

Sanni Kuuri-Riutta

NAVA-VENTILAATIO VASTASYNTYNEEN HENGITYSTUKIMUOTONA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2019

Sanni Kuuri-Riutta

NAVA-VENTILAATIO VASTASYNTYNEEN HENGITYSTUKIMUOTONA

Kliininen laitos
Kevätlukukausi 2019
Vastuhenkilö: Hanna Soukka

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Neuraalisesti ohjattu hengitystuki eli NAVA-ventilaatio (neurally adjusted ventilatory assist) on hengityskonetukimuoto, jossa potilas säätelee itse hengityskoneen antaman tuen. NAVA-tekniikka perustuu pallean sähköisen signaalin mittaamiseen erityisvalmisteisen nenämahaletkun avulla. NAVA-ventilaatio on ensisijainen ventilaatitukimuoto Turun yliopistollisen keskussairaalan (Tyks) vastasyntyneiden teho-osastolla, missä etenkin pikkukeskusten keuhkojen epäkypsyys johtaa usein pitkän respiraattorihoidon tarpeeseen. Vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymä (RDS= respiratory distress syndrome) ja keskosen krooninen keuhkotauti (BPD= bronchopulmonary dysplasia) ovat yleisimpiä vastasyntyneiden keuhkosairauksia, jotka vaativat respiraattorihoitoa.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa on tarkasteltu vuoden 2018 loppuun mennessä julkaistuja artikkeleita, jotka ovat käsitelleet NAVA-ventilaatiota vastasyntyneiden hoidossa. Katsauksessa on perehdytty vastasyntyneen yleisimpiin keuhkosairauksiin, NAVA-ventilaation perusteisiin sekä tutkimustuloksiin NAVA-ventilaatiosta. Tutkielmaa edeltävästi keräsin Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolta potilastapauksia, joissa hyödynnettiin NAVA-ventilaatiota osana hengitystuen hoitokokonaisuutta. Potilastapausselostuksia tullaan esittämään kansainvälisillä NAVA-kursseilla, joita on järjestetty Tyksissä vuodesta 2014 lähtien.

Ventilaatitukihoitomuotona NAVA on osoittautunut turvalliseksi vastasyntyneiden hoidossa. Sen on todettu parantavan potilaan ja hengityskoneen välistä synkroniaa ja alentavan sisäänhengityksen huippupaineita. Lukuisat tutkimukset ovat havainneet sen alentavan myös lisähapen tarvetta, jolla voi olla edullisia vaikutuksia muun muassa BPD:n kehittymiseen. NAVA-ventilaation on todettu myös alentavan opiaattien tarvetta yksittäisissä tutkimuksissa. Tulevaisuudessa NAVA-ventilaation hyötyjä BPD:n ehkäisemisessä, respiraattorihoidon kestossa ja potilaan neurologisen kehityksen tukemisessa olisi syytä selvittää laajassa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, jotta saataisiin selville sen potentiaaliset hyödyt vastasyntyneen tehohoidossa verrattuna vanhempiin konventionaalisiin ventilaatitukimuotoihin.

SISÄLLYS

1 Johdanto	2
2 Hengityskonehoitoa vaativat vastasyntyneen keuhkosairaudet	3
2.1 Vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymä	3
2.2 Keskosien krooninen keuhkotauti	4
3. NAVA-ventilaatio	6
3.1 NAVA- ja NIV-NAVA -ventilaation perusteet	6
3.2 NAVA-ventilaatio vastasyntyneillä	8
3.2.1 Potilaan ja hengityskoneen välinen synkronia	9
3.2.2 Apnea	10
3.2.3 Keuhkofunktio hengityskonehoidon aikana	10
3.2.4 Verikaasuarvot	12
3.2.5 Sedatiivien käyttö	13
3.2.6 NAVA-hoito palleen sairauksissa	14
3.2.7 Muuta NAVA-hoidosta	14
3.3 NAVA-ventilaatio Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla	16
4 Potilastapaukset Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla	16
5 Pohdinta	17
Lähteet	20

1 Johdanto

Vastasyntyneen keuhkot kohtaavat hengitysilman ensimmäistä kertaa syntymähetkellä, kun lapsi ottaa ensimmäiset hengenvetonsa, rintaontelo laajenee ja neste poistuu keuhkoista. Samalla vastuu kaasujenvaihdosta siirtyy istukalta lapselle. Keuhkorakkuloiden kehitys on yksi sikiökauden viimeisimpiä tapahtumia, minkä vuoksi erityisesti enneaikaisesti syntyneiden lapsien kaasujenvaihtokyky voi olla vielä vajaata. (Kallapur ja Jobe 2015.) Hengitysvaikeutta on raportoitu neonataalijakson aikana jopa 7 %:lla vastasyntyneistä. Suurimmat riskitekijät ovat keskossuus ja keisarileikkauksella syntyminen. (Edwards ym. 2013.)

Vastasyntyneen veren happisaturaatio on tavallisesti alhainen heti syntymän jälkeen, mutta se alkaa nousta hengityksen käynnistyessä 30–60 sekunnin kuluttua syntymästä (Di Fiore ja Carlo 2015). Mikäli hengitys on riittämätöntä tai hengitys on lapselle työlästä, täytyy ventilaatiota avustaa joko noninvasiivisesti tai invasiivisesti intuboimalla lapsi (Donn ja Sinha 2015). Vastasyntyneen hengitysvaikeus ja keuhkojen epäkypsyys voivatkin usein johtaa respiraattorihoidon tarpeeseen etenkin pikkukeskosilla, joilla alhainen gestaatioikä on suoraan verrannollinen hengitysvaikeusoireyhtymän (respiratory distress syndrome, RDS) esiintyvyyteen (Wambach ja Hamvas 2015).

Turun yliopistollisen keskussairaalan (Tyks) vastasyntyneiden teho-osastolla hoidetaan vuosittain noin 600 potilasta, joista noin 80 tarvitsee respiraattorihoitoa (Vastasyntyneiden teho-osaston toimintakertomus 2017, Tyks). Vuonna 2009 vastasyntyneiden teho-osastolla käyttöön otettu neuraalisesti ohjattu hengitystuki, eli NAVA-ventilaatio (neurally adjusted ventilatory assist), on nykyisin ensisijainen respiraattorihoitomuoto.

NAVA-ventilaatiohoito eroaa muista konventionaalisista hengityskonehoidoista siten, että hengityskonetta ohjataan potilaan hengityskeskukseen pallealle antaman impulssin avulla, mittaamalla pallean sähköinen aktivaatio (Edi-signaali, electrical activity of the diaphragm). Tätä signaalia käytetään myös hengityssyklin triggaajana. Potilas itse säätelee hengitystaajuuden, sisäänhengityksajan ja hengityskoneen antaman paineen. NAVA-ventilaation on todettu lisäävän potilaan ja hengityskoneen välistä synkroniaa (Breatnach ym. 2010, Ålander ym. 2012, Lee ym. 2015, Longhini ym. 2015, Mally ym. 2018) ja alentavan potilaan sisäänhengityksen huippupaineita (Lee ym. 2012, Stein 2012, Ålander ym. 2012, Stein ym. 2013, Longhini ym. 2015, Jung ym. 2016, Kallio ym. 2016, Shetty ym. 2017). Koska mekaaninen ventilaatio jo itsessään aiheuttaa keuhkovaurioita ja sen kestolla on suora vaikutus bronkopulmonaalisen dysplasian (bronchopulmonary dysplasia, BPD) kehittymiseen (Colason ym. 1995, Colason ym. 1999), on NAVA-ventilaation tultua markkinoille alettu tutkia sen mahdollisia hyötyjä

verrattuna muihin respiraattorihoitoihin. Keskeisinä kysymyksinä on, voidaanko NAVA-tekniikan avulla vähentää hengityskonehoidon aiheuttamia keuhkovaurioita ja voiko neuraalinen säätely optimoida paremmat olosuhteet vastasyntyneen neurologiselle kehitykselle.

Kirjallisuuskatsauksessa esitellään vastasyntyneiden yleisimpiä keuhkosairauksia, jotka usein johtavat hengitystuen tarpeeseen. Katsauksen tarkoitus on käsitellä NAVA-ventilaatiota ja koota kansainvälinen tietämys sen vaikutuksista. Lisäksi katsauksessa kerrotaan kahdeksasta potilastapauksesta Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolta, joista on tehty diaesitykset potilastapausesitelmiä varten.

2 Hengityskonehoitoa vaativat vastasyntyneen keuhkosairaudet

2.1 Vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymä

Vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymä, eli RDS-tauti ilmenee välittömästi tai pian syntymän jälkeen hengitysvaikeutena ja taudinkuva voi pahentua ensimmäisten kahden päivän sisällä. RDS on tyypillisesti ennenaikaisesti syntyneiden lasten tauti, mutta harvemmin sitä voi esiintyä myös täysaikaisilla lapsilla. (di Fiore ja Carlo 2015.) Tautitila johtuu surfaktantin puutteesta tai sen toiminnanhäiriöstä yhdistettynä yleensä epäkypsiin keuhkorakenteisiin (Sweet ym. 2013). Ennen raskausviikkoa 29 syntyneillä taudin esiintyvyys lähenee sadan prosentin luokkaa, mutta taudin esiintyvyys alkaa laskea raskausviikon 32 jälkeen (Jobe 2012).

