הערכת משמעות המודינמית של Patent Ductus Arteriosus

Targeted Neonatal Echocardiography TNE- Israel

תוכן:	**עמוד :**
הגדרות, מטרות, אינדיקציות לביצוע בדיקה אקוקרדיוגרפית.	**2**
אופן ביצוע בדיקה אקוקרדיוגרפית המוכוונת לזיהוי Hemodynamically significant patent ductus arteriosus(HsPDA).	**3**
• גישות לטיפול ב Patent Ductus Arteriosus .	**4**
טבלה1 (ממצאים קליניים של HsPDA).	**5**
טבלה 2 (גורמי סיכון ל HsPDA).	
• טבלה 3 (משתנים אקוקרדיוגרפים לזיהוי HsPDA).	**6**
• טבלת מעקב כרונולוגית אחר משתנים אקוקרדיוגרפים ל PDA , דו"ח סיכום של הבדיקה האקוקרדיוגרפית.	**7**
• טבלה 4 – משתנים אקוקרדיוגרפים המנבאים HsPDA.	**8**
• טבלה 5 – ערכיי ייחוס ללחץ דם נמוך על פי מועד הלידה.	**9**
• אופן ביצוע בדיקה אקוקרדיוגפית תפקודית מוכוונת ל PDA	**10-17**
• ביבליוגרפיה	**17-23**

מומלץ כי הערכת המשמעות המודינמית של PDA תבוצע לאחר סקירה אנטומית ע"י קרדיולוג ילדים לשלילת מום לב / או לאחר קבלת אישור קרדיולוג ילדים על העדר בעיה אנטומית על פי סקירה המבוצעת ע"י ניאונטולוג. במקרה שמבוצעת הערכה תפקודית אקוקרדיוגפית ע"י ניאונטולוג יש להיוועץ עם קרדיולוג ילדים טרם קבלת החלטה על טיפול לסגירת PDA .

מסמך זה מבטא עמדה של חברי הפורום לאקוקרדיוגרפיה תפקודית ואינו מחייב את הרופאים המטפלים לנהוג על פיו.

<u>הגדרות :</u>

Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus – PDA פתוח עם שנט משמאל לימין בבדיקה האקוקרדיוגרפית עם אחד מהתנאים הבאים לפחות:

- עדות אקוקרדיוגרפית, קלינית או מעבדתית לזילוח רקמתי ירוד – המיוחסים ל PDA .
- עדות אקוקרדיוגרפית /רנטגנית/קלינית לזרימה ראתית מוגברת – התורמת להחמרה נשימתית.

TR – Tricuspid Regurgitation	PW - Pulse Doppler
LA – Left Atrium	PV – Pulmonary Valve
AO – Aorta	PR – Pulmonary Regurgitation
MPA – Main Pulmonary Artery	LV – Left Ventricle
PDA – Patent Ductus Arteriosus	RV – Right Ventricle
CW –Continuous wave Doppler	PA – Pulmonary Artery
LPA – Left Pulmonary Artery	VTI – Velocity time Integral
CA – Celiac Artery	HsPDA – Hemodynamic significant PDA

<u>מטרות ההערכה האקוקרדיוגרפית למשמעות ההמודינמית של PDA :</u>

1. אבחון PDA (בדיקת הבחירה).
2. סיוע בהחלטה על הצורך בטיפול פרמקולוגי /כירורגי/טיפול שמרני לסגירת ה PDA .
3. ניבוי ל- PDA אשר יהפוך להיות משמעותי המודינמי בהמשך.
4. מעקב אחר התגובה הטיפול שניתן לצורך סגירת ה PDA.
5. מעקב אחר השינויים ההמודינמיים התומכים או שוללים התפתחות PDA המשמעותי המודינמית.
6. קביעת משך הטיפול הפרמקולוגי הניתן לצורך סגירת ה PDA.

<u>אינדיקציות לביצוע בדיקה אקוקרדיוגרפית להערכת Patent ductus arteriosus:</u>

Extremely Low Birth Weight Infants – בדיקה ראשונה במהלך 48 השעות הראשונות לאחר הלידה, ומעקב יומי בהתאם לצורך.

יילודים עם ממצאים קליניים המחשידים לקיום Patent Ductus Arteriosus.

תינוקות עם Respiratory Distress Syndrome ממושך / קשה.

תינוקות הנזקקים לתמיכה נשימתית או תוספת של חמצן מעבר ל 72 שעות ממועד הלידה.

<u>אופן ביצוע בדיקה אקוקרדיוגרפית מכוונת לזיהוי Hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HsPDA).</u>

Essential echocardiographic requirements for the assessment of hemodynamic significance of a PDA – TNE Israel protocol.

I. PDA characteristics of dimension and flow
- diameter (mm and mm/kg).
- flow direction (left-to-right, bidirectional ,right-to left).
- velocity in systole and diastole (m/s) - gradient.

II. Indices of pulmonary over-circulation
- LVO (ml/kg/min).
- left heart volume loading: LA / AO , LVEDD (mm), LPA diastolic velocity (m/s).
-left side pressure loading – diastolic dysfunction : Mitral valve E/ A, IVRT (ms).

III. indices of systemic shunt effect
- Flow direction in one of the following post-ductal arteries : celiac trunk, anterior cerebral artery.

החלטה לסגירת PDA תתבסס על פי קריטריונים מחלקתיים בכל מוסד רפואי, על פי גישה טיפולית שמרנית, מניעתית או סימפטומטית.

מדדים אקוקרדיוגרפים המעידים על HsPDA מקדימים בכ 48 שעות את הממצאים הקליניים האופייניים, אך מאחר ועדיין אין קריטריונים ברורים ומובהקים לסגירת ה PDA הגישות הקליניות הבאות יכולות להוות קו מנחה לבניית פרוטוקול מחלקתי בכל בית חולים, על פי המציאות המחלקתית, זמינות קרדיולוג ילדים וביצוע אקוקרדיוגרפיה ע"י ניאונטולוגים.

<u>גישות אפשריות לטיפול ב - HsPDA</u>

1. בקרב תינוקות במשקל הנמוך מ 1000 גר' מוערך כי 10%-30% יפתחו HsPDA . יש לבצע סקירה מכוונת ל DA ,מדי יום החל מיום הלידה - לצורך זיהוי מדדים מנבאים או המרמזים על HsPDA במהלך השבוע הראשון לאחר הלידה. **ההתייחסות הכרונולוגית** לשינוים אנטומים, זרימת ראתית מוגברת וזרימה סיסטמית מופחתת מסייעים בקבלת ההחלטה לסגירה של ה PDA .

