

●総 説●

Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA)

高橋大二郎^{1,2,3)}, Christer SINDERBY^{1,4,5)}, 中村友彦³⁾, Jennifer BECK^{1,6)}

キーワード: neurally adjusted ventilatory assist, diaphragm electrical activity, patient-ventilator interaction

要 約

NAVA (neurally adjusted ventilatory assist: 神経調節補助換気) は、横隔膜電気的活動を利用し呼吸補助のタイミングや吸気圧および換気量を制御する人工呼吸器モードであり、小児・新生児から成人領域まで多岐にわたる使用が可能である。

NAVA で患者の呼吸努力に応じた自然な呼吸パターンによる呼吸補助を行い、神経フィードバック機構を利用し適切な吸気時間の設定や過剰な圧(容量)補助の制限が可能で、患者-人工呼吸器間の非同期を改善する。また、横隔膜電気的活動によって患者自身の呼吸努力をモニタリングすることができる。非挿管デバイスや、リーク量が大きい症例でも換気することができる。

NAVA は人工呼吸患者に合併する廃用性横隔膜機能低下を予防する。さらに人工呼吸器管理に関連する肺損傷を軽減し、人工呼吸管理期間が短縮できる可能性がある。

はじめに

人工呼吸は集中治療を必要とする患者の約 1/3 に対して施行されている。速やかにガス交換を改善し、呼吸筋の疲労を軽減することができる救命処置であるが、その管理には様々な合併症が存在する^{1,2)}。

人工呼吸を行う場合、自発呼吸との同期と呼吸努力について考慮する必要があり、そのポイントとして以下の3点が重要である。

- 自発吸気と強制換気のタイミング

- 人工呼吸器による供給圧(または一回換気量)と患者の呼吸努力の関係
- 呼吸相での肺虚脱を防止するための圧、つまり終末呼気陽圧(positive end-expiratory pressure: PEEP)の必要量

現在まで人工呼吸器や呼吸器モードに関して様々な研究が行われているが、人工呼吸器管理中における各疾患の病態やリークなどが生体に与える影響に関して詳細に解明されていないため、人工呼吸を自発吸気と正確に同期させる技術には限界がある。その結果として患者-人工呼吸器間の非同期が発生する³⁻⁵⁾。

大多数の人工呼吸器では、吸気トリガーや吸気終了(cycle-off)の制御に圧センサーや圧コントローラが使用されている。実際には人工呼吸が行われている約1/4の患者が、吸気トリガーや吸気終了の非同期の発生、過剰な補助圧や不適切な吸気時間に苦痛を感じている^{3,6,7)}。

圧変化の感知(圧トリガー)を用いて患者自身の呼吸を感知するシステムを利用した人工呼吸器では、患者

1) Keenan Research Centre in the Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Toronto, Canada
2) 福田病院 小児科
3) 長野県立こども病院 総合周産期母子医療センター 新生児科
4) Department of Critical Care Medicine, St-Michael's Hospital, Toronto, Canada
5) Department of Medicine, University of Toronto, Canada
6) Department of Pediatrics, University of Toronto, Canada

の呼吸努力を正しく把握し定量化することができないため、高すぎる呼吸器設定や過度の鎮静が原因となる呼吸筋廃用のリスクが増大する。過剰な呼吸補助により横隔膜電気的活動 (electrical activity of the diaphragm: EAdi) が低下した環境では、早期から呼吸筋の廃用が発症する⁸⁻¹¹⁾。さらに、長期間の人工呼吸は呼吸筋の筋力能力低下のみならず、筋繊維障害、筋萎縮やユビキチン化タンパク質、NF- κ Bやカルパインアイソフォームの過剰発現を引き起こす¹²⁻¹⁴⁾。一方で、人工呼吸中に自発呼吸が存在している、すなわち横隔膜活動性の低下がないことは人工呼吸器管理期間短縮と関連がある¹⁵⁻²⁰⁾。よって換気量や吸気圧を制限し、呼吸補助強度を過不足ない程度に設定することは barotrauma や volutrauma を予防するだけでなく、横隔膜活動性を過剰に抑制しないことによる横隔膜の筋力低下予防の観点からも重要である。

NAVA (neurally adjusted ventilatory assist: 神経調節補助換気) は、フロートリガーや圧トリガーを基本とする一般的な人工呼吸器を使用する際に問題となる非同期を改善するために開発された。NAVA は横隔膜電気的活動を利用し、呼吸補助のタイミングや吸気圧および換気量を制御する。

横隔膜電気的活動

(diaphragm electrical activity: EAdi)

NAVA は横隔膜電気的活動を用いて人工呼吸器をコントロールするため、まずは横隔膜電気的活動について理解する必要がある。

生体における呼吸の神経性調節方法について Fig. 1 に示した²¹⁾。自発呼吸が発生するための最初のシグナルは、呼吸中枢を起源とするインパルスである (ステップ 1)。呼吸中枢より発生したシグナルは横隔神経を介して神経筋接合部へ伝わり (ステップ 2)、横隔膜電気的活動を引き起こす (ステップ 3)。横隔膜の活動電位によってクロスブリッジサイクリングが起こり、横隔膜は収縮する (ステップ 4)。横隔膜の収縮により肺は拡張し (ステップ 5)、その結果として気道を介して肺内へ空気が流入する (ステップ 6)。つまり、胸郭や横隔膜など呼吸筋によって肺は拡張や収縮し、横隔膜の収縮は横隔膜の電気的活動によって呼吸運動は司られている。横隔膜電気的活動の変化は生体が呼吸運動しているタイミングそのものであり、横隔膜電気的活動の

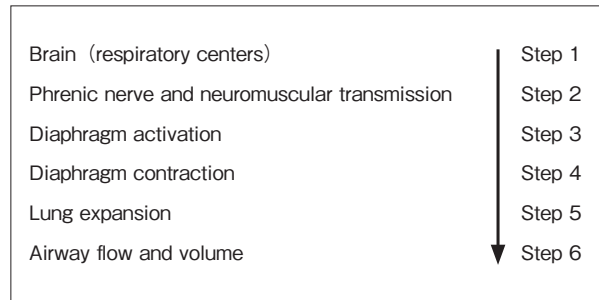


Fig. 1 Steps necessary to transform central respiratory drive into an inspiration

Simplified chain of events involved with spontaneous breathing, beginning with central respiratory drive (Step 1), to the final ventilatory output at the airway (Step 6). With permission, from Beck et al²¹⁾.