Surfaktantti on tyypin 2 alveolisolujen tuottama proteiini, jonka tehtävä on pienentää alveolien pintajännitystä, jolloin keuhkorakkulat pysyvät auki myös uloshengityksen aikana. Surfaktantin erityys alkaa raskausviikolla 20-24 ja ennenaikaisesti syntyneillä sen tuotanto on vielä riittämätöntä. (Kallapur ja Jobe 2015.) Keuhkot ovat tällöin jäykät ja keskosella voi esiintyä vaikeutta avata keuhkorakkulat kaasujenvaihdolle syntymän jälkeen. Vastasyntynyt joutuu tekemään paljon hengitystyötä, sillä keuhkorakkulat pyrkivät painumaan kasaan uloshengityksessä. (di Fiore ja Carlo 2015.)

RDS voidaan diagnosoida oireiden ja keuhkojen röntgenkuvan perusteella. Nimensä mukaisesti oireena on vastasyntyneen hengitysvaikeus, joka voidaan tunnistaa uloshengityksen narinasta sekä tihtyneestä ja työläästä hengityksestä, joka voi ilmetä esimerkiksi rintakehän vetäytymisenä sisäänhengityksen aikana. Keuhkojen röntgenkuvissa nähdään taudille

tyypilliset löydökset, jossa keuhkoparenkyymi on mattalasimaista ja keuhkoputket korostuvat ilmapronkogrammeiksi. (Wambach ja Hamvas 2015.)

Hoitamattomana RDS voi johtaa hypoventilaatioon ja hypoksiaan (Sweet ym. 2013). RDS:n kehittymistä voidaan ennaltaehkäistä tai lieventää antamalla antenataalinen kortikosteroidihoito raskaana olevalle naiselle, jos synnytys uhkaa käynnistyä ennenaikaisesti. Äidille annettu kortikosteroidihoito kiihdyttää keuhkojen kypsymistä stimuloimalla surfaktantin tuotantoa. (Sweet ym. 2013.) Optimaalisin aika hoidolle on vähintään 24 tuntia ennen synnytystä ja enintään viikko ennen synnytyksen käynnistymisestä (Roberts ja Dalziel 2006).

Lievän RDS-taudin hoitoon riittää usein noninvasiivinen hengityksen avustaminen lisähappihoidolla, korkeavirtausviikshoidolla tai nenäylipainehengityksen avulla. Surfactanttihoitoa suositellaan annettavaksi, jos syntynyt lapsi on hyvin ennenaikainen tai hapen tarve ylittää 30-40 prosenttia. Sitä annostellaan suoraan vastasyntyneen henkitorveen, joko katetrin tai intubaatioputken kautta, riippuen siitä tarvitseeko lapsi invasiivista hengitystukea. (Wambach ja Hamvas 2015.) Eläinkokeissa on todettu, että kortikosteroidihoito antenataalisesti ja surfaktantin anto postnataalisesti vaikuttavat synergisesti vastasyntyneen keuhkojen toimintaan (Robertson 1993).

RDS:n komplikaatioiden, kuten ilmarinnan ja aivoverenvuotojen, esiintyvyys on suurinta pikkukeskosilla. Tauti voi myös johtaa keskosen krooniseen keuhkosairauteen eli bronkopulmonaaliseen dysplasiaan (Wambach ja Hamvas 2015).

2.2 Keskosen krooninen keuhkotauti

Keskosen kroonisen keuhkotauti on vastasyntyneiden yleisin krooninen keuhkotauti (Bhandari 2014). Tautia esiintyy hyvin epäkypsillä pikkukeskosilla, mutta se voi myös kehittyä vanhemmille lapsille, jotka ovat kärsineet merkittävistä hengitysongelmista syntymän jälkeen (Bancalari ja Walsh 2015). Tavallisimmin se kehittyy RDS-taudin pohjalta (Jobe ja Bancalari 2001). BPD johtaa hengitystoiminnan poikkeavuuteen, johon voi liittyä esimerkiksi bronkusobstruktiota. Tauti lisää vastasyntyneen sairastuvuutta etenkin lapsen ensimmäisen ikävuoden aikana. (Bancalari ja Walsh 2015.)

Kun tauti virallisesti nimettiin vuonna 1967 bronkopulmonaaliseksi dysplasiaksi, ajateltiin sen johtuvan mekaanisen ventilaation aiheuttamasta barotraumasta (Northway ym. 1967). Nykyään

tiedetään taudin etiologian olevan monitekijäinen. Alttiutta taudille lisää alhainen gestaatioikä ja syntymäpaino, keuhkojen kasvun häiriintyminen kohdun sisällä, pre- ja postnataaliset tulehdustilat, aliravitsemus, geneettiset tekijät, lisähapelle altistuminen sekä invasiivinen mekaaninen ventilaatiohoito (Martin ja Fanaroff 2013).

Kaikki yllämainitut tekijät voivat johtaa keuhkojen persistoivaan tulehdukseen, inflammaatioon, aiheuttaen BPD:lle tunnusomaisen ilmiön. Keuhkojen rakenteet järjestäytyvät uudelleen johtuen poikkeavasta alveolarisaatiosta ja häiriintyneestä vaskularisaatiosta. (Nelin ja Bhandari 2017.) Osa keuhkoalueista laajenee epätarkoituksenmukaisesti muodostaen emfyseemaa ja osa keuhkoalueista painuu kasaan johtaen atelektaasiin (Bancalari ja Walsh 2015). Keuhkoissa nähdään myös histopatologisia muutoksia, kuten interstitiaalista paksuuntumista, keuhkojen fibroosia, keuhkoepiteelin metaplasiaa ja sileän lihaksen hypertrofiaa. Myös keuhkojen röntgenkuvissa havaitaan keuhkojen rakenteen olevan epänormaali. (Northway ym. 1967.) Muutokset keuhkoissa tukkivat ilmäteitä johtaen lisääntyneeseen hengitystyöhön (Bancalari ja Walsh 2015).

BPD-taudin diagnoosi annetaan, jos vastasyntyneellä on 28 vuorokauden kalenteri-iässä edelleen lisähapen tarvetta (>21 %). BPD:n vaikeusaste voidaan puolestaan arvioida vasta, kun keskonen on 36 raskausviikon iässä. Vaikeusaste määritellään lapsen tarvitseman lisähapen tai hengitystuen avulla. Lievässä BPD:ssa lapsen lisähapentarve on päättynyt 28 vuorokauden ja 36 raskausviikon välillä ja lapsi happeutuu normaalisti huoneilmalla. Keskivaikeassa muodossa raskausviikolla 36 lisähapentarve on alle 30 % ja vaikeassa BPD:n muodossa hapentarve on tällöin yli 30 % ja/tai lapsi tarvitsee edelleen hengitystukea. (Jobe ja Bancalari 2001.)

BPD kehittyy hiljalleen ensimmäisten elinviikkojen ja -kuukausien aikana, jonka vuoksi pre- ja postnataalihoidossa tulisi huomioida ne riskitekijät, joihin on mahdollisuus vaikuttaa. Ennenaikaisuus on yksi merkittävimmistä tekijöistä BPD:n kehittymisessä ja sitä tulisi mahdollisuuksien mukaan välttää tai tarvittaessa antaa äidille antenataalin kortikosteroidihoito, kuten edellä mainitussa RDS:n hoidossa (Sweet ym. 2013). Ravitsemuksella on myös tärkeä rooli ylläpitää keuhkojen normaalia kehitystä ja esimerkiksi yksinomaan äidinmaitoa ravintonaan käyttävällä on todettu BPD:n kehittymisen riskin vähentyvän (Spiegler ym. 2016, Nelin ja Bhandari 2017).

Koska mekaaninen ventilaatio ja lisähapen anto aiheuttaa jo itsessään akuuttia vauriota keuhkoihin (Colason ym. 1995, Colason ym. 1999), tulisi niiden käyttö optimoida mahdollisimman tarkkaan vastasyntyneiden tehohoidossa. Noninvasiivinen ventilaatio tulisi olla keskonen ensisijainen ventilaatiomuoto, mutta usein mekaanisen ventilaation tarve on

BPD-potilaalla välttämätöntä sairaalajakson aikana (Nelin ja Bhandari 2017). Mekaanisen ventilaation kestolla on suora yhteys BPD:n kehittymisen kanssa (Jensen ym. 2015). Mahdollisimman varhaisilla ekstubaatiolla voi alentaa riskiä BPD:n kehittymiselle, eivätkä epäonnistuneet ekstubaatioyritykset nosta riskiä taudin kehittymiselle (Robbins ym. 2015). Vastasyntyneen happisaturaatiotavoite tulisi olla suhteutettuna gestaatioikään, sillä liiallisella hapettamisella voidaan pysäyttää sakkulaarisessa kehitysvaiheessa olevien keuhkojen väliseinämuodostus (Colason ym. 1995, Donn ja Sinha 2015). Keskoselle sopiva happisaturaatiotavoite on 91-95% välillä (Askie ym. 2018).

