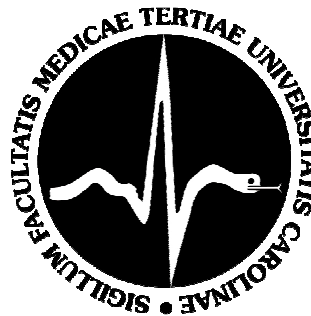


Univerzita Karlova v Praze

3. Lékařská fakulta

Literární přehled k tématu dizertační práce



**Dopplerovské parametry myokardiální dysfunkce u
novorozenců velmi nízké porodní hmotnosti**

MUDr Jan Širc

Praha, 2015

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor

Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady

Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

Autor

MUDr Jan Širc

Školitel

Doc. MUDr. Zbyněk Straňák, CSc. MBA

Oponenti

Prof. MUDr. Richard Plavka, CSc.

Doc. MUDr. Jan Janota, Ph.D.

Obhajoba dizertační práce dne 24. září 2015

Obsah

Seznam zkratk	4
1. Abstrakt	5
2. Přehled současných poznatků	6
2.1. Fyziologie a patofyziologie kardiovaskulárního systému novorozence	6
2.1.1. Postnatální změny cirkulace	6
2.1.2. Tepenná dučej	7
2.1.3. Nezralý myokard	8
2.2. Echokardiografie	8
2.2.1. Základní principy echokardiografie	8
2.2.2. Systolická funkce levé komory	9
2.2.3. Diastolická funkce levé komory	11
2.2.4. Systolicko/diastolická funkce levé komory – Myocardial performance index (MPI, Tei index)	13
2.2.5. Funkce pravé komory	14
2.2.6. Tkáňový Doppler – Tissue Doppler imaging (TDI)	14
2.2.7. Otevřená tepenná dučej (patent ductus arteriosus, PDA)	15
2.2.8. Síňové zkraty	20
2.2.9. Stanovení tlaku v plicním řečišti	21
2.2.10. Srdeční výdej a návrat	21
2.2.10.1. Levostranný srdeční výdej (LVO)	21
2.2.10.2. Pravostranný srdeční výdej (RVO)	22
2.2.10.3. Měření průtoku v horní duté žíle (SVC flow)	22
2.3. Near infrared spectroscopy	23
2.3.1. Měření fyziologických proměnných	25
2.4. Biochemické markery myokardiální dysfunkce	25
3. Hypotézy	30
4. Cíle	30
5. Použitá literatura	30
6. Publikace autora	38

Seznam zkratk

AIM	Akutní infarkt myokardu
ASD	Defekt síňového septa, atrial septal defect
AFF	Frakce síňového plnění, atrial filling fraction
Avmax	Maximální rychlost vlny A
A-VTI	Plocha pod křivkou vlny A
BNP	Brain natriuretický peptid
cFTOE	Extrakce kyslíku z mozkové tkáně, cerebral fraction tissue oxygen extraction
CK	Kreatinkináza
CK-MB	MB frakce kreatinkinázy
cTNI	Srdeční troponin I
cTNT	Srdeční troponin T
cTOI	Oxygenační index mozkové tkáně, cerebral tissue oxygenation index
CW Doppler	Kontinuální Dopplerovské vyšetření
Cyt aa3	Oxidovaná cytochrom oxidáza
ECLIA	Elektrochemiluminiscenční imunoassay
EF	Ejekční frakce
Evmax	Maximální rychlost vlny E
E-FABP	Epidermal – type fatty acid-binding protein
ET	Ejekční čas
E-VTI	Plocha pod křivkou vlny E
FS	Frakční zkrácení
HbO2	Oxygenovaný hemoglobin
HbR	Deoxyhemoglobin
FOA	Foramen ovale
HR	Srdeční akce, heart rate
H-FABP	Heart – type fatty acid-binding protein
ICT	Izovolumický kontrakční čas
IMA	Ischémií modifikovaný albumin
IRT	Izovolumický relaxační čas
IVH	Intraventrikulární/periventrikulární krvácení
IVRT	Izovolumický relaxační čas
I-FABP	Intestinal-type fatty acid-binding protein
LA/Ao	Poměr velikosti levé síně k průměru aorty
LPA	Levá větev plicnice
LVEDD	Rozměr levé komory na konci diastoly
LVESD	Rozměr levé komory na konci systoly
LVET	Ejekční čas levé komory
LVO	Srdeční výdej levé komory, left ventricular output
MAP	Střední tlak v dýchacích cestách, mean airway pressure
MPA	Kmen plicní arterie, mean pulmonary artery
MPI	Myocardial performance index
mVcFs	Střední hodnota obvodového zkrácení, mean velocity of circumferential fractional shortening
NIRS	Near infrared spectroscopy
NPR	Receptor natriuretického proteinu, natriuretic peptide receptor
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretický protein
PDA	Otevřená tepenná dučej, patent ductus arteriosus
proBNP	Pro-brain natriuretický peptid

PVL	Periventrikulární leukomalácie
PW Doppler	Pulzatilní Dopplerovské vyšetření
RDS	Respiratory distress syndrom
RVO	Srdeční výdej pravé komory, right ventricular output
SVC	Horní dutá žíla
SVC flow	Návrat horní dutou žílou
TDI	Tkáňové Dopplerovské vyšetření, Tissue Doppler imaging
TOI	Tkáňový oxygenační index, tissue oxygenation index
TVI	Insuficience trikuspidální chlopně, tricuspid valve insuficiency
VTI	Plocha pod křivkou, velocity time integral
WS	Wall stress

