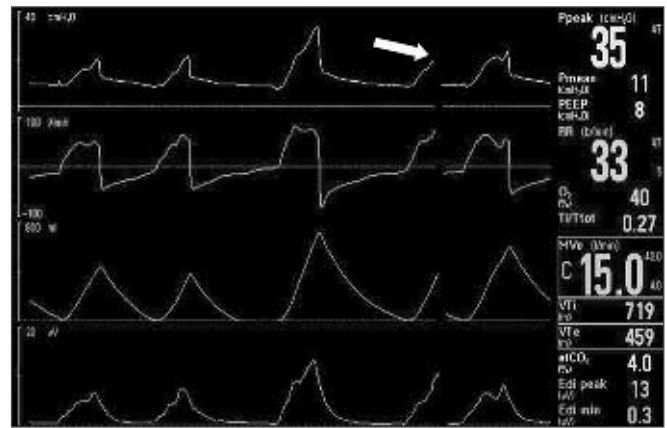


Fig. 111.2 Immagine dello schermo del ventilatore durante NAVA. Dall'alto in basso, sono raffigurate le tracce di: 1. pressione delle vie aeree (cmH₂O); 2. flusso (L/min); 3. volume (mL); 4. attività elettrica del diaframma (µV). Nella parte destra dello schermo sono riportati i valori numerici istantanei dei diversi parametri (freccia). Si notino l'estrema variabilità dei segnali e il rapporto di proporzionalità esistente tra attività elettrica del diaframma e pressione delle vie aeree (supporto ventilatorio).

(es., chirurgia esofagea recente, sanguinamento gastroesofageo, presenza di varici esofagee, trauma facciale). Le difficoltà della ventilazione NAVA riguardano soprattutto la corretta posizione della sonda in esofago. Anche per la NAVA valgono le limitazioni che sono descritte per le usuali tecniche di supporto parziale della ventilazione. Inoltre, come è già stato anticipato, la NAVA non può essere utilizzata quando vi sono alterazioni anatomiche e/o funzionali dei centri respiratori nel tronco encefalico, dei nervi frenici, della giunzione neuromuscolare e del diaframma.

COMPLICAZIONI

Oltre alle complicazioni dovute all'inserimento del sondino (sanguinamenti, introduzione della sonda in trachea, creazione di false strade, lesioni da decubito) esiste il rischio di dislocazione del sondino. Si cerca di ovviare fissando con cura il sondino e segnando dei riferimenti sulla sua superficie, in modo da poterne verificare periodicamente la corretta posizione. L'azienda produttrice consiglia di sostituire il sondino dopo 5 giorni di NAVA; può essere lasciato in sede se utilizzato soltanto con finalità metaboliche (sommministrazione di diete enterali).

**DA RICORDARE**

1. La *neurally adjusted ventilatory assist* o NAVA è una tecnica di supporto parziale della ventilazione, nella quale l'intervento del ventilatore è sincronizzato sull'attività elettrica del diaframma. L'inizio e la fine dell'atto meccanico e il suo profilo nel corso dell'inspirazione sono funzione dell'attività elettrica del diaframma (EADi).
2. Rispetto alle altre forme di assistenza ventilatoria parziale, la NAVA garantisce un'interazione paziente-ventilatore ottimale, a prescindere dalle proprietà meccaniche del sistema respiratorio e dalla presenza di fattori di "disturbo" esterni, quali perdite d'aria ed elementi resistivi aggiuntivi.