Neonataalivaiheessa sairastettu BPD ilmenee nuoruus- ja aikuisiällä yleensä vaihteleva-asteisena keuhkofunktion alemana (Northway ym. 1990). Potilailla voi esiintyä hengityksen vinkunaa ja astmaa (Ng ym. 2000, Hsieh ym. 2007).

3. NAVA-ventilaatio

3.1 NAVA- ja NIV-NAVA -ventilaation perusteet

Hengityksen neuraalinen signalointi on tunnettu jo pitkään, mutta sen hyödyntäminen hengityskonehoidossa kehittyi vasta 1995, kun ruotsalaiskanadalainen pariskunta kehitti nenämahaletkun, johon asennetut elektrodit mittaavat pallean sähköistä supistumissignaalia (Beck ym. 1995). Aivorungossa sijaitseva hengityskeskus toimii hengityksen neuraalisena säätelijänä ja spontaanin hengityssyklin alussa hengityskeskus lähettää sähköisen impulssin palleahermoja pitkin palleaan. NAVA-ventilaatiossa hengityskonetta ohjaa tämä neuraalinen signaali, joka myös ohjaa sisäänhengityksen aloituksen ja keston, hengityksen taajuuden sekä hengityskoneen antaman painetuen suuruuden. Vastasyntynyt päättää siis itse hengityskoneen antaman tuen määrästä, kunhan hengityksen neuraalinen säätely toimii eli hänellä on hengitysdraivia. (Stein ja Firestone 2014.)

Pallean sähköisen supistumissignaalin (electromyography, EMG) mittaamista elektrodeilla kehiteltiin 1980-luvulla (Daubenspeck ym. 1989), mutta Sinderby ja Beck keksivät, miten menetelmää voitaisiin hyödyntää myös respiraattorihoidoissa (Sinderby ym. 1999). Tuloksena syntyi Edi-katetri, joka sisältää pallean sähkösignaalia mittaavia elektrodeja. Menetelmä integroitiin Servo-i ja Servo-n respiraattoreihin (Maquet, Solna, Ruotsi), jossa Edi-katetrissa

saatava sähköinen signaali ohjelmoitiin ohjaamaan hengityskoneen antamaa hengitystukea synkronoituna potilaan neuraaliseen hengityssykliin. Tähän menetelmään perustuvaa hengitystukea alettiin kutsua Neurally Adjusted Ventilatory Assist -tekniikaksi, eli NAVA-ventilaatioksi. (Sinderby ja Beck 2007.)

Edi-katetri toimii tavallisen nenämahaletkun tapaan, mutta samanaikaisesti se mittaa pallean sähköistä aktiviteettia elektrodien avulla 62,5 kertaa sekunnissa. Katetri asetetaan suun tai nenän kautta mahalaukkuun, jolloin elektrodit asettuvat ruokatorven alaosaan pallean tasolle. Lopullinen Edi-signaali saadaan, kun siitä suodatetaan ylimääräiset kontaminaatiot, joita muodostuu esimerkiksi sydämen, ruokatorven ja ympäristön sähköisistä signaaleista (Sinderby ja Beck 2007). Bipolaaristen elektrodien avulla voidaan vähentää virhelähteitä, joita aiheuttavat muun muassa keuhkovolyymien muutokset, kehonasento, vatsansisäinen paine sekä subkutaanikerros, asentoon ja uloshengityksen liittyvät lihakset ja positiivinen loppuuloshengityspaine (Barwing ym. 2011).

Prosessoitu Edi-signaali piirretty hengityskoneen näytölle aaltomaisena viivana hengityssykliden mukaisesti. Edi-signaali ilmoitetaan myös numeerisena arvona (μV), jonka avulla voidaan tehdä tulkintoja potilaan tekemästä hengitystyöstä. Aallon korkein kohta (Edi peak) kuvastaa potilaan tekemää neuraalista sisäänhengitystyötä ja aallon pohja (Edi min) kuvastaa pallean relaksaatiota uloshengityksen lopussa. Yksi aalto kuvaa yhtä kokonaista hengityssykliä. (Stein ja Firestone 2014.)

Koska hengityskoneen toiminta on NAVA-ventilaatiossa potilaan sentraalisen säätelyn alaista, potilas säätää itse hengityskonettaan vasteena fysiologisille muutoksille. Vastasyntynyt aistii mekano- ja kemoreseptoreiden avulla veren hiilidioksidipitoisuutta ja happamuusastetta, jonka kautta hengityskeskus saa signaalin, jos minuuttitulavuutta on muutettava. Muutokset hengityskoneen antamassa tuessa välittyy välittömästi jo seuraavaan hengityssykliin, toisin kuin konventionaalisissa hengityskoneissa, joissa hoitohenkilökunnan täytyy seurata hengityskaasujen vaihtoa ja tarpeen vaatiessa muuttaa minuuttiventilaatiota, säätämällä kertahengitystilavuutta tai hengitystiheyttä. (Stein ja Firestone 2014.) Tämän ajatellaan olevan yksi keskeisimmistä asioista, joka johtaa parantuneisiin verikaasuarvoihin vastasyntyneillä (Stein 2012).

Hengityskoneen antama tuki määräytyy NAVA-tason mukaan. NAVA-taso on kerroin, jolla Edi-signaali muunnetaan sisäänhengityspaineeksi. Sen yksikkö on $\mu\text{V}/\text{cmH}_2\text{O}$. NAVA-tason yhteys Edi-signaaliin vaihtelee jatkuvasti neuraalisen takaisinsäätelyn ohjaamana ja sen muutokset välittyvät suoraan Edi-signaaliin ja käytettyihin sisäänhengityspaineisiin. Mikäli vastasyntynyt joutuu tekemään paljon työtä hengityksensä eteen, Edi peak -arvo on korkea ($>15\mu\text{V}$). Tällöin NAVA-tasoa nostamalla voidaan vähentää hengitystyötä. Vastaavasti Edi-signaalin ollessa matala voidaan NAVA-tasoa laskea, jolloin hengitystuki pienenee ja vastasyntynyt joutuu tekemään lisää hengitystyötä ylläpitääkseen sopivan hengityskaasujenvaihdon. (Stein ja Firestone 2014.)

NAVA-hengityskonesäädöissä on nähtävissä trendimonitorointi, joka näyttää keskeisiä hengitykseen liittyviä suureita edeltävien 24 tunnin (Servo-i) tai 72 tunnin (Servo-n) ajalta. Tämän avulla voidaan havainnoida lapsen vointia myös pidemmältä aikaväliltä ja arvioida vastasyntyneen NAVA-säätöjen sopivuutta ja ekstubaation lähestymistä. Trendeistä nähdään potilaan käyttämät huippupaineet ja positiivinen loppu-uloshengityspaine, hengitystiheys, pallean aktiivisuus sekä backup-ventilaation määrä, joka on aina NAVA-ventilaatiossa varasäätöinä. (Stein ja Firestone 2014.) Hengityskone siirtyy automaattisesti backup-ventilaatioon, mikäli vastasyntyneen hengitysdraivi lakkaa sentraalisen apnean aikana (Patrinos 2015). Respiraattoriin säädetään haluttu apnea-aika, jonka jälkeen hengityksen tueksi annetaan mekaanista ventilaatiota (Stein ja Firestone 2014).

NIV-NAVA (non-invasive ventilation, NIV) on NAVA-ventilaation noninvasiivinen muoto, jossa yhdistetään NAVA-ventilaation neuraalinen säätely ja nasaalinen ylipainehoito (Stein ym. 2016). Tällöin myös intuboitamaton vastasyntynyt saa hengitykseensä integroituja lisäpuhalluksia (Firestone ym. 2016). Yleisimmin tämä ventilaatiomuoto on käytössä Tyksissä heti ekstubaation jälkeen, jolloin NAVA-ventilaatiossa käytössä ollut Edi-katetriä voidaan hyödyntää myös invasiivisen ventilaation päätyttyä.

3.2 NAVA-ventilaatio vastasyntyneillä

Vastasyntyneiden teho-osastolla NAVA-ventilaation käyttöönotto alkoi 2000-luvulla, kun lukuisat eläinkokeet ja tutkimukset sekä terveillä että sairailta aikuisilla kuvasivat sen käyttöönoton olevan turvallista (Allo ym. 2006, Beck ym. 2007, Sinderby ym. 2007, Spahija

ym 2010). Varhaisimmat tutkimustulokset NAVA-ventilaation käytöstä keskosilla tukivat sen käytön turvallisuutta myös pienikokoisimmilla potilailla (Lee ym. 2012, Stein 2012). Tässä kirjallisuuskatsauksessa on otettu huomioon vastasyntyneiden NAVA-ventilaatiohoitoa käsittelevät tutkimukset, jotka ovat julkaistu vuoden 2018 loppuun mennessä.