1. Abstrakt

Po narození prodělává oběhový systém nedonošeného novorozence výrazné hemodynamické změny. Důležitou roli v tomto období mají intrakardiální a extrakardiální zkraty, především tepenná duče. Při poruše adaptace a perzistenci otevřené tepenné dučeje (PDA) může dojít k oběhovému selhání s hypoperfúzí životně důležitých orgánů se závažnými důsledky pro krátkodobou i dlouhodobou morbiditu a mortalitu. Nejrizikovější skupinou jsou novorozenci velmi nízké porodní hmotnosti. Diagnostické možnosti oběhového selhání jsou limitovány specifikami těchto pacientů. Klinický stav novorozence a fyzikální vyšetření jsou velice nespecifické a subjektivní. Echokardiografie umožňuje vyšetření systolické i diastolické funkce srdce a měření oběhových parametrů včetně srdečního výdeje a návratu horní dutou žílou (SVC flow). Diagnostika i terapie se dosud soustředila na systolickou funkci, o diastolické funkci je informací méně. Near infrared spectroscopy (NIRS) je neinvazivní metoda umožňující měření oxygenace tkáně a umístěním sondy na hlavu lze měřit oxygenaci mozku. Další možností jsou biochemické markery, které jsou důležité v diagnostice srdečního selhání u dospělých pacientů. V novorozeneckém věku jejich význam stoupá.

Cílem naší první práce bylo popsat diastolickou funkci levé i pravé komory v prvních 48 hodinách po narození. Tato data dosud nikdo nepublikoval. Hodnoty po narození v porovnání s plody a donošenými novorozenci odpovídají dysfunkci myokardu. Během 48 hodin došlo k signifikantním změnám, které svědčí o progresivním zlepšení diastolické funkce komor. Zároveň významně stoupl srdeční výdej levé i pravé komory, pravděpodobně především díky zkratům v PDA a foramen ovale.

SVC flow, ukazatel průtoku horní částí těla a především mozku, během sledovaného období stoupal. 41% novorozenců mělo minimálně při jednom vyšetření nízkou hodnotu SVC flow, nejčastěji v 6. a 12. hodině. Vysoké procento nízkého SVC flow v porovnání s jinými studiemi odpovídá extrémně nízké průměrné porodní hmotnosti 850 gramů v naší skupině pacientů. Oxygenace mozku, udávaná jako cTOI, klesla ve 12. hodině a následně stoupla. Extrakce kyslíku z krve (cFTOE) sledovala

opačný trend, s maximální hodnotou ve 12. hodině a poté klesla. Proti našemu očekávání nebyl nárůst SVC flow doprovázen vyššími hodnotami cTOI a v 6. hodině byla dokonce korelace negativní.

V další studii jsme zjišťovali vztah mezi NT-proBNP, biochemickým parametrem přetížení srdce, a velikostí otevřené tepenné dučej u novorozenců s porodní hmotností pod 1500 gramů. Hodnoty NT-proBNP byly signifikantně vyšší u dětí s PDA v prvních 2 týdnech, ve 3. týdnu byl rozdíl signifikantní u dětí s velkým PDA (průměr nad 2 mm). Malý počet jedinců s PDA po 3. týdnu života byl pravděpodobně důvodem nesignifikantních rozdílů. NT-proBNP korelovalo s průměrem PDA a použití v diagnostice otevřené tepenné dučej po prvním týdnu se zdá velice slibné.

Poslední práce je uceleným přehledem biochemických markerů použitelných v diagnostice dysfunkce myokardu u kriticky nemocných novorozenců.

2. Přehled současných poznatků

Navzdory rychlému rozvoji novorozenecké intenzivní medicíny jsou novorozenci velmi nízké porodní hmotnosti (pod 1500 gramů) nadále ohroženi krátkodobou i dlouhodobou morbiditou a mortalitou. Přibližně 30% těchto novorozenců je oběhově nestabilních s následnou hypoperfúzí a ischemií životně důležitých orgánů (1). Nejzávažnějším následkem hypoperfúze mozku je periventrikulární/intraventrikulární krvácení a periventrikulární leukomalácie. Mezi hlavní příčiny oběhové nestability patří infekce, krvácení, myokardiální dysfunkce, intrakardiální zkraty - otevřená tepenná dučej a foramen ovale, hemodynamické změny po porodu a iatrogenní faktory. Diagnostika a terapie oběhového selhání je ovlivněna specifikami nedonošených novorozenců (velikost, vysoká vulnerabilita, etické problémy) a polymorbiditou (respiratory distress syndrom, infekce, vrozené vady atd.). Hlavní funkcí kardiovaskulárního systému je zajištění dostatečné perfúze tkání za přijatelného krevního tlaku. Podmínkou je dostatečný srdeční výdej, který je distribuován do tkání a funkční mikrocirkulace.

Diagnostické možnosti oběhového selhání novorozenců velmi nízké porodní hmotnosti jsou omezené. Klinický stav pacienta a fyzikální vyšetření jsou nespecifické a subjektivní. Ze zobrazovacích metod má největší význam echokardiografie. Další možností je měření biochemických markerů oběhového selhání a stanovení tkáňové perfúze, které mohou pomoci jak v diagnostice samotné myokardiální dysfunkce, tak ischemie tkání.

2.1. Fyziologie a patofyziologie kardiovaskulárního systému novorozence

2.1.1. Postnatální změny cirkulace

Po narození dochází u novorozence k výrazným oběhovým změnám. Po odpojení placenty z krevního oběhu výrazně stoupá systémová vaskulární rezistence. Zároveň s prvními nádechy novorozence

klesá plicní vaskulární rezistence. Tok krve v arteriálním duktu se mění z fetálního pravo-levého na bidirekční a dále na levo-pravý. Snížení plicní vaskulární rezistence a levo-pravý zkrat v PDA zvýší preload levého srdce. Změny tlaku mezi levou a pravou síní vedou k uzavěru foramen ovale. S probíhajícími změnami se stává dominantní levá komora oproti prenatálně dominantní pravé komoře.

2.1.2 Tepenná dučej

Tepenná Botallova dučej (patent ductus arteriosus - PDA) je nezbytná pro fungující cirkulaci plodu. PDA se u donošených novorozenců uzavírá do 48 hodin po narození. Nejprve dochází k funkčnímu zužení PDA při kontrakci hladkého svalstva a v druhé fázi k anatomické remodelaci, ztluštění intimy a postupné ztrátě tunica muscularis.