強度は呼吸中枢から横隔膜へ向けてどれくらいの強さ (大きさ) で呼吸を促しているかという尺度である。疾患の特異性や重症度によっては、実際に気道を通する換気量と本来神経学的に調節された換気量が一致しない場合が存在する。

横隔膜を含めた呼吸に関与するすべての筋肉由来の電位の総和が、筋収縮を励起している電気的活動を表す。この電気的励起は、刺激の頻度 (rate coding) と刺激伝導に関与する神経数 (nerve fiber recruitment) の調節によってコントロールされている。Rate coding と nerve fiber recruitment に関する情報は、筋肉で測定された活動電位強度の空間的・時間的総和を表す運動単位活動電位へと伝達される。

心筋由来の筋電図は、横隔膜電気的活動の約 10 ~ 100 倍の振幅である。横隔膜電気的活動は特異な測定方法と微弱な活動電位振幅のために、電極フィルターや外部ノイズ、横隔膜以外の筋電図などの影響を受ける。そのため横隔膜電気的活動の測定および横隔膜電気的活動波形の加工には二極式の電極が使用される²²⁾。

通常健常人では、安静時の横隔膜電気的活動振幅は各々の最高振幅の約 1/10 ~ 1/20 で、慢性呼吸障害患者では安静時の横隔膜電気的活動振幅が健常人の 5 ~ 7 倍に増加する^{23, 24)}。

NAVA カテーテルの位置決定には以下の方法を用いる。カテーテル挿入長は、鼻尖から耳孔の距離に、耳孔から剣状突起までの距離を加えた長さで^{25, 26)}、経鼻または経口的に挿入すると胃食道接合部付近の食道に電極が設置され、横隔膜脚の筋電位を感知する (Fig. 2)²⁷⁾。NAVA カテーテルの位置は、カテーテル上の電極で感

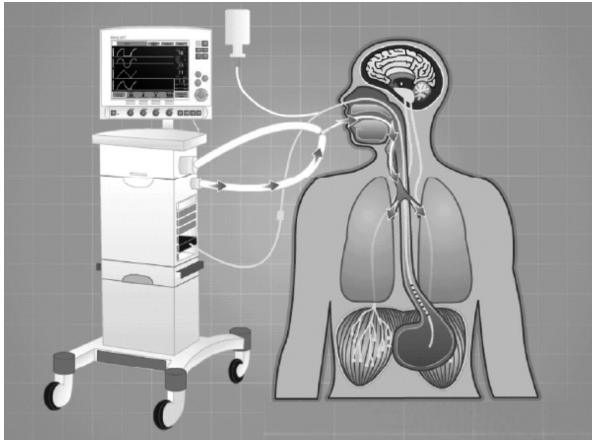


Fig. 2 Schematic representation of the position of the nasogastric feeding tube in the esophagus

Note that the sensors on the feeding tube are located at the level of the crural diaphragm, and that the feeding holes are below in the stomach. The catheter can be passed transnasally or transorally (not shown), and is connected to a module in the ventilator. With permission, from Sinderby et al²⁷⁾.

知する心電図波形を用いて調節し、人工呼吸器内の電極位置確認画面を用いてカテーテルの位置を容易に確認することができる²⁵⁾。

カテーテルの位置は体位や PEEP、腹圧によって移動するが、横隔膜電気的活動測定に影響を与える因子について自動的に考慮されているために安定したシグナルを得ることができ^{22, 28)}、横隔膜の位置や長さの影響を受けない²⁹⁾。

横隔膜電気的活動波形は換気量曲線やフローボリューム曲線と同様に、ベッドサイドでリアルタイムにモニターすることができる。横隔膜電気的活動波形は電位の振幅により、①吸気時（相動性横隔膜電気的活動：phasic EAdi）と②呼気時（持続性横隔膜電気的活動：tonic EAdi）に分類される。また波形の位相から神経吸気時間（neural inspiratory time）、神経呼気時間（neural expiratory time）および神経呼吸数（neural respiratory rate）に分類される。横隔膜電気的活動波形は一般的な人工呼吸器に表示される気道内圧波形よりも詳細に患者と人工呼吸器の同期に関して把握することができる。

健常人では電極が正しく設置され、かつ電気信号が正しく処理されれば横隔膜電気的活動を測定することができる。横隔膜電気的活動が測定できない場合、心電図検査時に正しく電極を装着しなければならないの

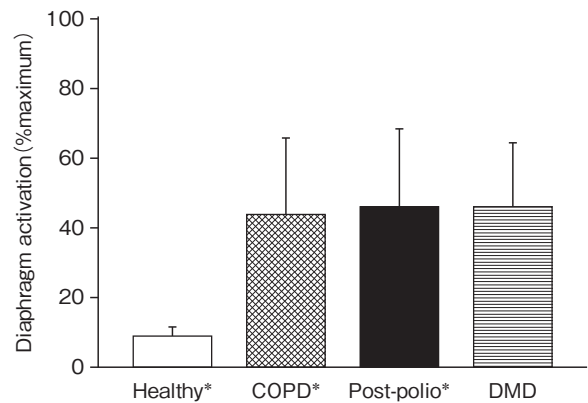


Fig. 3 Relative diaphragm activation during resting breathing in different groups of patients

Diaphragm activation, expressed as percentage of maximum (y axis) is plotted for healthy subjects (white bar), patients with chronic obstructive lung disease (hatched bar), post-polio syndrome (solid bar). Note the similar relative activation for the three patient groups, compared to healthy subjects. With permission, from Beck et al²⁴⁾.

と同様に電極の位置が正確でない可能性がある。

一方、カテーテルが正しい位置に挿入されているにもかかわらず横隔膜電気的活動の振幅がない場合、中枢性無呼吸または自発呼吸の抑制が考えられる。従って横隔膜電気的活動の波形は、人工呼吸器のコントロールに加えて自発呼吸に関するモニタリングとして利用することができる。横隔膜電気的活動は横隔膜神経の活動性と関連し³⁰⁾、横隔膜脚の電気的活動性は吸気努力と関連がある^{23, 31~33)}。健常人と COPD 患者、ポリオ後症候群患者と Duchenne 型筋ジストロフィー患者の横隔膜電気的活動の比較を Fig. 3 に示した²⁴⁾。

臨床医は日常診療で、横隔膜電気的活動波形の経時的なモニタリングにより患者の自発呼吸について正確に把握することによって人工呼吸患者に合併する廃用性横隔膜機能低下（ventilator-induced diaphragm dysfunction: VIDD）を予防し、人工呼吸管理期間を最小限にする必要がある^{34, 35)}。適切な PEEP や吸気圧および一回換気量の設定についてのコンセンサスは得られていないのが現状であるが^{36~39)}、中枢からの呼吸刺激の存在を確認する、つまり横隔膜電気的活動が消失していないことをモニタリングすることで、鎮静深度や呼吸補助の強度を適切に調節することができる。すなわち鎮静深度や呼吸補助の強度を変更した場合、横隔膜電気的活動に関する適切な反射が消失または増強されてい