3.2.1 Potilaan ja hengityskoneen välinen synkronia

Kun NAVA-ventilaatiota lähdettiin kehittämään, oli ajatuksena luoda hengityskonehoitomuoto, joka vastaa paremmin potilaan fysiologista hengittämistä. Potilaan ja hengityskoneen välisen synkronian toivottiin paranevan ja samalla potilaan epämukavuuden hengityskonehoidon aikana vähenevän. Synkronian paraneminen vähentäisi mahdollisesti myös hengityskonehoidon aiheuttamaa keuhkovauriota, sillä asynkronia voi johtaa ilmatiepaineiden suurenemiseen ja ilman salpautumiseen keuhkoihin (Acra ym. 2015).

Hengityskoneen antama synkronoitu tuki perustuu hengityskoneen triggaukseen, joka vaihtelee eri tukimuotojen välillä. Konventionaalisissa hengityskonemuodoissa triggaukseen perustuu pneumaattisiin muutoksiin, kuten virtauksien havainnointiin hengitysteissä tai/ja ilmatiepaineiden muutoksiin. NAVA-ventilaation parempi potilas-ventilaattori -synkronia on todistettu useissa ristikkäistutkimuksissa, joissa NAVA-ventilaatiota on verrattu konventionaalisiiin respiraattorimuotoihin.

Lapsilla tehdyssä tutkimuksessa NAVA-ventilaatiota verrattiin paineohjattuun ventilaatitukimuotoon. Hengityksen synkronian havaittiin olevan neutraalisesti säädeltynä parempaa ja virheelliseksi tulkittujen hengitysyrityksiä määrän olevan alhaisempi NAVA-ventilaatiossa. Tutkimuksessa oli mukana 16 potilasta, joiden keski-ikä oli 10 kuukautta, vaihdellen vastasyntyneistä leikki-ikäisiin. (Breatnach ym. 2010.) NAVA-ventilaatiota on verrattu myös paine- ja virtauskontrolloituihin säätöihin, kun lapsia vieroitetaan hengityskoneesta. Tällöinkin NAVA-ventilaatiomuodossa havaittiin vähemmän asynkroniaa. Tutkittavien iät vaihtelivat 30 viikkoisista 16-vuoden ikäisiin valtaosan (80 %) ollessa kuitenkin alle vuoden ikäisiä. (Ålander ym. 2012.) Myös yksinomaan vastasyntyneillä tehdyissä tutkimuksissa on asynkronian määrä NAVA-ventilaatiossa ollut alhaisempaa. NeuroSync -indeksillä tutkittuna NAVA-ventilaation synkronia vastasyntyneillä oli nelinkerroin parempaa, verratessa sitä tilavuuskontrolloituun painetuettuun ventilaatioon

(Mally ym. 2018). Myös askynkronia -indeksillä määriteltynä synkronia oli RDS-tautia sairastavilla vastasyntyneillä parempaa NAVA-ventilaation aikana (Longhini ym. 2015).

Noninvasiivisessa ventilaatiossa runsaat ilmavuodot aiheuttavat hengitystuen asynkroniaa. Triggaava signaali voi jäädä tällöin huomiotta tai ilmavuoto voi johtaa auto-triggaukseen. Myös NIV-NAVAssa on asynkronia -indeksin todettu olevan alhaisempi, triggausviiveen olevan lyhyempi ja potilaan hengitysyrityksien havainnointien olevan parempaa käytettäessä Edi-signaaliperäistä triggausta (Beck ym. 2009, Baudin ym. 2014, Lee ym. 2015).

3.2.2 Apnea

Hengityskonehoidon aikana tapahtuvia desaturaatiolaskuja pyritään välttämään NAVA-ventilaatiossa backup-ventilaation avulla, jolloin vastasyntyneen apneoidessa potilas saa riittävän hengitystuen huolimatta neuraalisen signaalin puuttumisesta. Apnea on yleensä määritelty olevan yli viiden sekunnin mittainen Edi-signaalin puutos. Vastasyntyneillä tehdyssä prospektiivisessä 23 potilaan tutkimuksessa apneointia oli puolet vähemmän NAVA-ventilaatiossa verrattuna konventionaalisiin säätöihin. Selityksenä tulokselle on pidetty NAVAn kykyä ylläpitää spontaania hengitystä, jolloin riski yliavustaa hengitystä alenee ja hengityksen oma säätely säilyy. (Mally ym. 2018.)

Vastasyntyneen apnea on usein haaste noninvasiivisessa ventilaatiossa. Se voi pahimmillaan johtaa hengitysvajeeseen ja intubaatioon. NIV-NAVA –tuen aikana säädetyn apnea-ajan jälkeen käynnistyy backup-ventilaatio, jolloin potilas saa painekontrolloitua ventilaatiotukea, kunnes spontaani hengitys (Edi-signaali) palautuu. Tämä parantaa vastasyntyneen saturaatiotasoa. Pieniä potilasmääriä sisältävissä satunnaistetuissa tutkimuksissa todettiin desaturaatioiden määrän ja keston olevan alhaisempi NIV-NAVAssa. (Gibu ym. 2017, Yonehara ym. 2018.) Vastaavia tuloksia invasiivisessa NAVA-ventilaatiossa ei ole havaittu (Shetty ym. 2017).

3.2.3 Keuhkofunktio hengityskonehoidon aikana

Sisäänhengityksen huippupaineet ovat lukuisissa tutkimuksissa olleet alhaisempia NAVA-ventilaatiossa verrattuna konventionaalisiin respiraattorihoitoihin (Lee ym. 2012, Stein 2012, Ålander ym. 2012, Stein ym. 2013, Longhini ym. 2015, Jung ym. 2016, Kallio ym. 2016, Shetty ym. 2017). Tulosta on perusteltu NAVA-ventilaation kyvyllä synkronoida hengitystukea paremmin potilaan hengitykseen, jolloin potilaan tarve tehdä hengitystöitä alenee ja sisäänhengityksen huippupaineet alenevat. Konventionaalisilla säädöillä on tuotettava ilmäteihin suurempi paine ylläpitämään vastaavaa kaasujenvaihtoa. Myös NIV-NAVAssa sisäänhengityksen huippupaineiden on havaittu alenevan (Lee ym. 2015, Gibu ym. 2017).

NAVA-ventilaation vaikutuksesta keski-ilmatiepaineisiin on raportoitu eriäviä tuloksia. BPD-tautia sairastavilla lapsilla on havaittu keski-ilmatiepaineiden alenevan NAVA-ventilaatiota käytettäessä. Näistä pienemmässä yhdeksän potilaan ristikkäistutkimuksessa tarkasteltiin hengityksen parametreja NAVA-ventilaatiossa ja volyymiohjatussa kontrolloidussa ventilaatiossa tunnin mittaisten jaksojen aikana (Shetty ym. 2017). Sama tulos saatiin 29 potilaan tutkimuksessa, jossa hengityksen parametreja mitattiin ensin tilavuuskontrolloidussa hengitystuessa, minkä jälkeen hengityskonemuoto vaihdettiin NAVA-ventilaatioon (Jung ym. 2016). Vastaavaa tendenssiä on havaittu vieroitettaessa 30 viikkoisia – 16 vuotiaita potilaita pois mekaanisesta hengityskonehoidosta (Ålander ym. 2012). Toisissa keski-ilmatiepaineita vertailevissa tutkimuksissa ei ole havaittu eroa eri ventilaatiomuotojen välillä, vaikka potilaina oli myös edellä mainittujen kaltaisia keuhkosairaita vastasyntyneitä (Lee ym. 2012, Stein 2012, Stein ym. 2013, Kallio ym. 2016).

Kertahengitystilavuus, eli sisäänhengityksen tuoma maksimi ilmavolyymi keuhkoissa, on joissain tutkimuksissa osoittautunut suuremmaksi NAVA-ventiloituilla potilailla (Lee ym. 2012, Stein 2012, Stein ym. 2013) ja joissain konventionaalisilla säädöillä ventiloituilla potilailla (Longhini ym. 2015). Kertahengitystilavuudella ei muissa tutkimuksista ole havaittu eroa hengityskonemuotojen välillä (Ålander ym. 2012, Kallio ym. 2016, Shetty ym. 2017), joten tulosta puolin tai toisin ei voida pitää luotettavana.

Keuhkojen komplianssi kuvastaa keuhkojen myötäävyyttä, eli keuhkotilavuuden muutoksen suhdetta paineen muutoksiin. Terveissä keuhkoissa komplianssi on suurempi kuin esimerkiksi BPD-potilaiden keuhkoissa, joissa keuhkokudoksen atelektaasi ja fibroosi estävät kudoksen myötäävyyttä, vaikka paine alveoleissa kasvaa (Northway ym. 1967, Bancalari ja Walsh 2015). NAVA-ventilaatiolla on todettu olevan myönteinen vaikutus keuhkojen komplianssiin

hengityskonehoidon aikana (Stein 2012, Stein ym. 2013, Shetty ym. 2017). Tulos on ajateltu johtuvan paremmasta potilas-ventilaattori -synkroniasta, jonka myötä pienemmällä paineella saavutetaan vastaava kertahengitystilavuus.