<u>בקבוצת יילודים זו -גישות שונות יכולות להוות בסיס לקבלת החלטה על הצורך בסגירת ה PDA</u> :

- מדידות אקוקרדיוגרפיות <u>המנבאות</u> HsPDA (טבלה 4)
- שילוב מדידות אקוקרדיוגרפיות <u>המרמזות</u> על HsPDA וגורמי סיכון להתפתחות HsPDA (טבלה 4+2).
- ממצאים קליניים התומכים ב HsPDA ועדות אקוקרדיוגרפית <u>המרמזת</u> על PDA המשמעותי המודינמית (טבלה 3+1).

2. <u>בקרב תינוקות במשקל 1000-1500 גר' פחות מ 10% מהיילודים יפתחו HsPDA.</u> ניתן לבצע בדיקה אקוקרדיוגרפית ראשונה בגיל 0-72 שעות. סקירות מכוונות חוזרות על פי גורמי סיכון קליניים או בעקבות החמרה קלינית המתאימה ל- HsPDA .

בקבוצת יילודים זו ההחלטה על הצורך בסגירת ה PDA תתבסס לרוב על :

- החמרה בממצאים האקוקרדיוגרפים התומכים ב HsPDA בשילוב עם גורמי סיכון לפתח HsPDA (טבלה 2+3).
- עדות לממצאים קליניים של HsPDA, ואישור אקוקרדיוגרפי לPDA (טבלה 3+1).

3. <u>תינוקות במשקל הגבוה מ 1500 גר. HsPDA נדיר יחסית באוכלוסייה זו.</u>

לרוב מקובל לבצע סקירה אקוקרדיוגרפית בקבוצה זו בתינוקות עם גורמיי סיכון לפתח HsPDA או על פי ממצאים קליניים המעידים כי קיים HsPDA .

טיפול המכוון לסגירת ה PDA בקבוצה יילודים זו יהיה לרוב בעקבות ממצאים אקוקרדיוגרפים המעידים על PDA ובנוכחות ממצאים קליניים ואקוקרדיוגרפים המעידים על HsPDA (טבלה1+3)

Table 1 – Clinical Finding Suggesting HsPDA

Vital Signs: Tachycardia, tachypnea, Elevated Pulse Pressure (Over 20 mmhg between systolic and diastolic), Saturation instability.

Physical examination: Respiratory distress, Pulmonary congestion, Heart Murmur, bounding pulses, cutis marmorata, delayed capillary refill time.

Clinical aggravation: Respiratory aggravation, High oxygen requirement, Recurrent apneas.

Chest X ray: Pulmonary congestion, Enlarged heart shadow.

Table 2 - Risk Factors for HsPDA in preterm infants:

Prematurity (ELBW >> VLBW > LBW).

Severe Respiratory Distress Syndrome.

Prolonged ventilation

No prenatal maternal steroids

Sepsis

Necrotizing Enterocolitis

Anemia

Asphyxia

Hypoxemia.

TABLE 3: Echocardiography parameters of ductal hemodynamic significance

Adapted from:

Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the management of a patent ductus arteriosus

David Van Laere [*1], Bart Van Overmeire[2], Samir Gupta[3], Afif El Khuffash[4], Marilena Savoia[5], Patrick J McNamara[6], Christoph E Schwarz[7] and Willem de Boode[8] on behalf of the European Neonatologist Performed Echocardiography (NPE) Training Steering Group*.

Parameter	Variable		Echo view	Echo mode	Limitation	Cut off Values		
						Small Shunt	Moderate Shunt	Large Shunt
PDA characteristics of dimension and flow	Diameter	mm	Ductal View	2D Color Doppler		<1.5	1.5-2	< 2
	Diameter	mm/kg						> 1.4
	flow direction	left-to-right, bidirectional ,right-to left						
	velocity (m/s)	Systole	Ductal View	PWD or CW		< 2	1.5 - 2	> 1.5
		gradient				< 2	2 - 4	> 4
Indices of pulmonary over-circulation	LVO	(ml/kg/min)	Apical 5 chamb. view	PWD		< 200	200-300	> 300
	LA / AO		Parasternal long axis	M mode		< 1.5	1.5- 2	> 2
	LVEDD	(Z score)	Parasternal long axis	M mode		< 2	2 - 3	> 3
	LPA diastolic velocity	(m/s)	High parasternal View	PWD		< 0.2	0.2 – 0.5	> 0.5
	E/A		4 chamb. view	PWD		< 1	1	> 1
	IVRT	m.sec.	4 chamb. view	PWD		> 40	30 - 40	< 30
. indices of systemic shunt effect	Celiac trunk	Diastolic flow	Subcostal	PWD		Normal	Absent	Reversed

<u>בדיקת אקוקרדיוגרפית תפקודית תבוצע רק לאחר אישור קרדיולוג ילדים כי הסקירה האנטומית תקינה</u>

Patent Ductus Arteriosus - Chronologic follow up

Days After birth		1	2	3	4	5	6	7			
PDA characteristics of dimension and flow	**Diameter in mm.** SAX or High Parasternal										
	Diameter /kg										
	flow direction SAX or High Parasternal										
	velocity (m/s) Syst. Dias. Gradient SAX or High Parasternal										
Indices of pulmonary over-circulation	**LPA diastolic velocity.** SAX or High Parasternal										
	LA/AO. M- mode PLAX										
	E/A. 4 Chamber										
	LVO – 5 Chamber										
. indices of systemic shunt effect	**Celiac trunk** Sub-xiphoid										
Gestational age											
Weight	Birth weight:										
Heart Rate											
Oxygen %											
Ventilation											
Systolic Blood Pressure											
Diastolic Blood Pressure											
Mean Blood Pressure											
Hematocrit											
Creatinine											
Capillary filling Time											
Heart murmur											
Femoral Pulses											
Pharmacologic treatment:											

<u>סיכום הערכה אקוקרדיוגרפית ל PDA :</u>

הבדיקה בוצעה בתאריך ....ליילוד בן.... אשר נולד במשקל ..... בשבוע.....במטרה להעריך את המשמעות ההמודינמית של ה PDA . ההערכה הקלינית מרמזת / שוללת / לא חד משמעית - לPDA המשמעותי מבחינה קלינית. .(אפשר לפרט.....)

ממצאים המרמזים על זרימה ריאתית מוגברת כוללים ....

ממצאים המרמזים על זרימה סיסטמית מופחתת כוללים .....