Mechanismus uzavěru PDA je poměrně dobře popsán. V pozdějších fázích gestace je tonus tepenné dučej je závislý především na vazodilatačním efektu PGE₂.

První fáze - po narození je první fáze uzavěru dučej je závislá na:

1. zvýšení parciálního tlaku kyslíku PO₂. To způsobí vápníkem indukovanou konstriktci třemi způsoby – otevření Ca⁺⁺ kanálů hladkého svalstva, zvýšení Ca⁺⁺ senzitivace mediovanou Rho kinázou a inhibicí draslíkových kanálů hladkého svalstva.
2. Snížení intraluminálního tlaku díky postnatálnímu poklesu plicní vaskulární rezistence.
3. Snížení cirkulujícího PGE₂. Roli hraje ztráta produkce placentou a zvýšená degradace v plicích novorozence.
4. Snížení PGE₂ receptorů ve stěně duktu.

Druhá fáze - anatomický uzávěr je závislý na tkáňové hypoxii stěny duktu (131). Při funkčním uzávěru dojde k obliteraci intramurálních cév - vasa vasorum, zásobujících zevní půlku stěny cév. Hypoxie snižuje produkci PGE₂ a oxidu dusnatého a zvyšuje produkci hypoxií-inducibilních faktorů HIF-1α a vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). VEGF indukuje migraci buněk hladkého svalstva do neointimy a apoptózu v tunica media. Dále hrají roli v remodelaci duktu buňky monocyto-makrofágového systému adherující na jeho stěnu (132).

U nedonošených novorozenců se duktus uzavírá pomaleji a incidence PDA je nepřímo úměrná gestačnímu stáří. Důvodem je nízký tonus nezralého duktu způsobený nižší aktivitou a expresí Rho kinázy, vyšší zastoupení nezralých izoform myosinu které mají nižší kontraktlní schopnosti, nižší vstup kalciových iontů L-typem kalciových kanálů a vyšší zastoupení K_{ca} draslíkových kanálů (které nejsou regulovány PO₂) oproti K_v kanálům. Hlavním důvodem poruchy uzavěru duktu u nezralých novorozenců je zvýšená senzitivita k vazodilatačním faktorům PGE₂ a NO (133). Nezralí novorozenci mají také sníženou degradaci PGE₂ v plicích a hladina PGE₂ se zvyšuje při sepsi a nekrotizující enterokolitidě (134).

Otevřená tepenná dučej může způsobit objemové přetížení srdce, edém plic a hypoperfúzi především dolní části těla (11). PDA je asociována s celou řadou komorbidit jako je plicní apoplexie, nekrotizující enterokolitida, intraventrikulární krvácení, periventrikulární leukomalácie nebo ledvinné selhání. Kauzální vztah však nebyl prokázán (12). Diagnostika se opírá o echokardiografii a klinické známky PDA, nezastupitelnou roli hrají biochemické markery, především NT-proBNP. Informace o vztahu PDA a NT-proBNP jsou však limitovány na první týden života (4,13). Terapie PDA je konzervativní, farmakologická nebo chirurgická. Konzervativní terapie je omezena na restrikcii tekutin a úpravu ventilačního režimu. K farmakologické léčbě se používají inhibitory prostaglandinů indomethacin a ibuprofen, méně informací je o paracetamolu. Účinek farmakologického uzávěru klesá se stářím novorozence. Podstatou chirurgické léčby u novorozenců je ligace PDA thorakotomicky. Od váhy 3-4 kg je možný katetrizační uzávěr.

Paradoxně však uzávěr PDA nevede ke zlepšení vývoje u novorozenců a observační postup v managementu PDA je možnou variantou (14).

2.1.3 Nezralý myokard

Fyziologické tlakové a objemové změny po porodu kompenzuje myokard hyperplazií myocytů, především levé komory a roli hraje růstový faktor aFGF a TGF. Pozdější změny v nárůstu svalové hmoty jsou způsobeny hypertrofií kardiomyocytů (135). Postnatální hypertrofie je stimulována zátěží komor, růstovými faktory a katecholaminy (136).

Kardiomyocyt novorozence se strukturálně liší od zralého myocytu tvarem, nižší denzitou myofibril, které jsou uloženy více periferně, má méně mitochondrií a sarkomery jsou méně organizované (137). Sarkolema a sarkoplazmatické retikulum obsahuje méně vápníkových kanálů, které mají sníženou aktivitu oproti zralému kardiomyocytu a rychleji se deaktivují (138). Myokard novorozence je tedy více závislý na extracelulárním influxu vápníkových iontů což může omezovat kontraktilitu.

Nezralý myokard má vyšší obsah extracelulární matrix, kolagenu a vyšší zastoupení kolagenu typu I (74). Výsledkem je nižší compliance. Myokard novorozence má nižší schopnost zvýšit kontraktilitu (139) a je velmi citlivý na zvýšení afterloadu (140).

2.2. Echokardiografie

2.2.1. Základní principy echokardiografie

Ve výzkumu i intenzivní medicíně dospělých se používá řada méně či více invazivních metod k měření hemodynamiky. Patří mezi ně termodiluce, analýza křivky krevního tlaku, elektrická bioimpedance nebo elektrická kardiometrie. Žádná z těchto metod není použitelná u nezralých novorozenců kvůli jejich velikosti, invazivitě a specifickým postnatálním oběhovým změnám. Echokardiografie je vůči pacientovi šetrná metoda použitelná u lůžka bez nutnosti transportu. Přináší informace o struktuře a funkci myokardu.