3.2.4 Verikaasuarvot

Hapettumisindeksi kuvastaa potilaan kykyä hyödyntää sisäänhengitysilman happea valtimoveressä ja pienempi arvo merkitsee vähäisempää lisähapentarvetta. Siihen vaikuttaa hengityksen aikana tapahtuva kaasujenvaihto, joka voi olla alentunutta esimerkiksi keuhkosairailta BPD-potilailla tai huonosti synkronoidun ventilaatiohoidon aikana, jolloin keuhkokapasiteettia käytetään vallinaisesti. BPD:tä sairastavilla pikkukeskosilla tutkittiin verikaasuarvoja tunnin mittaisten ventilaatiojaksojen jälkeen. Yhdeksän potilaan ristikkäistutkimuksessa NAVA-ventilaatiota verrattiin volyymiavustettuun kontrolloituun ventilaatioon ja havaittiin hapettumisindeksin alentuneen kaikilla potilailla NAVA-ventilaation jälkeen (Shetty ym. 2017). Suuremmassa satunnaistetussa tutkimuksessa NAVA-ventilaatiota verrattiin painekontrolloitua ventilaatiomuotoon, mutta siinä hapettumisindeksillä ei havaittu eroja ryhmien välillä (Kallio ym. 2016).

Lukuisissa tutkimuksissa sisäänhengityksen happiosapaineen on todettu olevan alhaisempi NAVA-ventilaatiota käytettäessä (Stein 2012, Stein ym. 2013, Jung ym. 2016, Shetty ym. 2017), happisaturaation pysyessä ennallaan tai jopa nousevan (Jung ym. 2016, Shetty ym. 2017). Osassa tutkimuksista ei sen sijaan havaittu sisäänhengityksen happiosapaineella olevan eroa eri respiraattorihoitomuotojen välillä (Lee ym. 2012, Ålander ym. 2012). NIV-NAVAssa vastaavasti lisähapentarve on yhdessä tutkimuksissa vähentynyt 13%:lla, verrattuna noninvasiiviseen positiiviseen paineventilaatioon (Gibu ym. 2017). Myös hiilidioksidiosapaineen on huomattu alentuneen erittäin pienikokoisia keskusia tutkittaessa, sekä invasiivisen (Stein ym. 2013) että noninvasiivisen NAVA-ventilaation aikana (Colaizy ym. 2017).

NAVA-ventilaatiossa käytetty alhaisempi lisähapentarve voisi potentiaalisesti olla keino alentaa riskiä keuhkosairauksille, kuten BPD:n kehittymiselle, mutta tätä hypoteesia ei ole pystytty todistamaan. Potilaat ovat olleet keskimäärin NAVA-ventilaatiossa vain pienen osan ventilaattorihoidostaan (Oda ym. 2018b) tai/ja potilaat ovat aloittaneet NAVA-ventilaatiossa jo

sairastaessaan vaikeaa keuhkosairautta (Shetty ym, 2017, Oda ym. 2018b). Tähänastiset tutkimukset ovat olleet liian pienikokoisia, jolloin muita riskitekijöitä, kuten RDS-taudin vaikeusastetta ja ventilaatiohoidon kestoa ei ole luotettavasti voitu vertailla keskenään tuloksia tarkasteltaessa. Ventilaatiohoidon kestoa on tutkittu yhdessä 60 potilaan satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa RDS-tautia sairastavista potilaista osa oli NAVA-ventilaatioryhmässä ja osa konventionaalisesti säädetyssä vertailuryhmässä. Invasiivisen ventilaatiohoidon kestossa tai potilaiden sairaalajaksojen pituudessa ei havaittu eroja vertailuryhmien välillä. (Kallio ym. 2016.)

3.2.5 Sedatiivien käyttö

Potilaan sopeutumista hengityskonehoitoon on haastava tutkia objektiivisin menetelmin. NAVA-ventilaation käytön yhteydessä on kuitenkin voitu verrata rauhoittavien- ja kipulääkkeiden määriä hengityskonehoidon aikana. NAVA-ventiloitujen potilaiden on havaittu tarvitsevan vähemmän sedatiiveja, joita perinteisesti joudutaan käyttämään hengityskonehoidossa potilaiden rauhoittamiseksi (Longhini ym. 2015, Lee ym. 2017). Sedatiivien käyttömäärien eroja on hankala vertailla ristikkäistutkimuksissa, jossa potilaat ovat ennalta määrätyn tuntimäärän samassa ventilaatiomuodossa. Lääkkeiden vaikutusaika kohdistuu tällöin useiden eri ventilaatiomuotojen välille, eikä spesifisyys sen tarpeelle tutkitussa ventilaatiomuodossa selviä. Kipulääkkeenä käytetyn fentanyylin tarve on ollut vähäisempää NAVA-ventilaatiojakson aikana, kun RDS-tautia sairastavia potilaita vuoroteltiin 12 tunnin ajan NAVA-ventilaatiossa ja painesäädelyssä volyymikontrolloidussa ventilaatiossa. Tutkimuksessa pyrittiin myös huomioimaan, ettei NAVA-jakson ajoittuneet yöaikaan, jolloin sedatiivien määrä normaalistikin on alhaisempi. (Longhini ym. 2015.) Suuremmassa 60 potilaan satunnaistetussa tutkimuksessa ei sen sijaan ei havaittu eroja opiaattien käyttömäärissä, verratessa NAVA-ventilaatiota konventionaalisessa respiraattorihoidossa oleviin (Kallio ym. 2016).

BPD-potilailla NAVA-hoito vähensi syanoosikohtauksia, joille on tyypillistä happisaturaation lasku, potilaan agitoituminen ja sedaation tai lihasrelaksanttien tarpeen kasvu. Tässä retrospektiivisessä työssä tutkittiin trakeostomoituja BPD:a sairastavia lapsia, jotka olivat vähintään kaksi kuukautta yhtäjaksoisesti samassa ventilaatiomuodossa ja vaativat mekaanista ventilaatiohoitoa yhteensä yli kuusi kuukautta. NAVA-ventiloitujen ryhmässä jatkuvan sedatiivin käyttö oli vähäisempää ja syanoottisten episodien esiintyvyys ja sen vaativat

sedatiivi-bolusten määrä oli alhaisempi. Tutkimuksessa todettiin myös deksametasonin annosten olevan alhaisempia NAVA-ventiloidussa ryhmässä verrattuna pneumaattisesti trigattuun ryhmään. (Lee ym. 2017.)

3.2.6 NAVA-hoito pallean sairauksissa

NAVA-ventilaation käyttöä on tutkittu vastasyntyneillä, joilla on diagnosoitu synnynnäinen palleatyrä. Palleatyrän korjausleikkauksen jälkeen suurimmalta osalta potilaista on saatu rekisteröityä luotettava Edi-signaali (Gentili ym. 2013, Amin ja Arca 2018, Oda ym. 2018a). Kahdentoista potilaan aineistossa yhdeksältä saatiin rekisteröityä hyvä Edi-signaali. Kahdella Edi-signaalia ei saatu rekisteröityä johtuen hemipallean ageneesistä ja yhdellä Edi-katetrin sijaintia tuli jatkuvasti monitoroida ja siirtää, jotta Edi-signaalin rekisteröinti onnistui. (Gentili ym. 2013.) NAVA-ventilaatioon on myös valittu palleaherniapotilaita sen perusteella ylittääkö Edi-signaali kynnyksarvon hengityskoneen triggaukseen. Kymmenestä potilaasta kuuden Edi-signaali ylitti tämän arvon ja he vieroittautuivat mekaanisesta ventilaatiosta NAVA-ventilaation avulla. (Oda ym. 2018a.) Pallealihasten työkuormaa voidaan NAVA-säätöjen avulla keventää, joka mahdollistaa pallealihasten postoperatiivisen harjoittelun. Tällöin lihasten toiminta pysyy yllä ja potilas voidaan vieroittaa pois mekaanisesta ventilaatiohoidosta mahdollisimman pian. Myös NIV-NAVAa on käytetty onnistuneesti postoperatiivisesti palleatyräoperoiduilla potilailla (Amin ja Arca 2018).

NAVA luo teoreettisesti hyvän pohjan pallean harjoittamiseen vähentämällä asynkroniaa ja antamalla tukea hengitysyrityksen mukaisesti (Soreze ym. 2018). NAVA-ventilaatiota on käytetty myös onnistuneesti kahdella toispuoleisella palleahalvauspotilaalla (Sander ym. 2016, Soreze ym. 2018). Hengitys todettiin parantuneen NAVA-ventilaatiossa sekä subjektiivisin perustein, että verikaasuanalyysissä havaitun alentuneen hiilidioksidiarvon perusteella (Sander ym. 2016). Toista puolta palleasta voitiin harjoittaa kompensoimaan toisen puolen funktiota ja hengityksen parantuessa NAVA-tasoa voitiin keventää (Sander ym. 2016, Soreze ym. 2018). Myös synnytystraumasta johtuvassa palleaparalyyysissä NAVA-ventilaatio on toiminut vastaavanlaisena apuna vaurion korjaantuessa (Roosens ym. 2016).