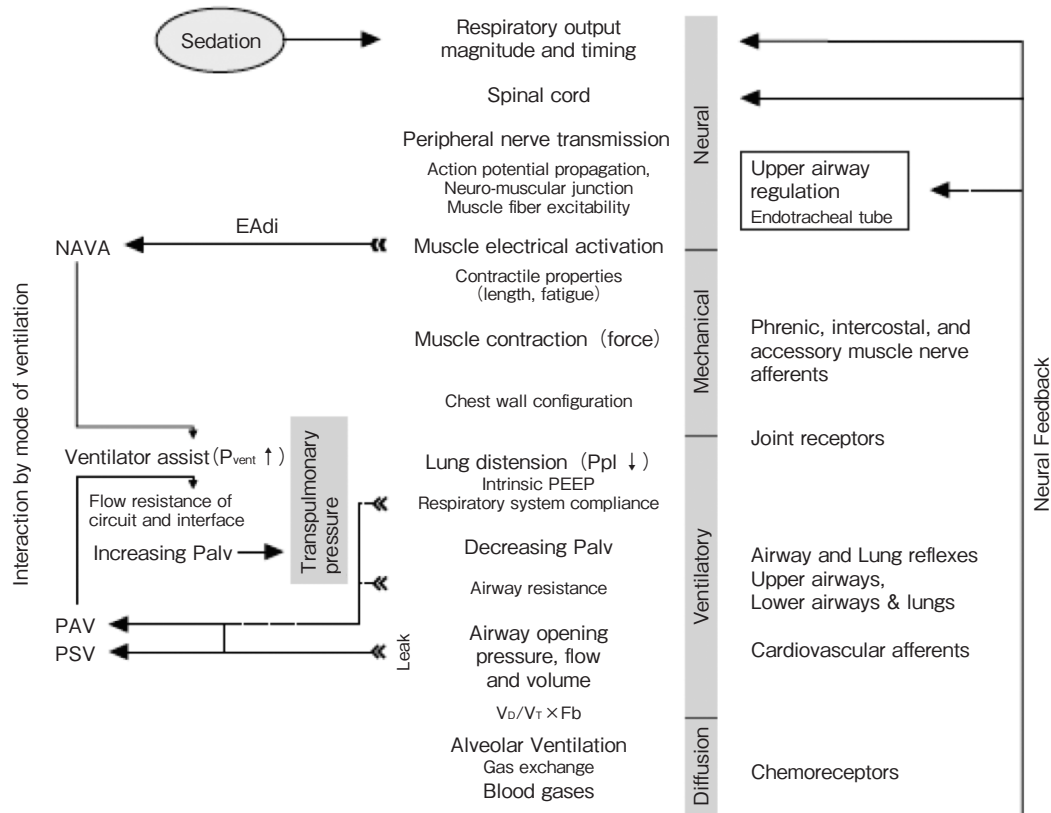


Fig. 4 Schematic description of the chain of events during spontaneous breathing and interaction to mechanical ventilation
 The center panel describes the transformation steps from central initiation of a breath to the generation of airway pressure, flow, and volume. The blue vertical bar indicates the steps related to neural, mechanical, and ventilatory energy transformation taking place during a breath. The right panel indicates the neural feedback systems involved in the control of breathing. The left panel shows at which level and how different modes of mechanical ventilation interact during spontaneous breathing. With permission, from Sinderby et al.⁵³⁾

EAdi: electrical activity of the diaphragm, Fb: breathing frequency, Palv, alveolar pressure, Ppl, pleural pressure, NAVA: neurally-adjusted ventilatory assist, PAV: proportional assist ventilation, PSV: pressure support ventilation, Pventi: ventilator pressure, VD: dead space, VT: tidal volume.

いことを確認することで、その変更が適切であるかどうか判断することが可能である³³⁾。

患者-人工呼吸器間の非同期は、人工呼吸器からの離脱遅延⁴⁰⁾、人工呼吸中の睡眠障害⁴¹⁾、人工呼吸器管理期間の延長および気管切開率の増加⁶⁾との関連が報告されている。さらに新生児では高率に Air leak を合併する^{42, 43)}。呼吸補助圧が高く一回換気量が多い設定では非同期の頻度が多い一方で、換気回数が多く横隔膜電氣的活動が高い場合では、非同期の頻度が減少する⁴⁴⁾。

患者-人工呼吸器間の非同期を改善するため横隔膜電氣的活動と気道内圧の波形を重ねて表示し、時間のカーソルを利用することで両波形を比較し、患者-人工呼吸器間相互作用をモニタリングすることが可能で

ある。さらにトリガーや吸気終了など同期に関する設定を適切に行うことができる。

神経調節補助換気

(neurally adjusted ventilatory assist: NAVA)

NAVAは現在 Maquet Critical Care より発売されている Servo-i[®]でのみ使用することができる。その特徴を簡単に言うならば、NAVAは呼吸中枢から横隔膜へのシグナルである横隔膜電氣的活動を利用して呼吸補助のタイミングや吸気圧および換気量を制御する人工呼吸器モードである⁴⁵⁾。

Fig. 4に自発呼吸と人工呼吸の相互作用について記載した。呼吸中枢から発せられる呼吸刺激から実際のガス交換までの過程と呼吸に関与する部位(中枢神経、

呼吸筋、気道や肺胞)を中央に、呼吸に携わる部位からの情報による呼吸フィードバック機構を図右に示した。さらに種々の人工呼吸器モードを制御するための生体からの情報について図左に記載した。NAVAは呼吸筋(横隔膜)の活動電位に応じた呼吸補助が行われるため、フロートリガーや圧トリガーなどを利用した一般的な人工呼吸器モードとは異なり化学レセプターや圧レセプター、迷走神経反射を介した生体の呼吸フィードバック機構も許容し呼吸補助を行うことができる。

NAVAは横隔膜電氣的活動の初期増加をトリガーする。注意すべき点として、実際の横隔膜電氣的活動振幅ではなく偏向を用いてトリガーするため、緊張性の高い横隔膜電氣的活動波形の場合に同期できない可能性がある。原則として横隔膜電氣的活動シグナルは、気道内圧の上昇や吸気フローよりも先に発生するが、心電図のフィルタリングによる時間の遅れ、アーチファクトの存在や横隔膜以外の呼吸筋の活動により横隔膜電氣的活動シグナルよりも早く吸気フローが発生することがある。このような場合を想定し、Servo-i®のNAVAモードでは横隔膜電氣的活動の偏向とフロートリガー(圧トリガー)の2種類のトリガー方法のうち、信号を早く感知した同期方法を用いて圧を供給するシステムが構築されている。吸気フローによるトリガーが先行した場合には横隔膜電氣的活動の変化が出現するまで人工呼吸器から2 cmH₂Oの圧が供給され、その後横隔膜電氣的活動が感知された時点から電位に基づいた呼吸補助が行われる。

NAVAによる呼吸補助では、横隔膜電氣的活動シグナルに応じた圧が人工呼吸器より供給される。すなわち人工呼吸器から供給される圧波計は横隔膜電氣的活動波形と同一の形状である。供給圧と横隔膜電氣的活動波形のマッチングは0.016秒毎に行われる。