Základní principy

Sonda ultrazvukového přístroje se skládá z mnoha měničů, které generují vlnění na základě piezoelektrické jevu. Vlnění o vlnové délce 3-12 MHz je emitováno několik milisekund, poté se měnič stává detektorem a zachycuje odražené vlnění. Vlnění se částečně odráží od rozhraní s rozdílnou akustickou impedancí. Rychlost pohybu vlnění v tkáních je 1540 m/s a dle doby, která uplyne od vyslání signálu do detekce, lze určit v jaké hloubce došlo k odrazu. S rostoucí frekvencí vln stoupá rozlišení obrazu ale klesá průnik do hloubky. V medicíně se používá řada metod ultrazvukového zobrazení:

A-mode – jednorozměrné zobrazení, jde o signál z jednoho měniče. Jednotlivé odrazy jsou zobrazeny jako impulzy na časové ose. V ultrazvukovém zobrazení srdce se nepoužívá.

M-mode – jednorozměrné zobrazení pohybu struktur v průběhu času. V kardiologii se používá především pro stanovení velikosti srdečních komor a dynamické změny komor a chlopní.

B-mode – složením signálů z mnoha měničů jedné sondy získáme 2D obraz.

Dopplerovské vyšetření - funkční vyšetření je většinou založené na principu Dopplerova jevu. Podle tohoto principu se frekvence odražených vln mění podle rychlosti pohybu částic, od kterých se odráží. Pro vlnovou délku detekovaného vlnění platí:

$$\lambda = \lambda_0 \pm v_{zdr}/f_0$$

kde λ_0 je vlnová délka vlnění opuštějící zdroj, znaménko + nebo – směr pohybu zdroje odrazu oproti detektoru, v_{zdr} je rychlost zdroje odrazu a f_0 je původní frekvence vlnění. Pohyb může být vyjádřen barvou. Červená barva zobrazuje směr pohybu k sondě, modrá od sondy. U kontinuální Dopplerovské metody (CW Doppler) je signál neustále jedním piezoelektrickým krystalem vysílán a druhým přijímán. Umožňuje měření vysokých rychlostí. U pulzní Dopplerovské metody (PW Doppler) se vysílá i přijímá signál jedním krystalem. Frekvence vysílání pulzů je omezena dobou potřebnou k návratu odraženého signálu. Rychlost pohybu tkáně je tedy u PW metody omezená, ale výhodou je možnost měření v jasně definované hloubce.

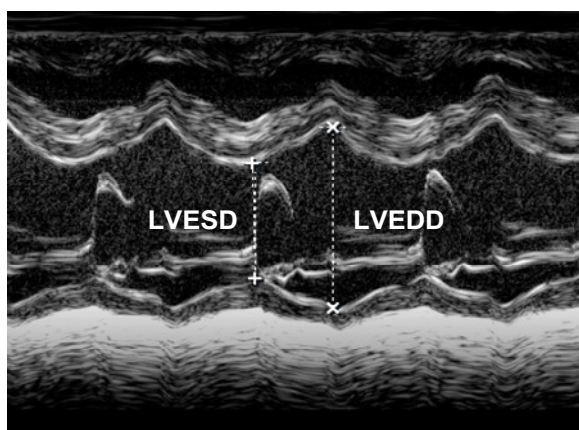
Speckle tracking – při průchodu vlnění tkáněmi dochází také k rozptylu. Při interferenci jednotlivých vln dochází ke vzniku artefaktů, které mají charakteristický vzor. Analýzou pohybu těchto artefaktů může být vypočítána míra pohybu, jeho rychlost, deformace – strain a rychlost deformace – strain rate. Speckle tracking nevyužívá Dopplerova jevu a není tedy závislý na insonačním úhlu.

2.2.2. Systolická funkce levé komory

Frakční zkrácení (FS): nejčastěji používaný parametr měření kontraktility myokardu. Měření musí být prováděno ve standardní a reprodukovatelné pozici (75), viz obr.1. Nevýhodou parametru je závislost na preloadu a afterloadu. Vysoký preload nadhodnocuje kontraktilitu měřenou pomocí FS, vysoký afterload ji podhodnocuje (76). V novorozeneckém věku dochází často ke zvýšení preloadu při

perzistující otevřené tepenné dučeji. Další nepřesnost v měření vzniká při plicní hypertenzi s dilatací pravé komory a atypickým pohybu septa komor, časté situaci u kriticky nemocných novorozenců (77).

Projekce	dlouhá parasternální osa a/nebo krátká osa na úrovni cípů mitrální chlopně
Metodika měření	v M-mode s paprskem kolmým na komorové septum v dlouhé ose a/nebo uprostřed levé komory v krátké ose
Výpočet parametru	$FS = [(LVEDD-LVESD)/LVEDD] \times 100$
Normální hodnoty	Donošení novorozenci: 25-41% Nedonošení novorozenci: 23-40%



Obrázek č.1: Měření frakčního zkrácení – projekce v dlouhé parasternální ose na úrovni cípů mitrální chlopně, záznam v M-mode

LVEDD – rozměr levé komory na konci diastoly, LVESD – rozměr levé komory na konci systoly

Mean velocity of circumferential fiber shortening (mVCFs): oproti FS méně závislé na nepravidelném tvaru komory a abnormálnímu pohybu komorového septa (např. plicní hypertenzi). Tento parametr je také závislý na preloadu a afterloadu. Vliv srdeční akce lze omezit vydělením LVET čtvercem doby R-R intervalu.

Projekce	dlouhá parasternální osa a/nebo krátká osa na úrovni cípů mitrální chlopně
Metodika měření	M-Mode kolmý ke komorovému septu v dlouhé ose, uprostřed levé komory v krátké ose
Výpočet parametru	$mVCFs = \text{mean} [(LVEDD-LVESD)/LVEDD] \times LVET$ ev. $mVCFs = \text{mean} [(LVEDD-LVESD)/LVEDD] \times (LVET/R-R \text{ int}^2)$
Normální hodnoty	1,46-1,54 circum/s 0,91-1,05 circum/s pro korekci srdeční akce

Ejektční frakce (EF): velmi často používaný parametr v kardiologii, který je náročný na přesnost měření. U velkého srdce dospělého jedince jsou případné chyby měření zanedbatelné, u novorozenců však mohou být signifikantní. Změny ve tvaru komory také ovlivňují výsledek. V novorozeneckém věku se tedy preferuje měření FS a mVCFs (78).