3.2.7 Muuta NAVA-hoidosta

Hoitohenkilökunnalle NAVA-ventilaatio on vaatinut kouluttautumista Edi-katerin asennuksen ja trendikäyrien tulkitsemisen suhteen. NAVA-ventilaation käyttörajoitukset on tunnettava, jotta siihen valikoituvat potilaat hyötyvät siitä. Kliinisiä rajoitteita NAVA-ventilaatioon ovat ruokatorven malformaatio, koagulaatio- tai verenvuotohäiriö, tahdistinhoito, lihasrelaksanttien käyttö ja puuttuva respiratorinen hengitysdraivi (Biban ym. 2010).

NAVASTA saatavan informaation perusteella on voitu luotettavasti arvioida potilaan apneoiden määrää pidemmältä ajanjaksolta, jolloin ekstubaation ajankohdan arvioiminen helpottuu. Edi-signaalin avulla opiaattien ja sedatiivojen annostelua on voitu optimoida siten, ettei potilaan hengitysdraivi katoa (Soukka ym. 2015, Oda ym. 2018a). Edi-signaalin antamasta informaatiosta on todettu hyötyä myös synnynnäisen sentraalisen hypoventilaatiosyndrooman diagnosoinnissa unenaikaisen tasaisen Edi-käyrän johtaessa oikean diagnoosin jäljille (Rahmani ym. 2013, Sinclair ym. 2018).

Hoitohenkilökunnan kliinisen arvioinnin perusteella vastasyntyneet ovat NAVA-ventilaatiossa ollessaan rauhallisempia, jolloin heidän nukkuminen on myös parempaa (Soukka ym. 2015). Tämä voi käytännössä johtaa siihen, ettei NAVA-ventiloituja potilaita ole välittömästi ekstuboitu hengityksen salliessa, vaan potilaan kokonaistilaa on voitu jäädä seuraamaan (Kallio ym. 2016, Oda ym. 2018b). Mekaanisen ventilaation on ajateltu olevan NAVASSA hellävaraisempaa, minkä takia voidaan odotella esimerkiksi pikkukeskosen suolen toiminnan käynnistymistä, potilaan ollessa vielä intuboituna. Ekstubaation ajankohta on tällöin voinut hieman pitkittyä.

Traditionaaliset ekstubaatio-kriteerit, jossa huomioidaan sisäänhengityksen huippupaine ja potilaan omat spontaanit hengitysyrietykset, eivät päde NAVA-ventiloituilla. Ennen ekstubaatiota hengitystyötä siirretään potilaalle laskemalla NAVA-tasoa. Lisäksi apnea-aikaa pidennetään ja backup-säätöjä vähennetään seuraten potilaan hengityksen säätelyä ja keuhkojen toipumista trendimonitoroinnin avulla.

Yksi merkittävä NAVA-ventilaation käyttöä vähentävä seikka on sen menetelmän integroituminen vain Servo -respiraattoreihin. Uuden respiraattorikannan hankkiminen vastasyntyneiden teho-osastolle vaatii huomattavan rahallisen panostuksen sekä tuotteen oston, että henkilökunnan kouluttamisen suhteen, mikäli tuotetta ei valmiiksi sairaalassa jo ole. Tästä

johtuen tutkimuksia NAVA-ventilaatiosta on tehty vain suhteellisen pienillä aineistoilla, eikä suurempia monikeskustutkimuksia ole tehty.

3.3 NAVA-ventilaatio Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla

NAVA-ventilaatio on otettu käyttöön Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla vuonna 2009. Koska NAVA-ventilaatiossa käytettävä Edi-katetri on kallis, on NAVA-ventilaatiolla lähtökohtaisesti hoidettu Tyksissä potilaita, joiden ajatellaan tarvitsevan hengityskonehoitoa yli vuorokauden ajan. Respiraattorihoitoa tarvitsee vuosittain noin 80 potilasta, joista noin 50 hoidetaan NAVA-säätöjen avulla. Yhdeksän vuoden kokemuksen aikana invasiivisesti hoidettuja NAVA-ventiloituja potilaita on kertynyt yli 350 vastasyntyneen verran. Useimmat NAVA-ventiloidut potilaat ovat hyödyntäneet myös NIV-NAVAa noninvasiivisessa ventilaatiossaan. (Tyks, vastasyntyneiden teho-osaston toimintakertomus 2017.)

Tyypipotilaita pitkässä mekaanisessa ventilaatiohoidossa ovat pikkukeskoset, joiden keuhkot ovat vielä kehittymättömät ennenaikaisuuden vuoksi. NAVA-ventilaatiota voidaan käyttää kaikilla vastasyntyneillä raskausviikoista riippumatta ja nuorin NAVA-ventiloitu potilas Tyksissä on ollut 23+0 raskausviikon ikäinen. (Soukka ym. 2015.)

4 Potilastapaukset Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla

Vuoden 2018 alusta alkaen keräsin NAVA-ventiloitujen potilaiden sairaalajakson aikaista tietoa, ottaen huomioon erityisesti NAVA-ventilaation osuuden respiraattorihoitossa. Keräsin myös sairaalajakson aikaiset diagnoosit ja ne potilaan hoitojakson aikaiset tapahtumat, jotka vaikuttivat silloisen ventilaatiomuodon valintaan. Diaesitykset potilastapauksista on tehty hyödynnettäviksi kansainvälisillä NAVA-kursseilla, joita Tyks on järjestänyt kerran vuodessa vuodesta 2014 alkaen.

Kerättyjä potilastapauksia oli yhteensä kahdeksan ja lasten gestaatioiät vaihtelivat 25+5 viikosta 37+1 viikkoon. Suurin osa potilaista (88 %) syntyi keskosena ja hengityskonehoito oli välttämätöntä keuhkojen epäkypsyyden vuoksi. Keskimäärin potilaat olivat invasiivisessä respiraattorihoitossa 35 päivää (vaihteluväli 8–72), josta keskimäärin 20 päivää (vaihteluväli

6–38) NAVA-säädöillä. Noninvasiivisessa hengitystuessa 88 %:a käytti hyödykseen jo asennettua Edi-katetria, ollessaan NIV-NAVAssa keskimäärin 10 päivää (vaihteluväli 1–22) ekstubaation jälkeen.

5 Pohdinta

Tutkimukset ovat todistaneet NAVA-ventilaation olevan yhtä turvallinen kuin muut respiraattorihoitomuodot ja osoittaneet sen kyvyn tuottaa neutraalisen säätelyn ohjaamaa synkronoitua hengitystukea, myös pikkukeskosilla. Paremman synkronian myötä sisäänhengitysteiden huippupainet ovat alentuneet, joka on näytetty miltei kaikissa NAVA-ventilaatiota käsittelevissä tutkimuksissa, sekä vastasyntyneillä että aikuisilla. Tutkimuksissa ei ole kuitenkaan voitu todistaa, vähentääkö parempi synkronia mekaanisen ventilaation aiheuttamia keuhkovaurioita. Pitkittyneessä respiraattorihoitossa näitä keuhkovaurioita syntyy lähes väistämättä ja ne vaikuttavat osin myös BPD:n kehittymiseen.

NAVA-ventilaation aikana lisähapentarve on suuressa osassa tutkimuksista alentunut tai pysynyt ennallaan. Alhaisempi lisähapentarve voisi mahdollisesti vähentää respiraattorihoitossa olevien vastasyntyneiden BPD:n ilmaantuvuutta. Toisaalta vähäisempi lisähapentarve ja parempi synkronia voisi myös lyhentää respiraattorihoiton kestoa, jota edesauttaa NAVA-ventilaation kyky ylläpitää spontaania hengitystä. Kun hengityskonehoito pysyy aktiivisena hengityskonehoidon aikana ja hengityselinten atrofia on vähäisempää, edellytykset onnistuneelle ekstubaatiolle ovat hyvät. Hengityskonehoidon kestossa ei kuitenkaan ole havaittu eroja konventionaalisesti ventiloitujen ja NAVA-ventiloitujen välillä, eikä tutkimuksista ole selvinnyt, onko NAVA-ventilaatiolla vaikutusta BPD:n kehittymiseen. Tutkimuksiin vaadittaisiin suurempia potilasmääriä, sillä sairauden etiologia on monitekijäinen. Hengityskonehoidon osuutta sen esiintyvyyteen on ollut mahdotonta tutkia pienillä potilasmäärillä.

Pitkittyneessä respiraattorihoitossa kuolleisuuden riskin on osoitettu olevan yhteydessä sedatiivien käytön keston (Gibson ym. 1988). NAVA-ventilaation aikana sedatiivien tarve on ollut alhaisempi, joskin aihe vaatisi tarkempia lisätutkimuksia. Tällä voisi kuitenkin olla vaikutusta kuolleisuuteen, mikäli pitkäaikaista respiraattorihoitoa vaativat vastasyntyneet käyttäisivät NAVA-ventilaatiota ensisijaisena ventilaatiomuotona. Vastasyntyneiden

tehohoidossa on kuitenkin paljon erilaisia tilanteita, joissa NAVA-ventilaatio ei sovellu potilaan ventilaatiomuodoksi. Esimerkiksi leikkauksien yhteydessä potilas tarvitsee vahvaa sedaatiota, jonka myötä hengitysdraivi lakkaa. Kuten seuraamissanikin potilastapauksissa, NAVA-ventilaatio on harvoin ainut invasiivinen ventilaatiomuoto vastasyntyneen tehohoidon aikana.