NAVAでは、NAVAレベルという比例定数を変化させることによって供給圧を調節する。NAVAレベルの単位はcmH₂O/ μ Vであり、NAVAレベルに横隔膜電氣的活動を乗じた値が供給圧となる。

供給圧 (cmH₂O) =
横隔膜電氣的活動(μ V) \times NAVAレベル (cmH₂O/ μ V)

Servo-i®のNAVAモードでは、通常横隔膜電氣的活動が最高値の70%に低下した時点を超えて吸気終了とするが、横隔膜電氣的活動の最高値が小さい場合は、横隔膜電

氣的活動が最も低い時点が吸気終了とされる。横隔膜以外の呼吸筋などの作用により、横隔膜電氣的活動とNAVAレベルから算出される供給圧よりも3 cmH₂O高い圧が感知された場合、自動的に吸気終了となる。さらに、NAVAにおける吸気時間は成人が2.5秒、小児が1.5秒までが最長と定義されている。

近年、NAVAで人工呼吸を受けている重症患者で供給圧を規定する適切なNAVAレベルの設定方法として、タイトレーション(Titration)の有用性が報告されている^{46~49)}。Roséらは、毎日のタイトレーションで自発呼吸時に測定された横隔膜電氣的活動の60%になるようにNAVAレベルを設定し呼吸器設定の漸減を試みたところ、NAVAレベル変更後の一回換気量の変化は認められず、また血液ガス上pHや二酸化炭素は変化することなく抜管することができたと報告した⁵⁰⁾。

圧センサーや圧コントローラが使用されているモードを用いた非侵襲的換気療法(non-invasive ventilation)では、リークの存在によってトリガーや吸気終了の信憑性が低くなる可能性が存在する。一方、横隔膜電氣的活動シグナルは圧やフローとは全く異なる方法で測定されるため、NAVAではリークの影響を受けることなく自発呼吸と同期することができる⁵¹⁾。さらにNAVAを用いて呼吸管理が行われた早産児で、気管挿管群と鼻カニューレを使用した換気群でタイミングや均整(proportionality)などに関して検討された結果、同期性は両群間で有意差が認められなかった⁵²⁾。つまり、NAVAでは気管挿管による換気と非侵襲的換気療法での同期性は同等であった。

NAVAの利点

1. NAVAは同期性を改善する

圧変化でトリガーや吸気終了を調節する一般的な人工呼吸よりも、NAVAのほうが患者-人工呼吸器間同期に関して優れている。NAVAでは神経的吸気時間(横隔膜電氣的活動によるトリガーから吸気終了)の間、横隔膜電氣的活動波形にそった吸気圧を供給する^{45,53)}。つまりNAVAでは横隔膜電氣的活動を利用し同期することで、適切な吸気時間の設定^{3,5,52)}が可能で、より自然な呼吸パターンによる呼吸補助が可能である⁵⁴⁾。

急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)患者に対する人工呼吸では、NAVAを利用することによって患者-人工呼吸器間同期を改

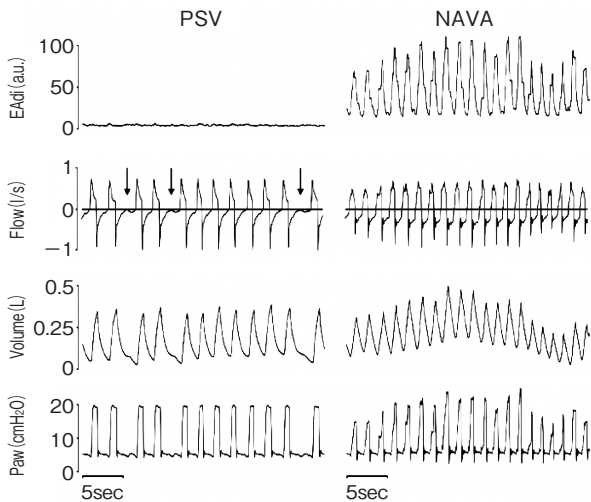


Fig. 5 Diaphragm electrical activity (EAdi), flow, volume and airway pressure in a patient with respiratory failure on pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist

All delivered breaths were triggered during PSV period and as indicated by the arrows, there were also indications of wasted inspiratory efforts in the flow and pressure tracings. Wasted efforts were defined as the presence of EAdi, with absence of airway pressure delivery. The EAdi, however, indicated that the diaphragm was not active at all during PSV (left panel). After switching the patient to NAVA, diaphragm activity was restored (right panel), suggesting that the patient ventilator asynchrony was due to overassist during PSV and that waveform analysis of flow and pressure without EAdi may be misleading. With permission, from Sinderby et al⁵⁵.

善することが報告されている。Fig.5に呼吸不全患者におけるNAVAとプレッシャーサポートの比較を示した⁵⁵。NAVA(図右)ではすべての呼吸がトリガーされている一方で、プレッシャーサポートではトリガーされていない吸気が存在した。さらにプレッシャーサポートでは過剰な呼吸補助に伴う横隔膜電氣的活動の抑制が認められた(図左)。

TerziらはARDSにおいて、プレッシャーサポートと比較してNAVAを用いた人工呼吸ではトリガーされなかった吸気の回数やdouble triggeringの回数などの非同期の頻度が有意に減少したと報告した⁵⁶。またPiquilloudらは自発呼吸存在下に人工呼吸管理が行われている急性呼吸不全患者において、NAVAはプレッシャーサポートモードと比較してトリガーの遅れが有意に短く、非同期の頻度が有意に減少していることを報告した⁴。

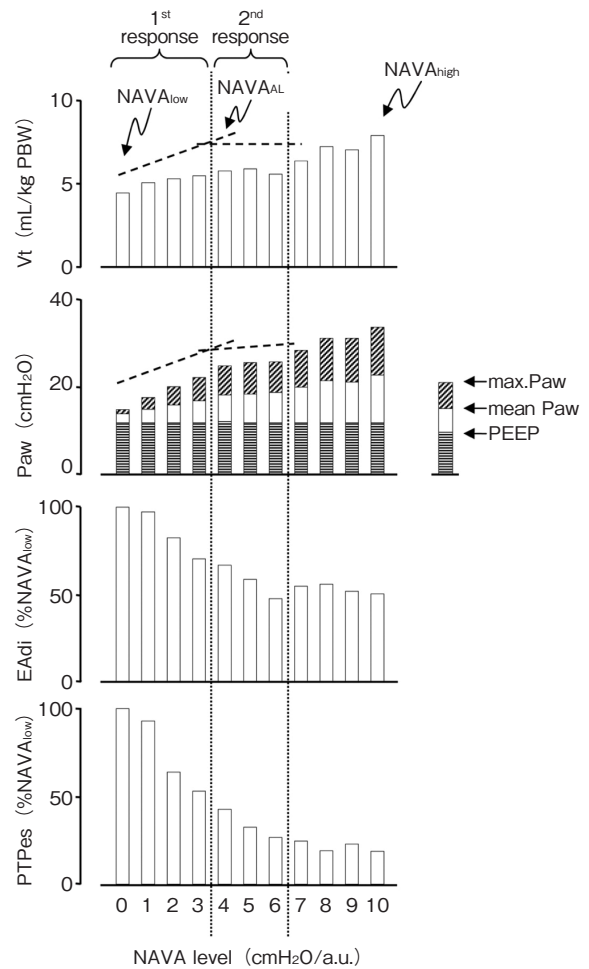


Fig. 6 Changes observed for Tidal volume, airway pressure, diaphragm electrical activity and esophageal pressure time product during titration of the NAVA level