תפקוד החדרים .....

ממצאים נוספים.....

לאחר ייעוץ עם קרדיולוג ילדים - לאור המהלך הקליני, ובדיקת האקוקרדיוגרפיה נראה כי נדרש/ לא נדרש טיפול לסגירת ה PDA , נדרשת הערכה קלינית ואקוקרדיוגרפית חוזרת בעוד.....

הטיפול המומלץ :

חתימה: _____ קרדיולוג מייעץ_____

TABLE 4: Early predictive echocardiographic variables for the development of a hemodynamic significant PDA

מדדים המנבאים PDA אשר יהפוך להיות סימפטומטי נבדקו במחקרים קטנים שונים ועדיין לא נבדקו במחקרים מרובי משתתפים . ברוב המחקרים בוצעו בדיקות אקוקרדיוגרפיות חוזרות במהלך השבוע הראשון לאחר הלידה ורוב היילודים היו במשקל הנמוך מ 1500 גר.

במחלקות אשר יבחרו בגישה מניעתית (פרופילקטי – במהלך ה 72 שעות הראשונות) מומלץ לכלול יילודים במשקל הנמוך מ 1000 גר' – לאור שכיחות הגבוהה יחסית של PDA אשר יהפוך להיות משמעותי המודינמי בקבוצה זו .

החלטה על טיפול על פי 3 מדדים מנבאים לפחות.

הטבלה הבאה מסכמת המדדים המנבאים.

parameter	variable	Echo view	Cut off value
PDA	Diameter in mm/kg	High parasternal	> 1.4 mm/kg
PDA	flow Pattern -doppler	High parasternal	Pulsatile
LVO	Cardiac output ml/kg/min	5 chamb . view	> 300 ml/kg/min
Celiac blood flow	flow Pattern -doppler	Subxyphoid	No or reversed diastolic flow

Interpretation of:

Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the management of a patent ductus arteriosus
David Van Laere [*1], Bart Van Overmeire[2], Samir Gupta[3], Afif El Khuffash[4], Marilena Savoia[5], Patrick J McNamara[6], Christoph E Schwarz[7] and Willem de Boode[8] on behalf of the European Neonatologist Performed Echocardiography (NPE) Training Steering Group [*]

Table 5 - Blood Pressure Thresholds at 3rd Percentile According to Post Conceptual Age.

Post conceptual Age (Weeks)	Systolic 3rd Centile	Mean 3rd Centile	Diastolic 3rd Centile
24	32	26	15
25	34	26	16
26	36	27	17
27	38	27	17
28	40	28	18
29	42	28	19
30	43	29	20
31	45	30	20
32	46	30	21
33	47	30	22
34	48	31	23
35	49	32	24
36	50	32	25

Adapted from Northern Neonatal Nursing Initiative. Systolic blood pressure in babies of less than 32 weeks' gestation in the first year of life. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1990;80:38.

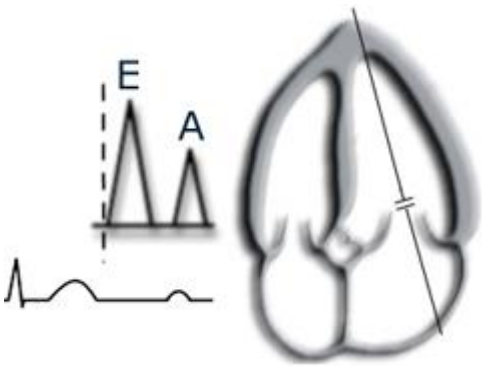
אופן ביצוע בדיקה אקוקרדיוגרפיה תפקודית המכוונת ל PDA

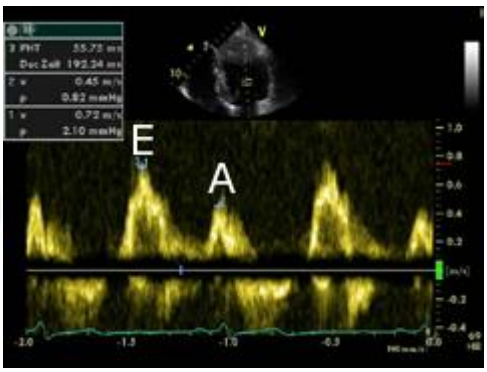
E / A ratio

E-wave, representing the early, passive filling of the left ventricle, that happens late in diastole. The A-wave representing the active filling, the atrial contraction.

From the 4 chamber view - PW-Doppler sample volume is placed at the tips of the mitral valve in the left ventricle. It is a preload and afterload dependent parameter.

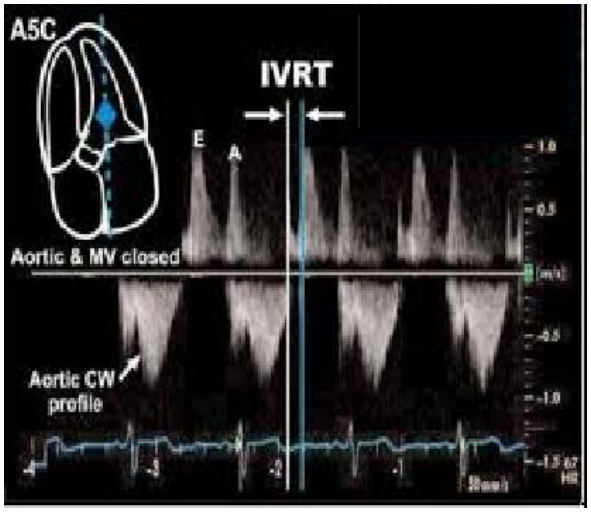
- In newborns (particularly premature newborns) the E-wave is normally smaller than the A-wave (E:A ratio < 1) with a “pseudo normalized” E:A ratio (as demonstrated below) representing increased LV blood flow (e.g. HSPDA or in "Cold Shock"). In "warm shock", Hypovolemia or PPHN the E:A ratio should be <1 .





Isovolumetric Ventricular relaxation Time -

From the 5 chamber view - PW-Doppler sample volume is placed between the inflow from the mitral valve and the aortic outflow.



Left Ventricle outflow – Velocity time Integral

The LVOT diameter on a Parasternal Long Axis view is measured - by zooming into the LVOT on the PLAX view using the zoom tool and freezing the image. The images are scrolled backward and forward to capture a frame in which the aortic valve leaflets are wide open. The LVOT diameter is measured adjacent to the points of attachment of the leaflets. The machine will then calculate the cross sectional area (CSA) of the LVOT.