Pitkä hengityskonehoito on kuormittava lapselle, mutta myös hänen vanhemmilleen, jotka kantavat huolta lapsensa voinnista. NAVA-ventilaation subjektiiviset hyödyt tuottamalla parempaa synkroniaa näkyvät usein potilaan voinnin rauhoittumisessa, jonka voisi sekundaarisesti ajatella rauhoittavan myös vanhempia. Vanhempien hyvinvointi on tärkeässä roolissa vastasyntyneiden teho-osastolla, jotta lapsen kasvuympäristö tukisi parhaalla mahdollisella tavalla hänen kasvua ja kehitystä. NAVA-ventiloitua potilasta voidaan ottaa syliin ja hänelle voidaan antaa läheisyyttä, jonka tiedetään vaikuttavan myönteisesti vastasyntyneen vointiin. (Flacking ym. 2012.) Potilaan respiraattoriaikainen elämänlaatu vaikuttaa mahdollisesti myös kauaskantoisesti, jopa lapsen myöhempään neurologiseen kehitykseen.

Keskosena syntyneiden lasten tiedetään olevan alttiimpia neurokognitiivisille häiriöille ja mekaaninen ventilaatio on itsenäinen riskitekijä myöhemmän neurologisen kehityksen poikkeavuudelle (Baenziger ym. 1994, Mehta ym. 2017). Aivojen verenkierron ollessa hyvin sensitiivinen valtimoveren hiilidioksidipitoisuuden ja vähemmissä määrin myös happipitoisuuden muutoksille, on ventilaation rooli ylläpitää sopivaa hengityskaasujenvaihtoa vitaali (Metha ym. 2017). Liian korkeat tai matalat veren hiilidioksidi- ja happipitoisuudet, liian korkeat kertahengitystilavuudet ja respiratoriset sairaudet jo itsessään lisäävät riskiä neurologisille komplikaatioille (Barton ym. 2015, Metha ym. 2017). Koska mekaaninen ventilaatio on tärkeä osa hengitysvaikeuksista kärsivien potilaiden hoitoa, on sen optimoiminen vastasyntyneille erityisen tärkeää. NAVA-ventilaation vaikutukset neurologiseen kehitykseen ovat vielä tuntemattomat, mutta sen tiedetään vähentäneen BPD-potilaiden syanoosikohtauksia (Lee ym. 2017), joka lisää riskiä muun muassa aivovaurioihin (Fuller ym. 1983). NAVA-ventilaation optimoidessa hengitystukea potilaan omien neuraalisten säätelymekanismien avulla, voisi sillä ajatella olevan potentiaalia ylläpitää myös hemodynaamisesti vakaampia olosuhteita, jotka tukisivat potilaan neurologista kehitystä.

NAVA-ventilaation toimintamekanismeilla on todettu olevan vaikutusta hengityksenparametreihin ja verikaasuarvoihin. Tähän saakka tehdyissä tutkimuksissa on selvitetty lähinnä lyhytaikaisia hengityskonehoitoon liittyviä vastemuuttujia. Tutkimustulosten perusteella NAVA-ventilaatiosta löytyy potentiaalia ehkäistä keuhkosairauksien ilmaantuvuutta ja lisätä potilaan hyvinvointia mekaanisen ventilaatiohoidon aikana. Lisätutkimuksia suuremmilla potilasmäärillä NAVA-ventilaation vaikutuksista BPD:n kehittämisessä, respiraattorihoidon kestossa ja potilaan neurologisen kehityksen tukemisessa olisi jatkossa tarpeellista selvittää. Mikäli hypoteesit saadaan todistettua, NAVA-ventilaation käyttö voisi laajeta entisestään vastasyntyneiden ensisijaisena ventilaatiomuotona.

Lähteet

Acra MJ, Uhing M, Wakeham M. Current concepts in acute respiratory support for neonates and children. *Seminars in Pediatric Surgery: Volume 24(1): Feb 2015;2-7*

Allo JC, Beck JC, Brander L, Brunet F, Slutsky AS, Sinderby CA. Influence of neurally adjusted ventilatory assist and positive end-expiratory pressure on breathing pattern in rabbits with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006 Dec;34(12):2997-3004

Amin R, Arca MJ. Feasibility of non-invasive neurally adjusted ventilator assist after congenital diaphragmatic hernia repair. *J Pediatr Surg.* 2018 May 19. pii: S0022-3468(18)30337-3.

Askie LM, Darlow BA, Finer N, Schmidt B, Stenson B, ym. Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis (NeOProm) Collaboration. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants in the neonatal oxygenation prospective meta-analysis collaboration. *JAMA.* 2018 Jun 5;319(21):2190-2201.

Baenzinger O, Jaggi JL, Mueller AC, Morales CG, Lipp AE, Duc G, Bucher HU. Cerebral blood flow in preterm infants affected by sex, mechanical ventilation, and intrauterine growth. *Pediatr Neurol.* 1994 Nov;11(4):319-24.

Bancalari EH, Walsh MC. Bronchopulmonary dysplasia in the neonate. (77): Marin RJ, Fanaroff AA, Walsh M. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the fetus and infant.* 10th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015.

Barton SK, Tolcos M, Miller SL, Roehr CC, Schomölzer GM, Davis PG, Moss TJ, Hooper SB, Polglase GR. Unravelling the links between the initiation of ventilation and brain injury in preterm infants. *Front Pediatr* 2015;3:97.

Barwing J, Pedroni C, Quintel M, Moerer O. Influence of body position, PEEP and intra-abdominal pressure on the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Med* 2011;37:2041-5.

Baudin F, Pouyau R, Cour-Andlauer F, Berthiller J, Robert D, Javouhey E. Neurally adjusted ventilator assist (NAVA) reduces asynchrony during non-invasive ventilation for severe bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2015 Dec;50(12):1320-7.

Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Pierrat V, Marret S, Matis J, Ledésert B, Thiriez G, Fresson J, Rozé JC, Zupan-Simunek V, Arnaud C, Burguet A, Larroque B, Bréart G, Ancel PY.

Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:119-25

Beck J, Sinderby C, Weinberg J, Grassino A. Effects of muscle-to-electrode distance on the human diaphragm electromyogram. *J Appl Physiol* 1995; 79: 975-85.

Beck J, Campoccia F, Allo JC, Brander L, Brunet F, Slutsky AS, Sinderby C. Improved synchrony and respiratory unloading by neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) in lung-injured rabbits. *Pediatr Res.* 2007 Mar;61(3):289-94.

Beck J, Reilly M, Grasselli G, Mirabella L, Slutsky AS, Dunn MS, Sinderby C. Patient-ventilator interaction during neurally adjusted ventilatory assist in low birth weight infants. *Ped research.* 2009 (65):663-668

Bhandari V: Postnatal inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100(3):189-201

Biban P, Serra A, Polese G, Soffiati M, Santuz P. Neurally adjusted ventilatory assist: a new approach to mechanically ventilated infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Oct;23 Suppl 3:38-40.

Breatnach C, Conlon NP, Stack M, Healy M, O'Hare BP. 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 Jan;11(1):7-11.

Colaizy TT, Kummert GJ, Kummert CM, Klein JM. Noninvasive neurally adjusted ventilatory assist in premature infants postextubation. *Am J Perinatol.* 2017 May;34(6):593-8.

Colason JJ, Winter V, deLamos RA: Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Aug;152(2):640-6

Colason JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA: Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons, *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Oct;160(4):1333-46

Daubenspeck J, Leiter JC, McGovern J, Knuth S, Kobylarz E. Diaphragmatic electromyography using a multiple electrode array. *J Appl Physiol* (1985) 1989;67:1525-34.

Di Fiore JM, Carlo WA. Assessment of neonatal pulmonary function. (71): 1060-73: Marin RJ, Fanaroff AA, Walsh M. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the fetus and infant. 10th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015.

Donn SM, Sinha SK. Assisted ventilation of the neonate and its complications (73):1087-113:
Marin RJ, Fanaroff AA, Walsh M. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine:
Diseases of the fetus and infant. 10th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015.

Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory Distress of the Term Newborn Infant,
Paediatric Respiratory Reviews Volume 14, Issue 1, March 2013; p. 29-37

Firestone KS, Beck J, Stein H. Neurally adjusted ventilatory assist for noninvasive support in
neonates. Clin Perinatol. 2016 Dec;43(4):707-724.

Flacking R, Lehtonen L, Thomson G, Axelin A, Ahlqvist S, Moran VH, Ewald U, Dykes F.
Closeness and separation in neonatal intensive care. Acta Paediatr. 2012 Oct;101(10):1032-7.

Fuller PW, Guthrie RD, Alvord EC. A proposed neuropathological basis for learning
disabilities in children born prematurely. Dev Med Child Neurol. 1983, 25:214-231.