Changes in tidal volume (V_t) per patient body weight, mean inspiratory airway pressure (P_{aw}) including PEEP, EAdi, and esophageal pressure time product (PTPes) in a single patient while increasing the neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) level at a constant rate (ie, one level every third minute) from $NAV_{A_{low}}$ to $NAV_{A_{high}}$. Initially, the increase in P_{aw} and V_t was associated with a progressive reduction in EAdi and PTPes (first response). At some NAVA level, the increases in P_{aw} slowed down, and V_t reached a plateau despite a continued increase of the NAVA level at a fixed rate due to further down-regulation of EAdi (second response). Thereafter, the EAdi did not decrease any further, and consequently P_{aw} and V_t resumed their increases in response to increases in the NAVA level. The NAVA level at the transition from the first to the second response was identified as an adequate NAVA level ($NAV_{A_{AL}}$) and was subsequently applied for 3 h. EAdi and PTPes are expressed as a percentage of their values at $NAV_{A_{low}}$ ($\%NAV_{A_{low}}$). With permission, from Brander et al⁴⁶.

2. NAVAは横隔膜電気的活動のダウンレギュレーションにより吸気圧を抑制する

NAVAではNAVAレベルという比例定数の増減によって呼吸補助の強度を調節する。NAVAレベルを上昇させると一時的には供給圧が上昇するがフィードバック機構により中枢からの呼吸刺激は低下する。つまり横隔膜電気的活動が低下するため、予測されるような持続的な供給圧上昇が必ずしも起こるとは限らず、横隔膜電気的活動の生理学的なダウンレギュレーションにより気道内圧が軽減され、適切な平衡状態に達する。このような現象はNAVAレベルの増加に伴い横隔膜電気的活動、食道内圧が低下することが動物実験や健常者および急性肺障害患者で報告されている (Fig.6)^{3,46)}。

Terziらの報告ではARDS患者に対する人工呼吸でプレッシャーサポートとNAVAを比較したところ、プレッシャーサポートでは吸気圧の増加に伴い一回換気量は増加した。一方NAVAではNAVAレベルの増加に伴い横隔膜電気的活動が低下したが、一回換気量に変化は認められなかった。さらに供給圧やNAVAレベルを変化させたにもかかわらず血液ガス上pHとPaco₂は変化しなかった⁵⁶⁾。Breatnachらは小児におけるNAVA使用で、プレッシャーサポートで換気時に測定した横隔膜電気的活動と同等になるようにNAVAレベルを設定し換気を行うと、NAVA開始30分後および3時間後の気道内圧がプレッシャーサポート時よりも有意に低下したと報告した⁵⁷⁾。Vitaleらは小児における片肺移植後の術後管理中にNAVAを使用したところ、過剰な圧による肺損傷を抑制、患者-人工呼吸器間非同調性を改善し、人工呼吸からの離脱が可能であったと報告した⁵⁸⁾。NAVAは吸気圧や気道内圧が過剰に高くなることを予防することが可能である^{4,5,46,54)}。

3. NAVAは呼吸パターンの多様性を許容する

呼吸障害の原因となる疾患の重症度や種類、鎮静などの影響によって自発呼吸は常に変化している。そのため通常の換気方式では同期性の維持や、患者の呼吸努力に応じた適切な換気量や圧の設定を調節することは困難である⁵⁹⁻⁶⁵⁾。今日NAVAとPAV (proportional assist ventilation) のみが患者の呼吸努力に応じて呼吸補助の強度を変化させることが可能で^{41,66)}、睡眠の質改善や鎮静薬の使用頻度 (量) を減量することができる^{67,68)}。

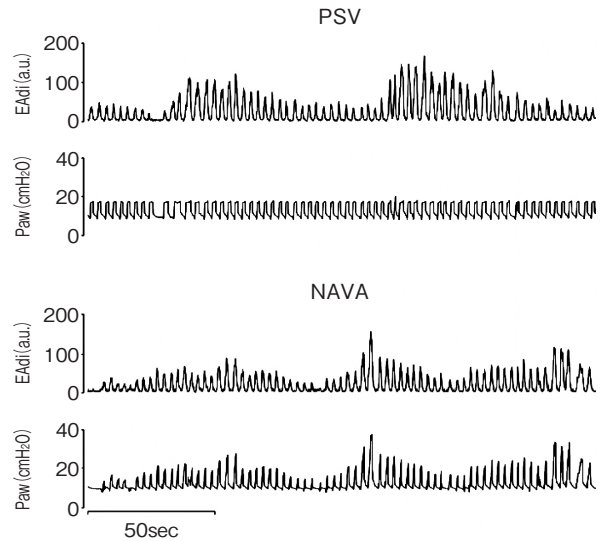


Fig. 7 Diaphragm electrical activity and airway pressure in a patient with respiratory failure on pressure support ventilation and NAVA

During PSV assist is constant at one level despite large variability in the EAdi. During NAVA, the pressure delivery is in proportion to EAdi such that low pressure is delivered during low neural inspiratory efforts (low EAdi) and high pressures are delivered during high inspiratory efforts (high EAdi). In other terms, PSV deliver monotonous assist regardless of patient needs, whereas during NAVA the mechanical ventilator is sharing the work with the patient. With permission, from Sinderby et al⁵⁹⁾.