Projekce	dlouhá parasternální osa
Metodika měření	M-Mode kolmý ke komorovému septu
Výpočet parametru	$EF = [(LVEDD^3 - LVESD^3)/LVEDD^3] \times 100\%$
Normální hodnoty	50-75%

2.2.3. Diastolická funkce levé komory

Výkonnost srdeční komory závisí na její schopnosti cyklovat mezi dvěma stavy: (1) poddajná komora, která umožňuje snadné plnění při nízkém tlaku v síni a (2) tuhé komoře (rychle stoupající tlak) během systoly, která vytlačí krev pod arteriálním tlakem. Tohoto stavu je docíleno cyklickými interakcemi myofilament a předpokládá dobře fungující chlopně. Diastola začíná při uzavření aortální chlopně a skládá se z poklesu tlaku v komoře, rychlém plnění, diastázy a sekundárním plnění při kontrakci síni. Cyklické interakce myofilament vedou ke kontrakci a relaxaci (79).

Relaxace je stav, kdy se myokard vrací po kontrakci do své klidové délky a síly. U zdravého srdce je relaxace téměř ukončena při poklesu tlaku v komoře na minimum. Relaxace je závislá na preloadu, afterloadu, inaktivaci a asynchronii. Vysoký afterload a preload oddalují relaxaci. Během inaktivace dochází k poklesu koncentrace kalcia v cytosolu a prodlužování myofilament. Malé časové rozdíly počátku kontrakce a relaxace v jednotlivých segmentech myokardu jsou fyziologické. Při dyssynchronii jsou rozdíly natolik významné, že negativně ovlivní globální relaxaci komory (79).

Plnění komory je závislé na plnicím tlaku a schopnosti myokardu se naplnit. Schopnost myokardu se naplnit se vyjadřuje jako tuhost ($\Delta P/\Delta V$) a nebo obráceně jako poddajnost – compliance ($\Delta V/\Delta P$). Plnění komory ovlivňuje mnoho vnějších a vnitřních faktorů. Vnějšími faktory jsou interakce mezi komorami, vlastnosti perikardu a umělá plicní ventilace. Mezi vnitřní faktory patří myokardiální tuhost (kardiomyocyty a extracelulární matrix), myokardiální tonus, geometrie a tloušťka stěny komory (79).

Měření plnění komor na úrovni atrioventrikulární chlopně pomocí pulzního Dopplerovského mapování je základním vyšetřením diastolické funkce a u novorozenců jediným relativně dobře popsaným (6-9,24). Referenční hodnoty pro novorozence velmi nízké porodní hmotnosti v kritickém období 48 hodin po narození ovšem chybí. Zároveň nemáme dostatek informací o diastolické funkci komor při patologických stavech (oběhové selhání, přetížení při perzistující otevřené tepenné dučejí, hypertrofická diabetická kardiomyopatie, kortikoidy a katecholaminy indukovaná kardiomyopatie

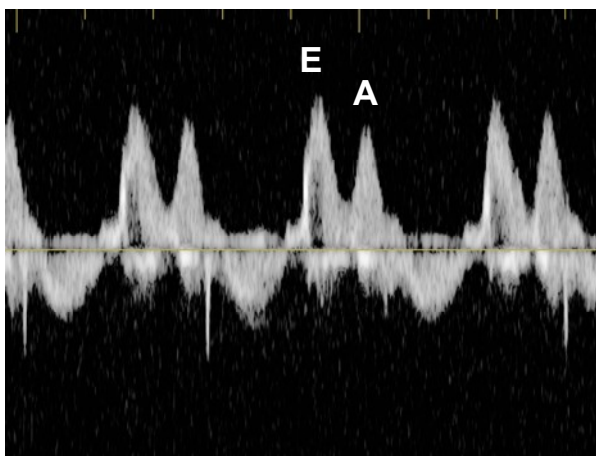
atd). Poslední dobou se objevují publikace popisující diastolickou funkci pomocí metody tkáňového Doppleru (80,81), strain a strain rate (82,83) a speckle tracking (84,85).

Analýza plnění levé komory pomocí Dopplerovského měření. Měření se provádí ve čtyřdutinové projekci pulzním Dopplerem na úrovni cípů mitrální chlopně s velikostí vzorkovacího okna 1-3 mm. Záznam se skládá ze 2 vln – tzv. časně plnění (vlna E, early wave) a pozdní plnění při kontrakci síně (vlna A, atrial wave) (obr. 3). Hodnotí se maximální rychlosti vln, plochy pod křivkou (velocity time integral), poměry rychlostí a ploch a časové intervaly. Použití této metody je omezené při tachykardii, kdy dochází ke splývání vln. Pokud se vlny E a A překrývají, ale je možné identifikovat sestupnou část E vlny, je tato část při analýze extrapolována rovnou linií pokračující ve stejném úhlu jako vizualizovaná část vlny (7,8). Časové intervaly se vzhledem k vysoké srdeční akci měří nejlépe při maximální rychlosti záznamu.

U plodů a nedonošených dětí je dominantní vlna A. S přibývajícím věkem se stává dominantní vlna E a roste poměr E:A. V dospělosti se zhoršující se relaxací komory klesá vlna E a stává se dominantní opět vlna A. U dospělých jedinců je při počínající diastolické dysfunkci primárně postižena relaxace s poklesem vlny E a mírným vzestupem vlny A. Při progresi dysfunkce se zvyšuje preload, který způsobí větší plnění v časně fázi diastoly a dominanci vlny E. Stav se nazývá pseudonormalizace a představuje středně závažnou diastolickou dysfunkci. Prokáže se při Valsalvově manévru, kdy se při poklesu preloadu změní charakter křivky na křivku odpovídající mírné dysfunkci, tedy poruše relaxace (pokles E vlny a ev. vzestup vlny A). Těžká dysfunkce je charakterizována restriktivními průtoky a dominantní vlnou E (poměr E/A > 2). Toto hodnocení diastolické funkce se používá u dospělých pacientů. U novorozenců však pravděpodobně nemá význam, spíše nám může pomoci v porozumění závislosti mezi jednotlivými hemodynamickými parametry.