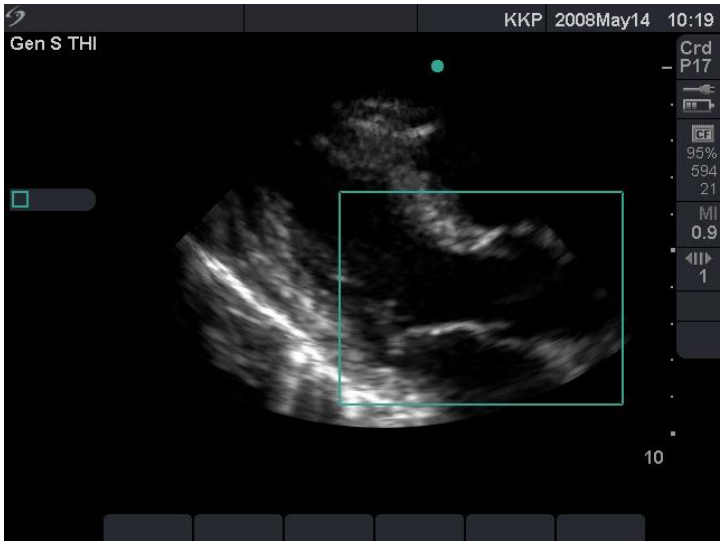


Fig.14 Zooming in on the LVOT in the PLAX view

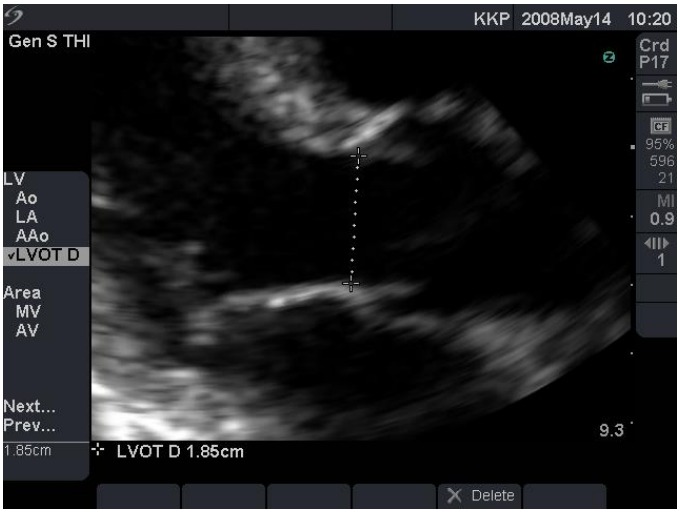


Fig.15 Measuring the LVOT diameter at attachments of the aortic leaflets

Next, obtain an apical 5-chamber view of the heart. The A5C view is obtained from the A4C by slight anterior angulation of the transducer towards the chest wall. The 5th chamber added is the LVOT. Place the Pulsed Wave Doppler cursor in the LVOT as close to the aortic valve as possible without including it in the sample volume. Acquire the PWD trace. The trace may be considered satisfactory if the closing click of the aortic valve is visualized. However, if the opening click is distinctly seen before the ejection waveform, it means that the sample volume is too close to the aortic valve and needs to be moved a little away from the valve before another tracing is obtained.

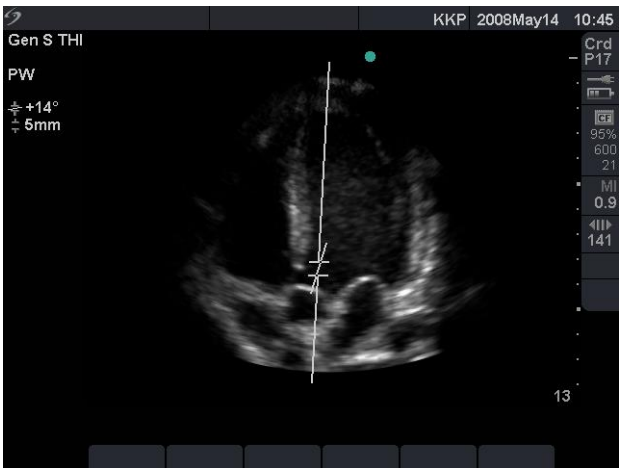


Fig16. Placement of the PWD cursor in the LVOT in A5C view

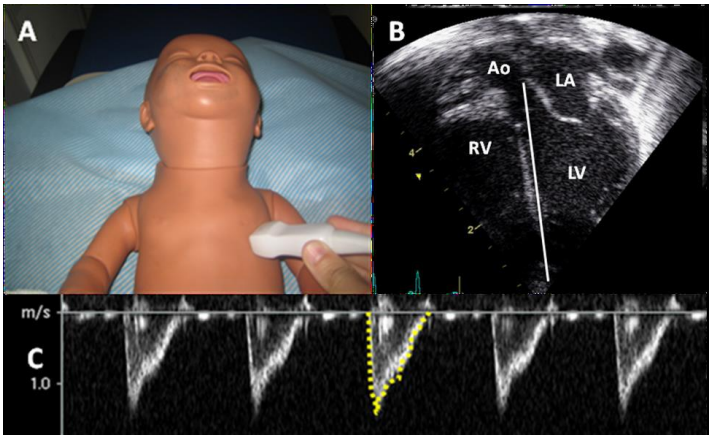


Fig.17 Tracing the PWD waveform obtained in the LVOT

Then choose LVOT VTI from the "calculation" menu and manually trace the PWD waveform. This is the Velocity Time Integral (VTI) in cm/s. Repeat the VTI measurement thrice to reduce sampling bias.The stroke volume at the LVOT is then obtained by multiplying the LVOT VTI with the LVOT CSA. LVOT VTI X LVOT CSA = Stroke volume