Fig. 7に急性呼吸不全患者に対する人工呼吸中の横隔膜電気的活動変化について示した。プレッシャーサポートでは、横隔膜電気的活動は大きく変化しているにもかかわらず供給圧は常に一定である (図上方)。一方でNAVAでは、呼吸毎に横隔膜電気的活動の変化に伴い供給圧は変化した (図下方)。

4. 小児・新生児におけるNAVA

NAVAの有用性や安全性は成人領域だけではなく、小児・新生児領域でも報告されている。Beckらは在胎25週、体重675gの未熟児に対するNAVAの使用を報告し⁵²⁾、Steinらの後方視的検討では、1,500g未満の早産児において、NAVAによる換気は一般的な人工呼吸器モードと比較して酸素濃度や供給圧が有意に低値であった⁶⁹⁾。さらに350gのラットにおいても横隔膜電気的活動シグナルを正確に感知し、NAVAによる呼吸補助が可能である⁷⁰⁾。

小児RSウイルス細気管支炎に対する人工呼吸の報告では、NAVAはSIMVと比較して酸素化改善 (SIMV:

57±6%、NAVA:42±18%)、平均気道内圧低下(SIMV:11±1、NAVA:7±1cmH₂O)、および鎮静薬投与量の漸減が可能であった⁶⁸⁾。

人工呼吸器管理された新生児および小児に対するトリガー方法の差異が患者-人工呼吸器間の同期性に与える影響に関する Alander らの報告では、横隔膜電気的活動を利用したトリガーは圧トリガーやフロートリガーよりも非同期の時間が有意に少なく、さらに呼吸回数および気道内圧は有意に低値であった⁷¹⁾。

5. 特殊な条件下での NAVA 使用

肺コンプライアンスが悪く体外式膜型人工肺 (extra corporeal membrane oxygenation: ECMO) が行われた患者や、外傷患者に対する NAVA の有用性が報告されている⁷²⁻⁷⁴⁾。

Rože⁷⁵⁾ らは、通常の圧トリガーによる人工呼吸が困難な嚢胞性繊維症末期で肺移植待機中の期間に、NAVA を使用し呼吸補助が可能であった22歳女性について報告し、人工呼吸器管理中の患者呼吸数は30回/分未満で、血液ガス検査上 pH の異常は認められなかった。さらに、鎮静薬が使用することなく人工吸気管理が行われたため横隔膜電気的活動の活動性を維持し人工呼吸器管理に伴う苦痛を軽減することができたと述べている。

横隔膜電気的活動モニタリングと NAVA の適応

人工呼吸を開始するとほんの数日間で患者の呼吸筋は衰弱するため、横隔膜電気的活動モニタリングを行い患者に対して実際に行われている人工呼吸器設定が適切であるかの評価を常に行うことで過剰な呼吸補助を防止し、早期から呼吸筋の廃用を予防する必要がある⁷⁶⁾。

本質的には、横隔膜電気的活動モニタリングは患者自身の呼吸努力をモニタリングすることを意味する。人工呼吸器モードの如何にかかわらず、横隔膜電気的活動のモニタリングでは以下内容が重要であり、適切な呼吸管理を施行するべきである。

- 換気圧の上昇に伴い横隔膜電気的活動は低下する。このことは呼吸筋の緊張低下を意味する。
- 常に横隔膜電気的活動の存在を確認し、過剰な呼吸補助や鎮静を防ぐ。
- 吸気終了のタイミングが適切であるかどうかなど、呼吸補助の同期性について確認することができる。

NAVA はすべての年齢で横隔膜電気的活動が存在する状況、つまり自発呼吸下での補助換気に有効で、圧変化に基づくトリガーや吸気終了の欠点を改善する。つまり NAVA の使用により同期性の改善が期待できるため、人工呼吸中に自発呼吸が多く存在し、人工呼吸器とのファイティングが多い症例は NAVA の良い適応である。自発呼吸存在下の補助呼吸で、同期性を維持しつつ呼吸筋の疲弊を防ぐことが可能であり、自発呼吸のみでは呼吸を維持することができないために長期の補助換気が必要な症例や、自発呼吸試験に失敗した症例においても有用である。さらに、NAVA は気管挿管だけではなく非挿管デバイスや、リーク量が大きい症例でも換気することができる。

NAVA は血液ガス検査の許容範囲内で圧・換気量を設定することができる。患者自身の呼吸機能が改善した場合、ダウンレギュレーションによって横隔膜電気的活動が低下するため、その結果人工呼吸器からの供給圧は低下する。言いかえると、自動的に人工呼吸器設定を漸減することが可能である^{57, 77, 78)}。

NAVA 使用上の注意点

NAVA を用いて人工呼吸を施行するには、安定した横隔膜電気的活動を得ることが必須である。つまり横隔膜電気的活動の質が NAVA を用いた人工呼吸の質を左右すると言っても過言ではない。

胃管チューブを挿入することができない患者や、呼吸中枢からインパルスが存在しない場合には、NAVA モードで換気することができない。また人工呼吸器からの供給圧は横隔膜電気的活動と NAVA レベルに依存するため、予期しない横隔膜電気的活動の上昇に伴い供給圧が急上昇する可能性がある。よって供給圧の上限を適切に設定する必要がある。さらに NAVA レベルが高値である場合呼吸パターンが不規則になる可能性があるため注意が必要である。

結 語

NAVA は神経フィードバック機構によって調節されている横隔膜電気的活動を利用した、患者自身の呼吸努力変化に対応して補助換気の強度およびタイミングが変化する人工呼吸器である。

横隔膜電気的活動を利用することにより、呼吸努力の程度をモニタリングすることが可能で、患者自身が呼

吸回数、吸気時間、換気量や圧などを調節することができる。また患者-人工呼吸器間の非同期を改善する。

さらに医療従事者は、患者自身の呼吸努力に基づいた人工呼吸器設定を行うことができる。つまり、過剰に横隔膜電氣的活動を低下させることなく呼吸補助することで呼吸筋の廃用を予防し、人工呼吸器からの離脱遅延を回避することが可能である。

NAVAは一般的な他の人工呼吸器よりも同期性に優れ、覚醒時や自発呼吸が存在する状況下で、人工呼吸に伴う苦痛を軽減することが可能である。今後の臨床および基礎研究のさらなる進展と、臨床での使用拡大に期待したい。

本論文作成に多大なるご協力をいただきました山形大学医学部麻酔科学講座の川前金幸先生、京都府立医科大学麻酔科学教室の志馬伸朗先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Esteban A, Anzueto A, Alía I, et al : How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ; 161 : 1450-1458.
- 2) Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al : Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation : a 28-day international study. *JAMA.* 2002 ; 287 : 345-355.
- 3) 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 : 2010-2018.
- 4) Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, et al : Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med.* 2011 ; 37 : 263-271.
- 5) Spahija J, de Marchie M, Albert M, et al : Patient-ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care Med.* 2010 ; 38 : 518-526.
- 6) Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, et al : Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2006 ; 32 : 1515-1522.
- 7) de Wit M, Miller KB, Green DA, et al : Ineffective triggering predicts increased duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2009 ; 37 : 2740-2745.
- 8) Watson AC, Hughes PD, Louise Harris M, et al : Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2001 ; 29 : 1325-1331.
- 9) Laghi F, Cattapan SE, Jubran A, et al : Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm?. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 ; 167 : 120-127.
- 10) Buscher H, Valta P, Boie T, et al : Assessment of diaphragmatic function with cervical magnetic stimulation in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care.* 2005 ; 33 : 483-491.
- 11) Hermans G, Agten A, Testelmans D, et al : Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force : a prospective observational study. *Crit Care.* 2010 ; 14 : R127.
- 12) Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al : Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.* 2008 ; 358 : 1327-1335.
- 13) Jaber S, Petrof BJ, Jung B, et al : Rapidly Progressive Diaphragmatic Weakness and Injury during Mechanical Ventilation in Humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 ; 183 : 364-371.
- 14) Vassilakopoulos T. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: the clinical relevance of animal models. *Intensive Care Med.* 2008 ; 34 : 7-16.
- 15) Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al : A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995 ; 332 : 345-350.
- 16) Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al : Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1864-1869.
- 17) Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, et al : A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1997 ; 25 : 567-574.
- 18) Marelich GP, Murin S, Battistella F, et al : Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses : effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2000 ; 118 : 459-467.
- 19) Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, et al : A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 ; 174 : 894-900.
- 20) Robertson TE, Sona C, Schallom L, et al : Improved extubation rates and earlier liberation from mechanical ventilation with implementation of a daily spontaneous-breathing trial protocol. *J Am Coll Surg.* 2008 ; 206 : 489-495.
- 21) Beck J, Sinderby C : Proportional Assist Ventilation and Neurally Adjusted Ventilatory Assist. *Applied Technologies in Pulmonary Medicine.* Basel, Karger. 2011 ; 1-5.
- 22) American Thoracic Society/European Respiratory Society : ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ; 166 : 518-624.
- 23) Sinderby C, Beck J, Spahija J, et al : Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease. *J Appl Physiol.* 1998 ; 85 : 2146-2158.
- 24) Beck J, Weinberg J, Hamnegard CH, et al : Diaphragmatic