Riigs publikoval normativní data diastolických parametrů levé i pravé komory pro donošené novorozence (6). Schmitz popsal vývoj diastolických parametrů levé komory novorozenců, dětí a adolescentů (7) a u dětí s porodní váhou pod 1500 gramů (8) ale po kritickém období. Harada popsal diastolické parametry levé i pravé komory u plodu (9). Diastolické parametry levé a pravé komory v prvních 48 hodinách po porodu dosud nebyly u nezralých novorozenců publikovány.

Projekce	čtyř-dutinová, měření pulzním Dopplerem na konci cípů mitrální chlopně
Metodika měření	nejčastěji používaný parametr je poměr maximálních rychlostí vln E a A
Normální hodnoty	donošení novorozenci: 1,1:1 (patologické hodnoty < 0,7:1) nedonošení novorozenci: 1,0:1 (patologické hodnoty < 0,6:1)

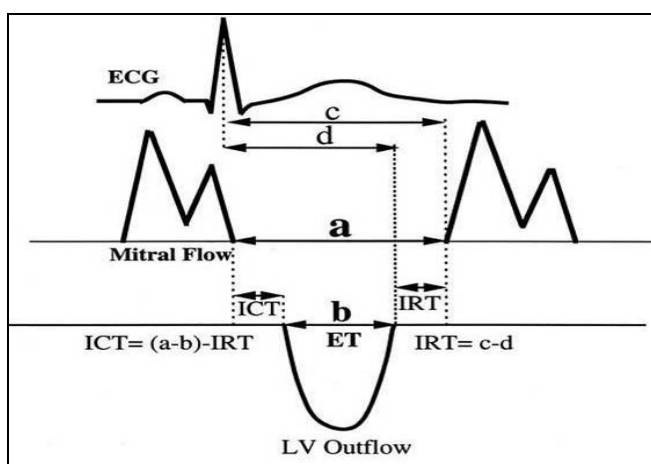


Obrázek č. 2: Analýza plnění levé komory pomocí Dopplerovského měření

2.2.4. Systolicko/diastolická funkce levé komory – Myocardial performance index (MPI, Tei index)

Ukazatel globální funkce komory (lze měřit levou i pravou komoru). Vychází z měření časových intervalů (obr. 3). Při systolicko-diastolické dysfunkci se prodlužuje izovolumický kontrakční a relaxační čas, zkracuje se ejekční čas a stoupá hodnota MPI.

Projekce	modifikovaná čtyř-dutinová s nakloněním sondy směrem k výtokovému traktu komory
Metodika měření	Pulzní nebo kontinuální Doppler se záznamem plnění i výdeje komory
Výpočet parametru	$MPI = (ICT+IRT)/ET$
Normální hodnoty	0,25 – 0,38 (abnormální > 0,38)



Obrázek č. 3: Schéma měření systolicko-diastolické funkce komory

ICT = izovolumický kontrakční čas, IRT = izovolumický relaxační čas, ET = ejekční čas

2.2.5. Funkce pravé komory

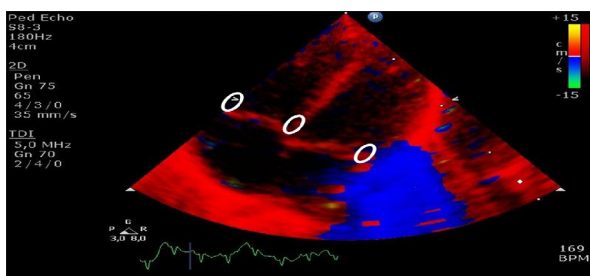
Vzhledem k nepravidelnosti tvaru a uložení pravé komory není v novorozenecké echokardiografii jednoduše použitelný parametr reprezentující její funkci kromě MPI. Projekce a měření viz měření MPI, normální hodnoty: 0,24-0,38. Diastolické vtokové parametry pravé komory byly publikovány u plodů a donošených novorozenců (6,9).

2.2.6. Tkáňový Doppler – Tissue Doppler imaging (TDI)

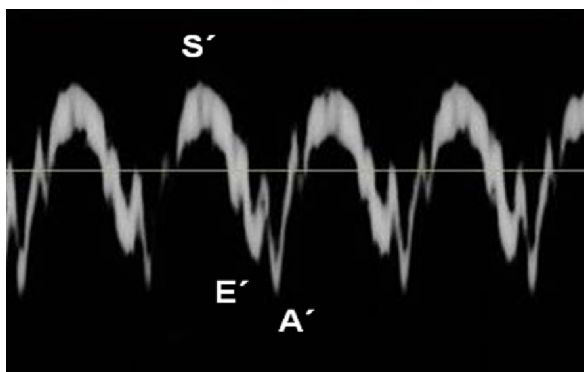
Specifické nastavení ultrazvukového přístroje na pomalé rychlosti s velkou intenzitou signálu umožňuje měřit rychlost pohybu myokardu – tzv. tkáňový Doppler. Podobně jako při měření toku krve, i u pohybu myokardu využíváme tzv. pulzní Doppler a barevné Dopplerovské mapování. V případě pohybu myokardu se metody nazývají tkáňový pulzní Doppler (spektrální Doppler nebo spektrální analýza) a barevný tkáňový Doppler. Získaná křivka je složena při jednom srdečním cyklu ze 3 vln. S' vlna představuje pohyb myokardu při systole, E' a A' vlna časné a pozdní plnění při diastole. Výhodou pulzního Doppleru je vyšší frame-rate a tedy rozlišení. Z barevného tkáňového Dopplerovského vyšetření můžeme měřit rychlost pohybu myokardu, tzv. displacement, strain a strain rate. Velkou výhodou je možnost post-processingu.