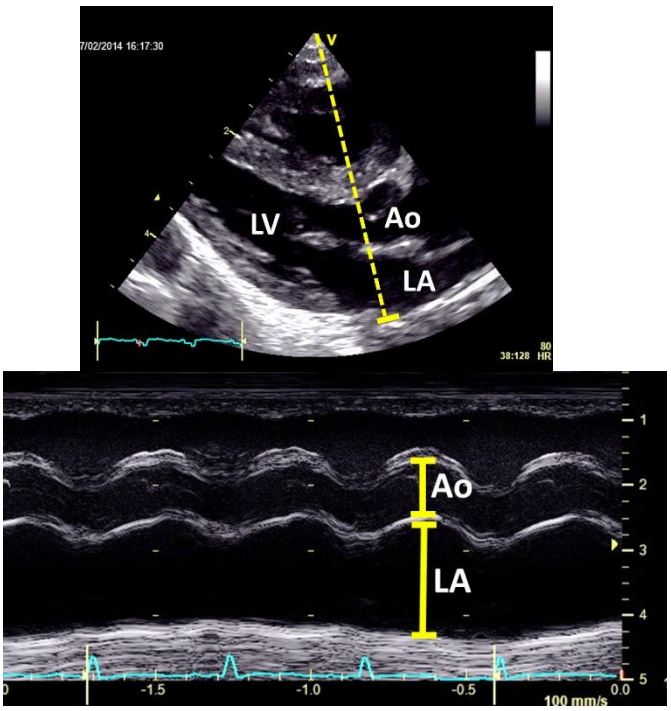
Stroke volume X Heart rate = Cardiac output

Cardiac output = Cardiac index
Body surface area

Left Atrial to Aortic root ratio

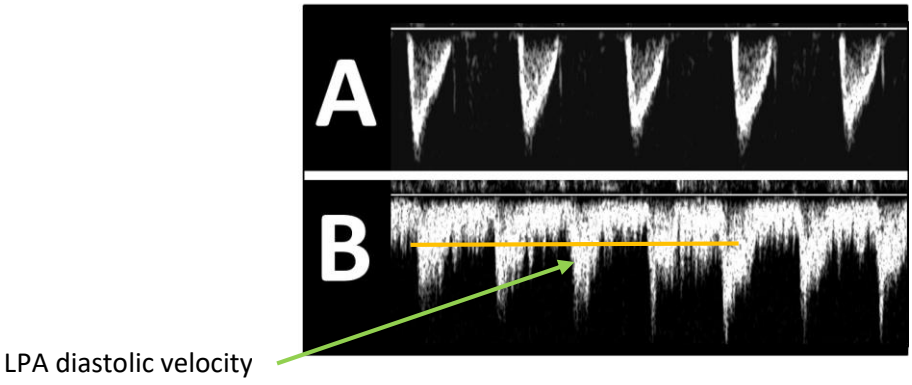
The increase in effective pulmonary blood flow may be estimated by the left atrial to aortic ratio. The LA:Ao uses the relatively fixed diameter of the aorta to assess the degree of left atrial volume loading. This ratio correlates significantly with increased pulmonary flow attributable to excessive transductal flow; optimal threshold ratio > 1.5 has been is associated with a significant PDA.

The cursor is placed at the plain of the aortic valve hinges to include the maximal diameter of the LA. LA:Ao can be measured using this view to obtain an M-mode tracing (yellow line). The cursor should be perpendicular to the aortic wall at the level of the aortic valve.



Left Pulmonary Artery diastolic flow velocity

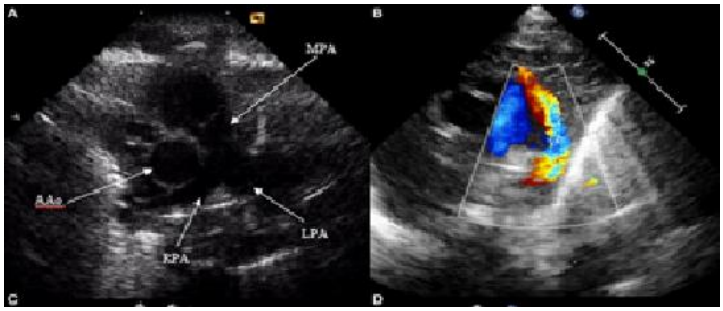
The presence of diastolic blood flow in the left pulmonary artery is also a useful indicator of ductal significance; specifically, a high end diastolic velocity is representative a large left to right shunt and increased pulmonary perfusion. The end diastolic velocity should be measured. Color Doppler should be used to identify flow in the left pulmonary artery. PWD should be placed just beyond the level of bifurcation.

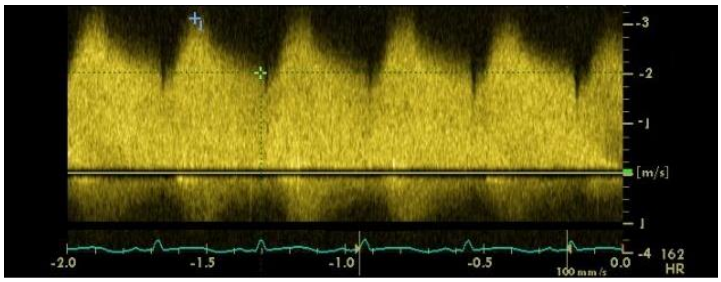


Pulmonary Artery Flow (A) Normal flow in the left pulmonary artery. In the absence of a significant duct there is usually no flow in the diastolic phase. (B) Turbulent flow with a significant end diastolic velocity, a sign of a large PDA.

Ductal View – Systolic and Diastolic velocity measurements

The ductus is a dynamic vessel of variable architecture, with an unpredictable response to treatment. It is not possible to directly quantify the magnitude of transductal flow, however the impact on the pulmonary and systemic circulations are measurable. Two-dimensional echocardiography and Doppler methods can be used to perform a comprehensive evaluation of the significance of the ductal shunt.
From Parasternal Short Axis View. pulse Doppler flow measurement (systolic and diastolic).

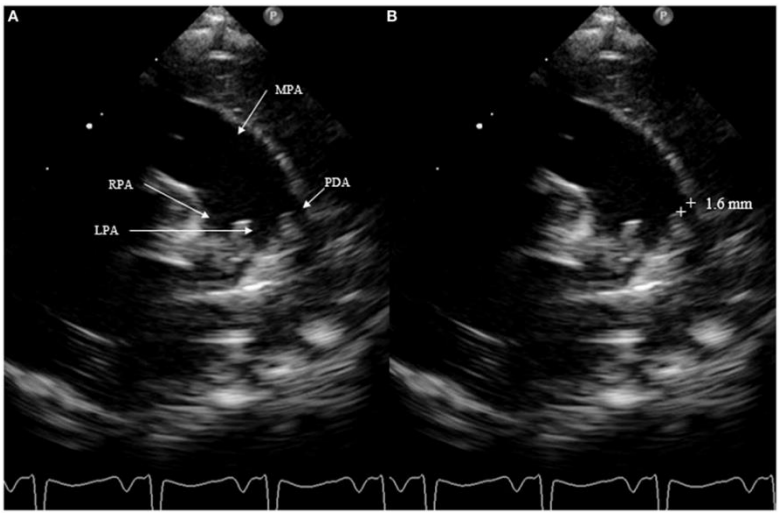




Ductal Size – Ductal Diameter measurement.