- function in advanced Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2006 ; 16 : 161-167.
- 25) Barwing J, Ambold M, Linden N, et al : Evaluation of the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Med* 2009 ; 35 : 1809-1814.
 - 26) Green ML, Walsh BK, Wolf GK, et al : Electrocardiographic guidance for the placement of gastric feeding tubes : a pediatric case series. *Respir Care.* 2011 ; 56 : 467-471.
 - 27) Sinderby C, Beck J : Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) : An Update and Summary of Experiences. *Neth J Crit Care.* 2007 ; 11 : 243-252.
 - 28) Barwing J, Pedroni C, Quintel M, et al : Influence of body position, PEEP and intra-abdominal pressure on the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Med* 2001 ; 37 : 2041-2045
 - 29) Beck J, Sinderby C, Weinberg J, et al : Effects of muscle-to-electrode distance on the human diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol.* 1995 ; 79 : 975-985.
 - 30) Lourenco RV, Chorniack NS, Malm JR, et al : Nervous output from the respiratory center during obstructed breathing. *J Appl Physiol.* 1966 ; 21 : 527-533.
 - 31) 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 : 1123-1134.
 - 32) Beck J, Sinderby C, Lindstrom L, et al : Crural diaphragm activation during dynamic contractions at various inspiratory flow rates. *J Appl Physiol.* 1998 ; 85 : 451-458.
 - 33) 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 : 419-424.
 - 34) Feng Y, Amoateng-Adjepong Y, Kaufman D, et al : Age, duration of mechanical ventilation, and outcomes of patients who are critically ill. *Chest.* 2009 ; 136 : 759-764.
 - 35) Sassoon CSh, Caiozzo VJ : Bench-to bedside review : Diaphragm muscle function in disuse and acute high-dose corticosteroid treatment. *Crit Care.* 2009 ; 13 : 221.
 - 36) Brower RG, Lancken PN, MacIntyre N, et al : Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004 ; 351 : 327-336.
 - 37) Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, et al : Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 ; 175 : 160-166.
 - 38) Rouby JJ, Brochard L : Tidal recruitment and overinflation in acute respiratory distress syndrome : yin and yang. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 ; 175 : 104-106.
 - 39) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network : Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000 ; 342 : 1301-1308.
 - 40) Chao DC, Scheinhorn DJ, Stearn-Hassenpflug M : Patient-ventilator trigger asynchrony in prolonged mechanical ventilation. *Chest.* 1997 ; 112 : 1592-1599.
 - 41) Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, et al : Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients : pressure support versus proportional assist ventilation. *Crit Care Med.* 2007 ; 35 : 1048-1054.
 - 42) Greenough A, Morley C, Davis J : Interaction of spontaneous respiration with artificial ventilation in preterm babies. *J Pediatr.* 1983 ; 103 : 769-773.
 - 43) Greenough A, Wood S, Morley CJ, et al : Pancuronium prevents pneumothoraces in ventilated premature babies who actively expire against positive pressure inflation. *Lancet.* 1984 ; 1 : 1-3.
 - 44) Colombo D, Cammarota G, Alemani M, et al : Efficacy of ventilator waveforms observation in detecting patient-ventilator asynchrony. *Crit Care Med.* 2011 ; 39 : 2452-2457.
 - 45) Sinderby C, Navalesi P, Beck J, et al : Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med.* 1999 ; 5 : 1433-1436.
 - 46) Brander L, Leong-Poi H, Beck J, et al : Titration and implementation of neurally adjusted ventilatory assist in critically ill patients. *Chest.* 2009 ; 135 : 695-703.
 - 47) Lecomte F, Brander L, Jalde F, et al : Physiological response to increasing levels of neurally adjusted ventilatory assist (NAVA). *Respir Physiol Neurobiol.* 2009 ; 166 : 117-124.
 - 48) Barwing J, Linden N, Ambold M, et al : Neurally adjusted ventilatory assist vs. pressure support ventilation in critically ill patients : an observational study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011 ; 55 : 1261-1271.
 - 49) Patroniti N, Bellani G, Saccavino E, et al : Respiratory pattern during neurally adjusted ventilatory assist in acute respiratory failure patients. *Intensive Care Med.* 2012 ; 38 : 230-239.
 - 50) Rozé H, Lafrikh A, Perrier V, et al : Daily titration of neurally adjusted ventilatory assist using the diaphragm electrical activity. *Intensive Care Med.* 2011 ; 37 : 1087-1094.
 - 51) 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 : 316-323.
 - 52) Beck J, Reilly M, Grasselli G, et al : Patient-ventilator interaction during neurally adjusted ventilatory assist in low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2009 ; 65 : 663-668.
 - 53) Sinderby C, Beck J : Proportional assist ventilation and neurally adjusted ventilatory assist—better approaches to patient ventilator synchrony? *Clin Chest Med.* 2008 ; 29 : 329-342, vii.
 - 54) Coisel Y, Chanques G, Jung B, et al : Neurally adjusted ventilatory assist in critically ill postoperative patients : a crossover randomized study. *Anesthesiology.* 2010 ; 113 : 925-935.