Gentili A, Masciopinto F, Mondardini MC, Ansaloni S, Reggiani ML, Baroncini S. Neurally
adjusted ventilatory assist in weaning of neonates affected by congenital diaphragmatic hernia.
J Matern Fetal Neonatal Med. 2013 Apr;26(6):598-602.

Gibson RL, Jackson JC, Twiggs GA, Redding GJ, Truog WE. Bronchopulmonary dysplasia.
Survival after prolonged mechanical ventilation. Am. J. Dis. Child. 1998;142:721-5

Gibu CK, Cheng PY, Ward RJ, Castro B, Heldt GP. Feasibility and physiological effects of
noninvasive neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants. Pediatr Res. 2017
Oct;82(4):650-657.

Hsieh WS, Jeng SF, Hung YL, Chen PC, Chou HC, Tsoa PN. Outcome and hospital cost for
infants weighing less than 500 grams: a tertiary centre experience in Taiwan. J Paediatr Child
Health 2007;43:627-631.

Jensen EA., Dem Mauro SB, Kornhauser M., Aghai ZH., Greenspan JS., Dysart KC.; Effects of
Multiple Ventilation Courses and Duration of Mechanical Ventilation on Respiratory Outcomes
in Extremely Low-Birth-Weight Infants, Jama Pediatr, 2015 Nov; 169(11):1011-7.

Jobe A.H. What is RDS in 2012?, Early Human Development 88S2; S42-S44, 2012

Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. Am. J of Respir and Crit Care Med. 2001
Jun;163(7):1723-9.

Jung YH, Kim HS, Lee J, Shin SH, Kim EK, Choi JH. Neurally adjusted ventilatory assist in
preterm infants with established or evolving bronchopulmonary dysplasia on high-intensity

mechanical ventilatory support: A single-center experience. *Pediatr Crit Care Med.* 2016 Dec;17(12):1142-1146

Kallapur SG, Jobe AH. Lung development and maturation (70):1042-59: Marin RJ, Fanaroff AA, Walsh M. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the fetus and infant. 10th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015.

Kallio M, Koskela U, Peltoniemi O, Kontiokari T, Pokka T, Suo-Palosaari M, Saarela T. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) in preterm newborn infants with respiratory distress syndrome – a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2016 Sep;175(9):1175-83

Lee J, Kim HS, Sohn Ja, Lee JA, Choi CW, Kim EK, Kim BI, Choi JH. Randomized crossover study of neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants. *J Pediatr.* 2012 Nov;161(5):808-13.

Lee J, Kim H, Jung Y et al. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants: A randomised phase II crossover trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015, 100(6):597-513

Lee J, Kim HS, Jung YH, Choi CW, Jun YH. Neurally adjusted ventilatory assist for infants under prolonged ventilation. *Pediatr Int.* 2017 May;59(5):540-544

Longhini F, Ferrero F, De Luca D, Cosi G, Alemani M, Colombo D, Cammarota G, Berni P, Conti G, Bona G, Della Corte F, Navalesi P. Neurally adjusted ventilatory assist in preterm neonates with acute respiratory failure. *Neonatology.* 2015;107(1):60-7.

Mally PV, Beck J, Sinderby C, Caprio M, Bailey SM. Neural breathing pattern and patient-ventilator interaction during neurally adjusted ventilatory assist and conventional ventilation in newborns. *Pediatr Crit Care Med.* 2018 Jan;19(1):48-55

Martin RJ, Fanaroff AA, The preterm lung ja airway: past, present, and future. *Pediatr. Neonatol* 2013 Aug;54(4):228-34

Metha P, Melikishvili A, Carvalho KS. Neurological complications of respiratory disease. *Semin Pediatr Neurol.* 2017 Feb;24(1):14-24.

Nelin D.L. ja Bhandari V. How to decrease bronchopulmonary dysplasia in your neonatal intensive care unit today and "tomorrow", Published online, Version 1:F1000Res 2017; 6: 539

Ng DK, Lau WY, Lee SL. Pulmonary sequelae in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Int* 2000;42:603-607.

Northway WH Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967 Feb 16;276(7):357-68.

Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, Eichler I, Lamm RL, Brown BW Jr: Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia, *N Engl J Med* 1990 Dec 27;323(26):1793-9.

Oda A, Lehtonen L, Soukka H. Neurally adjusted ventilatory assist can be used to wean infants with congenital diaphragmatic hernias off respiratory support. *Acta Paediatr.* 2018 Apr;107(4):718-719. (a)

Oda A, Kamei Y, Hiroma T, Nakamura T. Neurally adjusted ventilatory assist in extremely low-birthweight infants. *Pediatr Int.* 2018 Sep;60(9):844-848. (b)

Patrinis ME. Neonatal apnea and the foundation of respiratory control. (75): 1137-47: Marin RJ, Fanaroff AA, Walsh M. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the fetus and infant. 10th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015.

Rahmani A, Ur Rehman N, Chedid F. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) mode as an adjunct diagnostic tool in congenital central hypoventilation syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2013 Feb;23(2):154-6.

Robbins M, Trittmann J, Martin E, Reber KM, Nelin L, Shepherd E: Early extubation attempts reduce length of stay in extremely preterm infants even if re-intubation is necessary. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015; 8(2):91-7.

Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;(3):CD004454.

Robertson B. Corticosteroids and surfactant for prevention of neonatal RDS. *Ann Med* 1993 Jun;25(3):285-8.

Roosens S, Derriks F, Cools F. Case report: Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist in a newborn with unilateral diaphragmatic paralysis. *Pediatr Pulmonol.* 2016 Nov;51(11):E37-E39

Shetty S, Hunt K, Peacock J, Ali K, Greenough A. Crossover study of assist control ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *European Journal of Pediatrics* 2017 April;176(4):509-513

Sinclair R, Teng A, Jonas C, Schindler T. Congenital central hypoventilation syndrome: A pictorial demonstration of absent electrical diaphragmatic activity using non-invasive neurally adjusted ventilatory assist. *J Paediatr Child Health*. 2018 Feb;54(2):200-202.

Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobik Y, Comtois N, Friberg S, Gottfried SB, Lindström L. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 1999 Dec;5(12):1433-6

Sinderby C, Beck J, Spahija J, de Marchie M, Lacroix J, Navalesi P, Slutsky AS. Inspiratory muscle unloading by neurally adjusted ventilatory assist during maximal inspiratory efforts in healthy subjects. *Chest*. 2007 Mar;131(3):711-717.

Sinderby C, Beck J. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA): an update and summary of experiences. *Neth J Crit Care* 2007; 11: 243-52.

Soreze Y, Motte E, Dell'Orto V, Yousef N, De Luca D. Use of neurally adjusted ventilator assist in postsurgical hemidiaphragmatic paralysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Jan;103(19):E86-E87.

Soukka H, Parikka W, Lehtonen L. Kokemuksia NAVA-hoidosta Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla. *Finnanest* 2015, 48(3):238-241

Spahija J, de Marchie M, Albert M, Bellemare P, Delisle S, Beck J, Sinderby C. Patient-ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2):518-26.

Spiegler J, Preuß M, Gebauer C, Bendiks M, Herting E, Göpel W: Does Breastmilk Influence the Development of Bronchopulmonary Dysplasia? German Neonatal Network (GNN)., German Neonatal Network GNN. *J Pediatr*. 2016 Feb; 169:76-80

Stein H. Neurally adjusted ventilatory assist in neonates weighing <1500 grams: a retrospective analysis. *J Pediatr*. 2012 May;160(5):786-9.e1.

Stein H, Alish H, Ethington P, White DB. Prospective crossover comparison between NAVA and pressure control ventilation in premature neonates less than 1500 grams. *J Perinatol*. 2013 Jun;33(6):452-6.

Stein H, Firestone K. Application of neurally adjusted ventilatory assist in neonates. *Semin Fetal and Neonatal Med*. 2014 Feb;19(1):60-9.

Stein H, Beck J, Dunn M. Non-invasive ventilation with neurally adjusted ventilatory assist in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Jun;21(3):154-61.

Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Plavka R., Saugstad O.D., Simeoni U., Speer C.P., Vento M., Halliday H.L. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2013 Update, *Neonatology* 2013;103:353-368

Vastasyntyneiden teho-osaston toimintakertomus 2017, Tyks

Wambach JA, Hamvas A. Respiratory distress syndrome in the neonate. (72): 1074-87: Marin RJ, Fanaroff AA, Walsh M. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the fetus and infant. 10th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015.

Yonehara K, Ogawa R, Kamei Y, Oda A, Kokubo M, Hiroma T, Nakamura T. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist versus nasal intermittent positive-pressure ventilation in preterm infants born before 30 weeks' gestation. *Pediatr Int.* 2018 Oct;60(10):957-961.

Ålander M, Peltoniemi O, Pokka T, Kontiokari T. Comparison of pressure-, flow-, and NAVA-triggering in pediatric and neonatal ventilatory care. *Pediatr Pulmonol.* 2012. Jan;47(1):76-83.