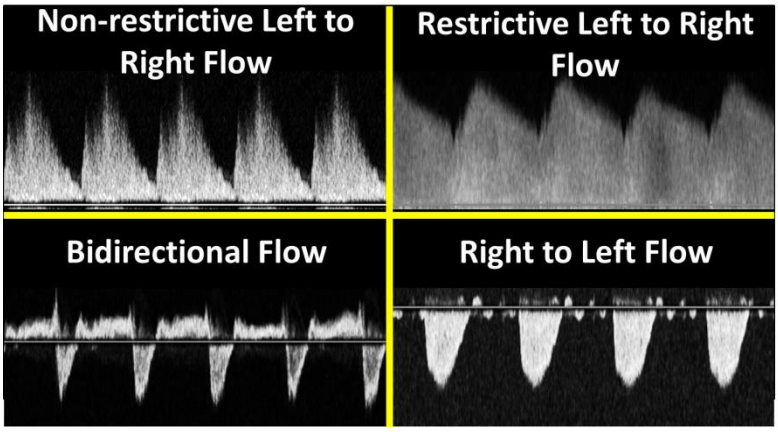
The PDA can be viewed from a suprasternal "ductal view" – from the suprasternal view of the aortic arch angulate laterally until the branch pulmonary arteries and the PDA are visible: The DA should be measured at its narrowest point, before its entry into the main pulmonary artery.

Measurement of the ductal size is not very accurate. It is not recommended to use the color Doppler, which can exaggerate the size. Measurements must always be performed using a consistent technique.



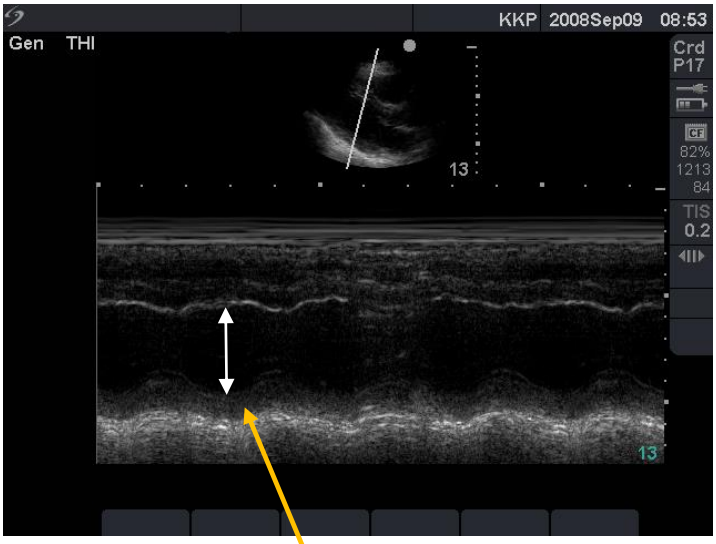
Measurement of patent ductus arteriosus (PDA) size on suprasternal view. MPA, main pulmonary artery; RPA, right pulmonary artery; LPA, left pulmonary artery.

Ductal Flow Pattern



LV end diastolic dimension - LVEDD

First obtain a parasternal long axis view and place a M-mode cursor is placed through the septal and posterior LV walls just beyond the tip of the mitral leaflets.
In the resultant M-mode image take measurements of LV internal dimension at end-diastole (timed on ECG or point of largest LV internal dimension) and at end-systole (ECG timed or point of smallest LV internal dimension).

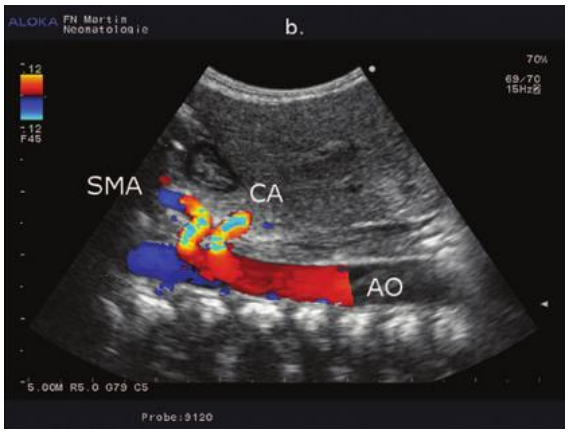


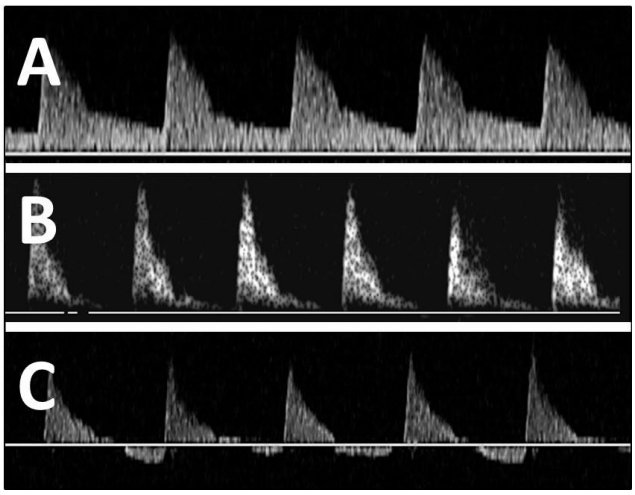
LVEDD

Celiac Artery diastolic Flow Pattern

The effect of ductal steal on systemic perfusion may be quantified using echocardiography. The use of pulse-wave Doppler to assess flow through the celiac artery can indicate the impact of a PDA on gut perfusion. Celiac artery blood flow falls in the presence of a PDA compared to controls despite a rising LVO especially in diastole. The presence of absent or reversed flow during diastole is an indication of moderate or severe ductal steal.

The pulsed wave Doppler obtained can demonstrate the presence of ductal steal by assessing the diastolic flow in the vessel. Panel (A) demonstrates normal flow. Panel (B) demonstrated absent end diastolic flow in moderate PDA steal and Panel (C) demonstrates revered diastolic flow in severe PDA steal.





References.