Metoda tkáňového Doppleru je ve srovnání s klasickým Dopplerovským měřením méně závislá na preloadu a afterloadu.

Projekce	apikální čtyř-dutinová. Vzorkovací okno umístěné na bázi komorového septa, stěny levé a pravé komory (viz obr. č. 4)
Metodika měření	maximální rychlosti vln S', E' a A' (viz. obr. č. 5), časové intervaly – IVC, IVR, MPI a další



Obrázek č. 4: Vzorkovací okna pro měření pomocí tkáňového Dopplera



Obrázek č. 5: Znárodnění vlny S', E' a A' při měření tkáňového Dopplera

2.2.7. Otevřená tepenná dučej (patent ductus arteriosus, PDA)

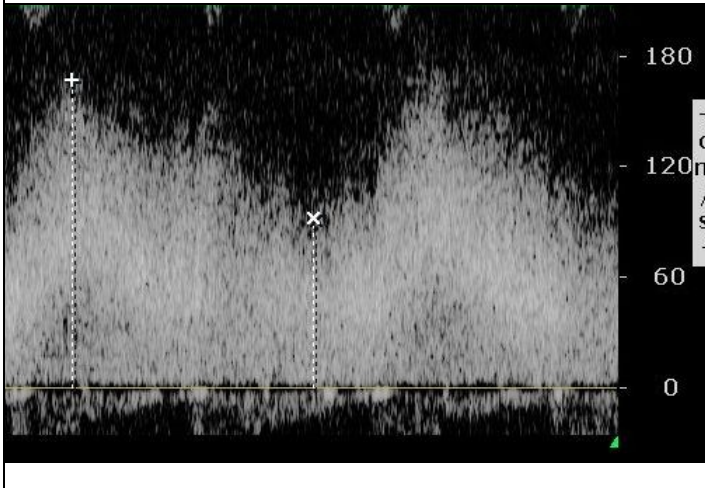
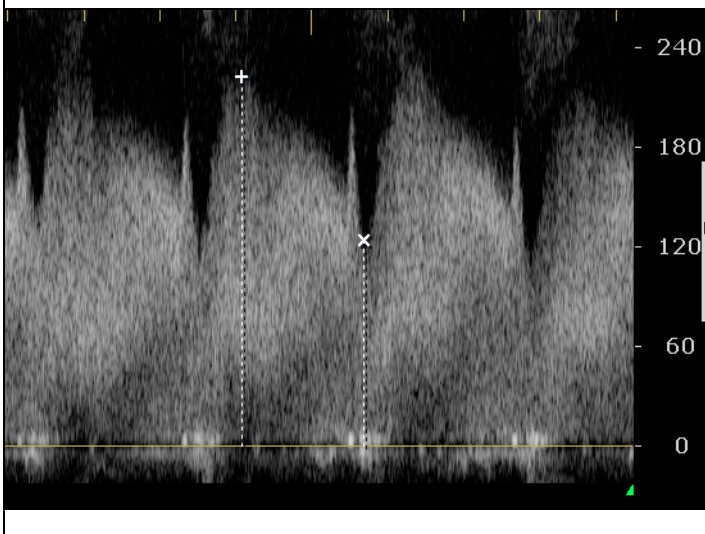
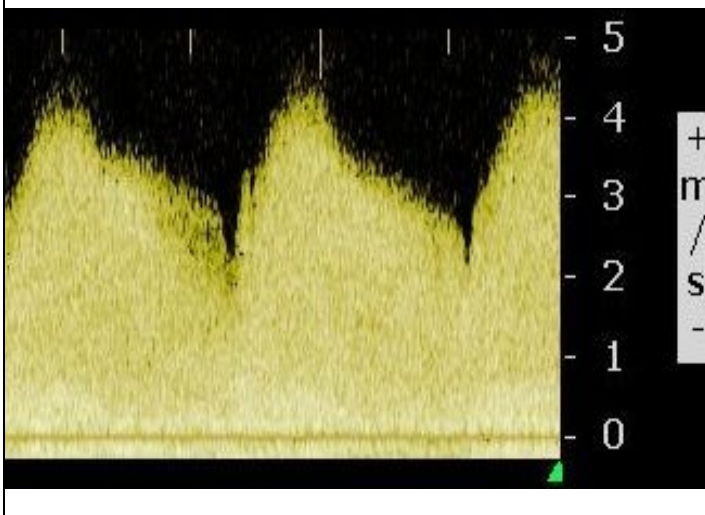
Při echokardiografickém stanovení hemodynamické významnosti otevřené tepenné dučej (PDA) je nutné posoudit řadu anatomických a funkčních parametrů:

1. Průměr PDA

Projekce	<ul style="list-style-type: none"> • Suprasternální nebo parasternální krátká osa (tzv. ductal view). Bifurkace plicnice s pravou a levou větví a dučej směřující do aorty tvoří „trojnožku“ • Pro dobré zobrazení je vhodné kombinovat barevné Dopplerovské mapování s 2D režimem • Ojediněle nelze PDA z výše uvedených projekcí zobrazit (děti s bronchopulmonální dysplázií, pneumothoraxem atd.) • Možnost použít subkostální projekci s výrazným nakloněním sondy
Metodika měření	<ul style="list-style-type: none"> • Vnitřní průměr v nejužší části PDA (obvykle pulmonální konec nebo střed dučej). Při měření v barevném mapování je nutné mít nastavený nízký barevný gain, jinak se naměří falešně vysoké hodnoty
Klasifikace (pod 30. gest.týden)	<ul style="list-style-type: none"> • malá PDA < 1,5 mm • středně velká PDA 1,5 – 2,0 mm • velká PDA > 2 mm

2. Charakter průtoku krve – měříme pulzním nebo kontinuálním Dopplerem s pokud možno minimálním insonačním úhlem ze suprasternální nebo parasternální krátká osa (tzv. ductal view).