- 55) Sinderby C, Brander L, Beck J : Is One Fixed Level of Assist Sufficient to Mechanically Ventilate Spontaneously Breathing Patients? : Vincent J-L ed, Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Intensive Care Medicine. 2007 ; 345-357.
- 56) Terzi N, Pelieu I, Guittet L, et al : Neurally adjusted ventilatory assist in patients recovering spontaneous breathing after acute respiratory distress syndrome : physiological evaluation. Crit Care Med. 2010 ; 38 : 1830-1837.
- 57) Breatnach C, Conlon NP, Stack M, et al : A prospective crossover comparison of neurally adjusted ventilatory assist and pressure-support ventilation in a pediatric and neonatal intensive care unit population. Pediatr Crit Care Med. 2010 ; 11 : 7-11.
- 58) Vitale V, Ricci Z, Morelli S, et al : Neurally adjusted ventilatory assist and lung transplant in a child : A case report. Pediatr Crit Care Med. 2010 ; 11 : e48-51.
- 59) Brack T, Jubran A, Tobin MJ : Effect of elastic loading on variational activity of breathing. Am J Respir Crit Care Med. 1997 ; 155 : 1341-1348.
- 60) Brack T, Jubran A, Tobin MJ : Dyspnea and decreased variability of breathing in patients with restrictive lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2002 ; 165 : 1260-1264.
- 61) 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 : 129-136.
- 62) Jubran A, Grant BJ, Tobin MJ : Effect of hyperoxic hypercapnia on variational activity of breathing. Am J Respir Crit Care Med. 1997 ; 156 : 1129-1139.
- 63) Jubran A, Tobin MJ : Effect of isocapnic hypoxia on variational activity of breathing. Am J Respir Crit Care Med. 2000 ; 162 : 1202-1209.
- 64) Preas HL 2nd, Jubran A, Vandivier RW, et al : Effect of endotoxin on ventilation and breath variability : role of cyclooxygenase pathway. Am J Respir Crit Care Med. 2001 ; 164 : 620-626.
- 65) Cabello B, Parthasarathy S, Mancebo J : Mechanical ventilation : let us minimize sleep disturbances. Curr Opin Crit Care. 2007 ; 13 : 20-26.
- 66) Younes M : Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. Theory. Am Rev Respir Dis. 1992 ; 145 : 114-120.
- 67) Delisle S, Ouellet P, Bellemare P, et al : Sleep quality in mechanically ventilated patients : comparison between NAVA and PSV modes. Ann Intensive Care. 2011 ; 1 : 42.
- 68) Liet JM, Dejode JM, Joram N, et al : Respiratory support by neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) in severe RSV-related bronchiolitis : a case series report. BMC Pediatr. 2011 ; 11 : 92.
- 69) Stein H, Howard D : Neurally Adjusted Ventilatory Assist in Neonates Weighing <1500 Grams : A Retrospective Analysis. J Pediatr. 2012 ; 160 : 786-789.
- 70) Campoccia Jalde F, Almadhoob AR, Beck J, et al : Neurally adjusted ventilatory assist and pressure support ventilation in small species and the impact of instrumental dead space. Neonatology. 2010 ; 97 : 279-285.
- 71) Alander M, Peltoniemi O, Pokka T, et al : Comparison of pressure-, flow-, and NAVA-Triggering in pediatric and neonatal ventilatory care. Pediatr Pulmonol. 2012 ; 47 : 76-83.
- 72) Mauri T, Bellani G, Foti G, et al : Successful use of neurally adjusted ventilatory assist in a patient with extremely low respiratory system compliance undergoing ECMO. Intensive Care Med. 2011 ; 37 : 166-167.
- 73) Bein T, Osborn E, Hofmann HS, et al : Successful treatment of a severely injured soldier from Afghanistan with pumpless extracorporeal lung assist and neurally adjusted ventilatory support. Int J Emerg Med. 2010 ; 3 : 177-179.
- 74) Karagiannidis C, Lubnow M, Philipp A, et al : Autoregulation of ventilation with neurally adjusted ventilatory assist on extracorporeal lung support. Intensive Care Med. 2010 ; 36 : 2038-2044.
- 75) Rozé H, Janvier G, Ouattara A : Cystic fibrosis patient awaiting lung transplantation ventilated with neurally adjusted ventilatory assist. Br J Anaesth. 2010 ; 105 : 97-98.
- 76) Brochard L, Thille AW : What is the proper approach to liberating the weak from mechanical ventilation? Crit Care Med. 2009 ; 37 : S410-S415.
- 77) 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.
- 78) Bengtsson JA, Edberg KE : Neurally adjusted ventilatory assist in children : an observational study. Pediatr Crit Care Med. 2010 ; 11 : 253-257.

Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA)

Daijiro TAKAHASHI^{1,2,3)}, Christer SINDERBY^{1,4,5)}, Tomohiko NAKAMURA³⁾, Jennifer BECK^{1,6)}

¹⁾ Keenan Research Centre in the Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Toronto, Canada

²⁾ Division of Pediatrics, Fukuda Hospital, Kumamoto, Japan

³⁾ Division of Neonatology, Nagano Children's Hospital, Nagano, Japan

⁴⁾ Department of Critical Care Medicine, St-Michael's Hospital, Toronto, Canada

⁵⁾ Department of Medicine, University of Toronto, Canada

⁶⁾ Department of Pediatrics, University of Toronto, Canada

Corresponding author : Daijiro TAKAHASHI

Division of Pediatrics, Fukuda Hospital

2-2-6 Shinmachi, Chuou-ku Kumamoto-city, Kumamoto, 860-0004, Japan

Key words : neurally adjusted ventilatory assist, diaphragm electrical activity,
patient-ventilator interaction

Abstract

Neurally adjusted ventilator assist (NAVA) is a mode of mechanical ventilation that uses the electrical activity of the diaphragm (EAdi) to control the timing and amount of ventilator assist. Hence, NAVA is synchronous to the patient, and adapts the pressure to changes in the patient's respiratory demand - all regulated by the neural feedback system. Different from current modes of ventilation, NAVA allows the patient to control breathing frequency, inspiratory time, and tidal volume. The effectiveness and safety of using NAVA are described in this review for the adult patient, but also in the neonate. In addition, monitoring the EAdi signal during other modes of ventilation or with treatments and interventions gives bedside evaluation of central respiratory drive, in real-time.

Studies in adults and infants have shown that NAVA improves patient ventilator interaction and efficiently unloads the respiratory muscles, while maintaining diaphragm activation and avoiding over-assist. NAVA has the potential therefore to minimize ventilator-induced lung injury and ventilator-induced diaphragm dysfunction. Moreover, NAVA maintains synchrony even in the presence of leaks, and offers this advantage for non-invasive positive pressure ventilation with various interfaces.

In summary, NAVA improves monitoring of respiratory drive, and delivers synchronized assist in relation to patient effort, and the control of assist is not affected by leaks.

Disclosure

Drs. Beck and Sinderby have made inventions related to neural control of mechanical ventilation that are patented. The license for these patents belongs to Maquet Critical Care. Future commercial uses of this technology may provide financial benefit to Drs. Beck and Sinderby through royalties. Dr. Beck and Dr. Sinderby each own 50% of Neurovent Research Inc (NVR). NVR is a research and development company that builds the equipment and catheters for research studies. NVR has a consulting agreement with Maquet Critical Care.