1. Reese, J., et al., *Prophylactic Indomethacin Revisited*, in *J Pediatr*. 2017, Elsevier Inc. p. 1-5.
2. Weber, S.C., et al., *Natural History of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants after Discharge.* J Pediatr, 2015. **167**(5): p. 1149-51.
3. Levy, P.T., et al., *Maturational patterns of systolic ventricular deformation mechanics by two-dimensional speckle tracking echocardiography in preterm infants over the first year of age.* , in *J Am Soc Echocardiogr*. 2017, Elsevier Inc. p. 1-15.
4. Benitz, W.E., *Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants.*, in *PEDIATRICS*. 2016.
5. Ramos, F.G., et al., *Echocardiographic predictors of symptomatic patent ductus arteriosus in extremely-low-birth-weight preterm neonates*, in *Journal of Perinatology*. 2010, Nature Publishing Group. p. 535-539.
6. Bokenkamp, R., et al., *Insights into the pathogenesis and genetic background of patency of the ductus arteriosus.* Neonatology, 2010. **98**(1): p. 6-17.
7. Lim, M.K., et al., *Intermittent ductal patency in healthy newborn infants: demonstration by colour Doppler flow mapping.* Arch Dis Child, 1992. **67**(10 Spec No): p. 1217-8.
8. Nagasawa, H., et al., *Time to spontaneous ductus arteriosus closure in full-term neonates.* Open Heart, 2016. **3**(1): p. e000413.
9. Echtler, K., et al., *Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus.* Nat Med, 2010. **16**(1): p. 75-82.
10. Gittenberger-de Groot, A.C., et al., *The ductus arteriosus in the preterm infant: histologic and clinical observations.* J Pediatr, 1980. **96**(1): p. 88-93.
11. Costa, S., et al., *Efficacy of a single dose of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality of preterm infants.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2007. **131**(2): p. 154-7.
12. Pourarian, S., et al., *Prevalence and risk factors associated with the patency of ductus arteriosus in premature neonates: a prospective observational study from Iran.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2016: p. 1-5.

13. Simon, S.R., et al., *Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Neonatology, 2015. **108**(2): p. 143-51.
14. Furzan, J.A., et al., *Incidence and risk factors for symptomatic patent ductus arteriosus among inborn very-low-birth-weight infants.* Early Hum Dev, 1985. **12**(1): p. 39-48.
15. Mouzinho, A.I., C.R. Rosenfeld, and R. Risser, *Symptomatic patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants: 1987-1989.* Early Hum Dev, 1991. **27**(1-2): p. 65-77.
16. Nemerofsky, S.L., et al., *The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams.* Am J Perinatol, 2008. **25**(10): p. 661-6.
17. Koch, J., et al., *Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less.* Pediatrics, 2006. **117**(4): p. 1113-21.
18. Rolland, A., et al., *Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015. **100**(1): p. F55-8.
19. Sung, S.I., et al., *Mandatory Closure Versus Nonintervention for Patent Ductus Arteriosus in Very Preterm Infants.* J Pediatr, 2016. **177**: p. 66-71.e1.
20. Davis, P., et al., *Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus.* Arch Pediatr Adolesc Med, 1995. **149**(10): p. 1136-41.
21. Skelton, R., N. Evans, and J. Smythe, *A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus.* J Paediatr Child Health, 1994. **30**(5): p. 406-11.
22. Urquhart, D.S. and R.M. Nicholl, *How good is clinical examination at detecting a significant patent ductus arteriosus in the preterm neonate?* Arch Dis Child, 2003. **88**(1): p. 85-6.
23. Clyman, R.I., *The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia.* Semin Perinatol, 2013. **37**(2): p. 102-7.
24. Group, E., *Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS).* Acta Paediatr, 2010. **99**(7): p. 978-92.
25. Noori, S., et al., *Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants.* Pediatrics, 2009. **123**(1): p. e138-44.
26. Schena, F., et al., *Association between Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia.* J Pediatr, 2015. **166**(6): p. 1488-92.
27. Kluckow, M., et al., *A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2014. **99**(2): p. F99-f104.
28. Malviya, M.N., A. Ohlsson, and S.S. Shah, *Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants.* Cochrane Database Syst Rev, 2013. **3**: p. CD003951.
29. Mosalli, R. and K. Alfaleh, *Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants.* Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): p. CD006181.
30. Schmidt, B., et al., *Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants.* N Engl J Med, 2001. **344**(26): p. 1966-72.

31. Benitz, W.E., *Learning to live with patency of the ductus arteriosus in preterm infants.* J Perinatol, 2011. **31 Suppl 1**: p. S42-8.
32. Ohlsson, A., R. Walia, and S.S. Shah, *Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants.* Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2**: p. CD003481.
33. Zonnenberg, I. and K. de Waal, *The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review.* Acta Paediatr, 2012. **101**(3): p. 247-51.
34. Alagarsamy, S., et al., *Comparison of clinical criteria with echocardiographic findings in diagnosing PDA in preterm infants.* J Perinat Med, 2005. **33**(2): p. 161-4.
35. O'Rourke, D.J., et al., *Patent ductus arteriosus evaluation by serial echocardiography in preterm infants.* Acta Paediatr, 2008. **97**(5): p. 574-8.
36. Roze, J.C., et al., *Association Between Early Screening for Patent Ductus Arteriosus and In-Hospital Mortality Among Extremely Preterm Infants.* Jama, 2015. **313**(24): p. 2441-8.
37. de Boode, W.P., et al., *Recommendations for neonatologist performed echocardiography in Europe: Consensus Statement endorsed by European Society for Paediatric Research (ESPR) and European Society for Neonatology (ESN).* Pediatr Res, 2016. **80**(4): p. 465-71.
38. Schwarz, C.E., et al., *Repeatability of echocardiographic parameters to evaluate the hemodynamic relevance of patent ductus arteriosus in preterm infants: a prospective observational study.* BMC Pediatr, 2016. **16**: p. 18.
39. Martins F, W.D., Jain A, Javed H, McNamara PJ, *Echocardiographic markers of hemodynamic significance of persistent ductus arteriosus (PDA): Beyond ductal size (abstract).* Pediatric Academic Societies, San Diego, CA, USA, 2015.
40. El Hajjar, M., et al., *Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005. **90**(5): p. F419-22.
41. Evans, N. and P. Iyer, *Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of interatrial shunting.* J Pediatr, 1994. **125**(5 Pt 1): p. 778-85.
42. Broadhouse, K.M., et al., *Assessment of PDA shunt and systemic blood flow in newborns using cardiac MRI.* NMR Biomed, 2013. **26**(9): p. 1135-41.
43. McNamara, P.J. and A. Sehgal, *Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007. **92**(6): p. F424-7.
44. Evans, N. and P. Iyer, *Longitudinal changes in the diameter of the ductus arteriosus in ventilated preterm infants: correlation with respiratory outcomes.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1995. **72**(3): p. F156-61.
45. Ramos, F.G., et al., *Echocardiographic predictors of symptomatic patent ductus arteriosus in extremely-low-birth-weight preterm neonates.* J Perinatol, 2010. **30**(8): p. 535-9.
46. Popat, H., et al., *Effect of Delayed Cord Clamping on Systemic Blood Flow: A Randomized Controlled Trial.* J Pediatr, 2016. **178**: p. 81-86 e2.
47. Condo, M., et al., *Echocardiographic assessment of ductal significance: retrospective comparison of two methods.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2012. **97**(1): p. F35-8.