BIBLIOGRAFIA

1. NAVALESI P, COSTA R. New modes of mechanical ventilation: proportional assist ventilation, neurally adjusted ventilatory assist, and fractal ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2003; **9**:51-8.
2. ARGOV Z, MASTAGLIA FL. Drug therapy: Disorders of neuromuscular transmission caused by drugs. *N Engl J Med* 1979; **301**:409-13.
3. LE BOURDELLES G, VIRES N, BOCZKOWSKI J, et al. Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **149**:1539-44.
4. LEVINE S, NGUYEN T, TAYLOR N, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 2008; **358**:1327-35.
5. TOBIN MJ, JUBRAN A, LAGHI F. Patient-ventilator interaction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163**:1059-63.
6. TOBIN MJ, LAGHI F, JUBRAN A. Respiratory muscle dysfunction in mechanically-ventilated patients. *Mol Cell Biochem* 1998; **179**:87-98.
7. THILLE AW, RODRIGUEZ P, CABELLO B, et al. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2006; **32**:1515-22.
8. NAVALESI P, COSTA R, CERIANA P, et al. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients: helmet versus facial mask. *Intensive Care Med* 2007; **33**:74-81.
9. SINDERBY C, BECK J. Proportional assist ventilation and neurally adjusted ventilatory assist – better approaches to patient ventilator synchrony? *Clin Chest Med* 2008; **29**:329-42, vii.
10. YANOS J, BANNER A, STANKO R, et al. Ventilatory responses to inspiratory threshold loading in humans. *J Appl Physiol* 1990; **68**:2511-20.
11. RANIERI VM, GIULIANI R, CINNELLA G, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993; **147**:5-13.
12. NAVA S, BRUSCHI C, RUBINI F, et al. Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. *Intensive Care Med* 1995; **21**:871-9.
13. BROCHARD L, RUA F, LORINO H, et al. Inspiratory pressure support compensates for the additional work of breathing caused by the endotracheal tube. *Anesthesiology* 1991; **75**:739-45.
14. CALDERINI E, CONFALONIERI M, PUCCIO PG, et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: the role of expiratory trigger. *Intensive Care Med* 1999; **25**:662-7.
15. SINDERBY C, NAVALESI P, BECK J, et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 1999; **5**:1433-6.
16. LOURENCO RV, CHERNIACK NS, MALM JR, et al. Nervous output from the respiratory center during obstructed breathing. *J Appl Physiol* 1966; **21**:527-33.
17. BECK J, SINDERBY C, LINDSTROM L, et al. Influence of bipolar esophageal electrode positioning on measurements of human crural diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 1996; **81**:1434-49.
18. BECK J, SINDERBY C, LINDSTROM L, et al. Diaphragm interference pattern EMG and compound muscle action potentials: effects of chest wall configuration. *J Appl Physiol* 1997; **82**:520-30.
19. BECK J, SINDERBY C, LINDSTROM L, et al. Effects of lung volume on diaphragm EMG signal strength during voluntary contractions. *J Appl Physiol* 1998; **85**:1123-34.
20. BECK J, SINDERBY C, WEINBERG J, et al. Effects of muscle-to-electrode distance on the human diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 1995; **79**:975-85.
21. SINDERBY C, FRIBERG S, COMTOIS N, et al. Chest wall muscle cross talk in canine costal diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 1996; **81**:2312-27.
22. WEINBERG J, SINDERBY C, SULLIVAN L, et al. Evaluation of diaphragm electromyogram contamination during progressive inspiratory maneuvers in humans. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1997; **37**:143-53.
23. SINDERBY C, INGVARSSON P, SULLIVAN L, et al. Electromyographic registration of diaphragmatic fatigue during sustained trunk flexion in cervical cord injured patients. *Paraplegia* 1992; **30**:669-77.
24. SINDERBY C, LINDSTROM L, COMTOIS N, et al. Effects of diaphragm shortening on the mean action potential conduction velocity in canines. *J Physiol* 1996; **90**:207-14.
25. SINDERBY C, LINDSTROM L, GRASSINO AE. Automatic assessment of electromyogram quality. *J Appl Physiol* 1995; **79**:1803-15.
26. SINDERBY CA, BECK JC, LINDSTROM LH, et al. Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG. *J Appl Physiol* 1997; **82**:1370-7.
27. COLOMBO D, CAMMAROTA G, BERGAMASCHI V, et al. Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2008; **34**:2010-8.
28. BECK J, SINDERBY C, LINDSTROM L, et al. Crural diaphragm activation during dynamic contractions at various inspiratory flow rates. *J Appl Physiol* 1998; **85**:451-8.
29. BECK J, GOTTFRIED SB, NAVALESI P, et al. Electrical activity of the diaphragm during pressure support ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**:419-24.
30. BECK J, WEINBERG J, HAMNEGARD CH, et al. Diaphragmatic function in advanced Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2006; **16**:161-7.
31. SINDERBY C, SPAHIJA J, BECK J, et al. Diaphragm activation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163**:1637-41.
32. SINDERBY C, WEINBERG J, SULLIVAN L, et al. Diaphragm function in patients with cervical cord injury or prior poliomyelitis infection. *Spinal Cord* 1996; **34**:204-13.
33. MOERER O, BECK J, BRANDER L, et al. Subject-ventilator synchrony during neural versus pneumatically triggered non-invasive helmet ventilation. *Intensive Care Med* 2008; **34**:1615-23.
34. ALLO JC, BECK JC, BRANDER L, et al. Influence of neurally adjusted ventilatory assist and positive end-expiratory pressure on breathing



- pattern in rabbits with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; **34**:2997-3004.
35. BECK J, BRANDER L, SLUTSKY AS, et al. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist in rabbits with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2008; **34**:316-23.
36. PEPE PE, MARINI JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis* 1982; **126**:166-70.
37. SMITH TC, MARINI JJ. Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. *J Appl Physiol* 1988; **65**:1488-99.
38. MALTAIS F, REISSMANN H, NAVALESI P, et al. Comparison of static and dynamic measurements of intrinsic PEEP in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **150**:1318-24.
39. APPENDINI L, PURRO A, PATESSIO A, et al. Partitioning of inspiratory muscle workload and pressure assistance in ventilator-dependent COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **154**:1301-9.
40. ROSSI A, BRANDOLESE R, MILIC-EMILI J, et al. The role of PEEP in patients with chronic obstructive pulmonary disease during assisted ventilation. *Eur Respir J* 1990; **3**:818-22.
41. APPENDINI L, PATESSIO A, ZANABONI S, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **149**:1069-76.
42. MACKLEM PT. Hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1984; **129**:1-2.
43. SIMILOWSKI T, YAN S, GAUTHIER AP, et al. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med* 1991; **325**:917-23.
44. JUBRAN A, VAN DE GRAAFF WB, TOBIN MJ. Variability of patient-ventilator interaction with pressure support ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**:129-36.
45. LEUNG P, JUBRAN A, TOBIN MJ. Comparison of assisted ventilator modes on triggering, patient effort, and dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155**:1940-8.
46. SINDERBY C. Ventilatory assist driven by patient demand. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **168**:729-30.
47. BECK J, CAMPOCCIA F, ALLO JC, et al. Improved synchrony and respiratory unloading by neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) in lung-injured rabbits. *Pediatr Res* 2007; **61**:289-94.
48. SINDERBY C, BECK J, SPAHIJA J et al. Inspiratory muscle unloading by neurally adjusted ventilatory assist during maximal inspiratory efforts in healthy subjects. *Chest* 2007; **131**:711-7.
49. BRANDER L, LEONG-POI H, BECK J, et al. Titration and Implementation of Neurally Adjusted Ventilatory Assist in Critically Ill Patients. *Chest* 2008. Epub ahead of print. DOI: 10.1378/chest.08-1747