48. Smith, A., et al., *Peak systolic to end diastolic flow velocity ratio is associated with ductal patency in infants below 32 weeks of gestation.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015. **100**(2): p. F132-6.
49. Kluckow, M. and N. Evans, *Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation.* J Pediatr, 1996. **129**(4): p. 506-12.
50. Walther, F.J., et al., *Pulsed Doppler measurement of left ventricular output as early predictor of symptomatic patent ductus arteriosus in very preterm infants.* Biol Neonate, 1989. **56**(3): p. 121-8.
51. Iyer, P. and N. Evans, *Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1994. **70**(2): p. F112-7.
52. Abushaban, L., et al., *Normal reference ranges for left ventricular dimensions in preterm infants.* Ann Pediatr Cardiol, 2014. **7**(3): p. 180-6.
53. Zecca, E., et al., *Left ventricle dimensions in preterm infants during the first month of life.* Eur J Pediatr, 2001. **160**(4): p. 227-30.
54. Schmitz, L., et al., *Diastolic left ventricular function in preterm infants with a patent ductus arteriosus: a serial Doppler echocardiography study.* Early Hum Dev, 2004. **76**(2): p. 91-100.
55. Ecury-Goossen, G.M., et al., *Resistive indices of cerebral arteries in very preterm infants: values throughout stay in the neonatal intensive care unit and impact of patent ductus arteriosus.* Pediatr Radiol, 2016. **46**(9): p. 1291-300.
56. van der Laan, M.E., et al., *A Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus Does Not Affect Cerebral or Renal Tissue Oxygenation in Preterm Infants.* Neonatology, 2016. **110**(2): p. 141-7.
57. Harling, S., et al., *Echocardiographic prediction of patent ductus arteriosus in need of therapeutic intervention.* Acta Paediatr, 2011. **100**(2): p. 231-5.
58. Kluckow, M. and N. Evans, *Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation.* J Pediatr, 1995. **127**(5): p. 774-9.
59. Su, B.H., et al., *Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1997. **77**(1): p. F36-40.
60. Thankavel, P.P., et al., *Early echocardiographic prediction of ductal closure in neonates </= 30 weeks gestation.* J Perinatol, 2013. **33**(1): p. 45-51.
61. Polat, T.B., I.H. Celik, and O. Erdeve, *Early predictive echocardiographic features of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm VLBW infants.* Pediatr Int, 2016. **58**(7): p. 589-94.
62. Kwinta, P., et al., *Can early echocardiographic findings predict patent ductus arteriosus?* Neonatology, 2009. **95**(2): p. 141-8.
63. El-Khuffash, A., et al., *A Patent Ductus Arteriosus Severity Score Predicts Chronic Lung Disease or Death before Discharge.* J Pediatr, 2015. **167**(6): p. 1354-1361 e2.
64. Bravo, M.C., et al., *Randomised controlled clinical trial of standard versus echocardiographically guided ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants: a pilot study.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2014. **27**(9): p. 904-9.
65. Carmo, K.B., N. Evans, and M. Paradisis, *Duration of indomethacin treatment of the preterm patent ductus arteriosus as directed by echocardiography.* J Pediatr, 2009. **155**(6): p. 819-822 e1.

66. Bruscaglia A, H.S., Dios A, Racapé J, Van Overmeire B, *Outcome of preterm infants discharged with asymptomatic PDA.* Abstract PAS meeting 2016, 2016.
67. Herrman, K., et al., *Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2009. **94**(1): p. F48-50.
68. El-Khuffash, A.F., et al., *Assessment and treatment of post patent ductus arteriosus ligation syndrome.* J Pediatr, 2014. **165**(1): p. 46-52 e1.
69. Jain, A., et al., *Use of targeted neonatal echocardiography to prevent postoperative cardiorespiratory instability after patent ductus arteriosus ligation.* J Pediatr, 2012. **160**(4): p. 584-589.e1.
70. Ting, J.Y., et al., *Predictors of respiratory instability in neonates undergoing patient ductus arteriosus ligation after the introduction of targeted milrinone treatment.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2016. **152**(2): p. 498-504.
71. Breatnach, C.R., et al., *Novel Echocardiography Methods in the Functional Assessment of the Newborn Heart*, in *Neonatology*. 2016. p. 248-260.
72. James, A.T., et al., *Longitudinal Assessment of Left and Right Myocardial Function in Preterm Infants Using Strain and Strain Rate Imaging.* Neonatology, 2016. **109**(1): p. 69-75.
73. Helfer, S., et al., *Tissue Doppler-Derived Strain and Strain Rate during the First 28 Days of Life in Very Low Birth Weight Infants.* Echocardiography, 2013. **31**(6): p. 765-772.
74. Ferferieva, V., et al., *The relative value of strain and strain rate for defining intrinsic myocardial function.* Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol, 2012. **302**(1): p. H188-H195.
75. Breatnach, C.R., et al., *Serial measures of cardiac performance using tissue Doppler imaging velocity in preterm infants <29weeks gestations*, in *Early Hum Dev*. 2017, Elsevier Ireland Ltd. p. 33-39.
76. El-Khuffash, A.F., et al., *Acute changes in myocardial systolic function in preterm infants undergoing patent ductus arteriosus ligation: a tissue Doppler and myocardial deformation study.* J. Am. Soc. Echocardiogr, 2012. **25**(10): p. 1058-1067.
77. Levy, P.T., et al., *Right ventricular function in preterm and term neonates: reference values for right ventricle areas and fractional area of change.* J Am Soc Echocardiogr, 2015. **28**(5): p. 559-69.
78. James, A.T., et al., *Clinical utility of right ventricular fractional area change in preterm infants*, in *Early Hum Dev*. 2016, Elsevier Ireland Ltd. p. 19-23.
79. Arvind Sehgal, Patrick J. McNamara International perspective on management of a patent ductus arteriosus. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2018