Tvary křivek v jednotlivých klinických situacích viz. Tabulka č.1

Průtok v PDA	Charakteristika PDA
	Typický levo-pravý nerestriktivní zkrat
	Restriktivní levo-pravý zkrat
	Vysoce restriktivní zkrat u uzavírající se dučeje

	<p>Pulzatilní levo-pravý zkrat široce otevřenou dučejí</p>
	<p>Bidirekční zkrat s arteriálním plicním tlakem na úrovni systémového tlaku</p>
	<p>Pravo-levý zkrat při plicní hypertenzi</p>

Tabulka č. 1: Charakter průtoku krve v ductus arteriosus

3. Poměr velikosti levé síně k aortě – L_a/A_o . Ukazatel levostranného objemového zatížení. Metoda má nízkou sensitivitu a specifitu, především v prvních 48 hodinách po narození. Je výrazně ovlivněna síňovými zkraty – velký levo-pravý zkrat vede ke zmenšení levé síně a snížení preloadu.

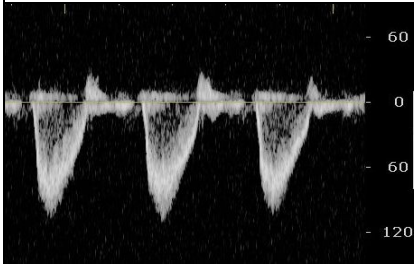
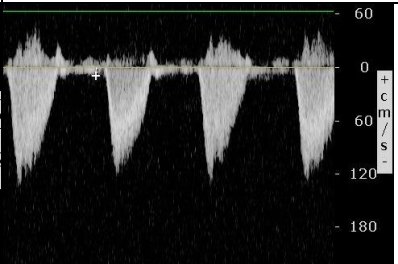
Projekce	dlouhá osa ve 3. - 4. mezižebří, vlevo od sternu
Metodika měření	M-mode, paprsek kolmý k aortě a procházející skrz cípy aortální chlopně. Průměr aorty je nutné měřit od začátku přední stěny k začátku zadní stěny (leading edge to leading edge) na konci systoly a maximální rozměr levé síně
Výpočet parametru	Poměr LA/Ao
Klasifikace	<ul style="list-style-type: none"> • Malá PDA: < 1,4:1 • Středně velká PDA: 1,4:1 – 1,6 • Velká PDA: > 1,6

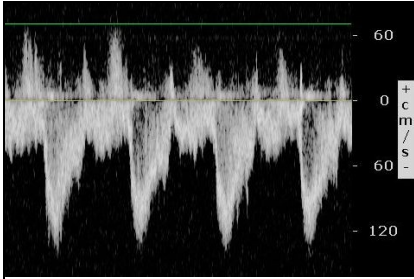
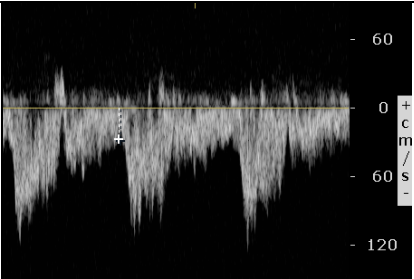
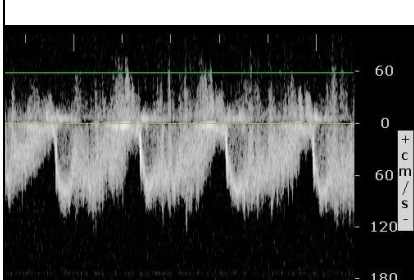
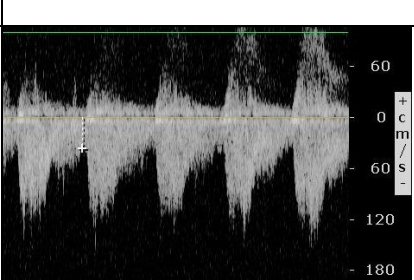
4. Průtoky v plicnici. Velký levo-pravý zkrat skrz PDA vede k turbulenci v plicnici, která je zobrazitelná pomocí pulzního Dopplera a/nebo v barevném Dopplerovském mapování.

Projekce	suprasternální krátká osa nebo parasternální projekce
Metodika měření	okno pulzního Dopplera umístit nad plicní chlopeň
Klasifikace	Viz. tabulka č. 2

5. Diastolické toky ve větvích plicnice. Při velkém levo-pravém zkratu se zvyšuje diastolický průtok ve větvích plicnice. Nejčastěji se měří průtok v levé plicnici.

Projekce	suprasternální nebo parasternální krátká osa
Metodika měření	pulzní Doppler, maximální rychlost na konci diastoly
Klasifikace	<ul style="list-style-type: none"> • Malá PDA: 0-20 cm/s • Středně velká PDA: 20-40 cm/s • Velká PDA: \geq 40 cm/s

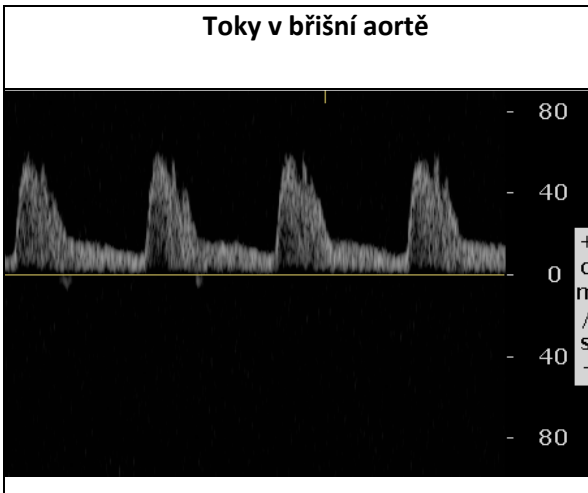
Toky v plicnici (MPA)	Toky v levé větvi plicnice (LPA)	Významnost PDA
		Hemodynamicky nevýznamná malá a/nebo uzavřená dučej. Tok v plicnici lineární. Diastolický tok v LPA téměř nulový

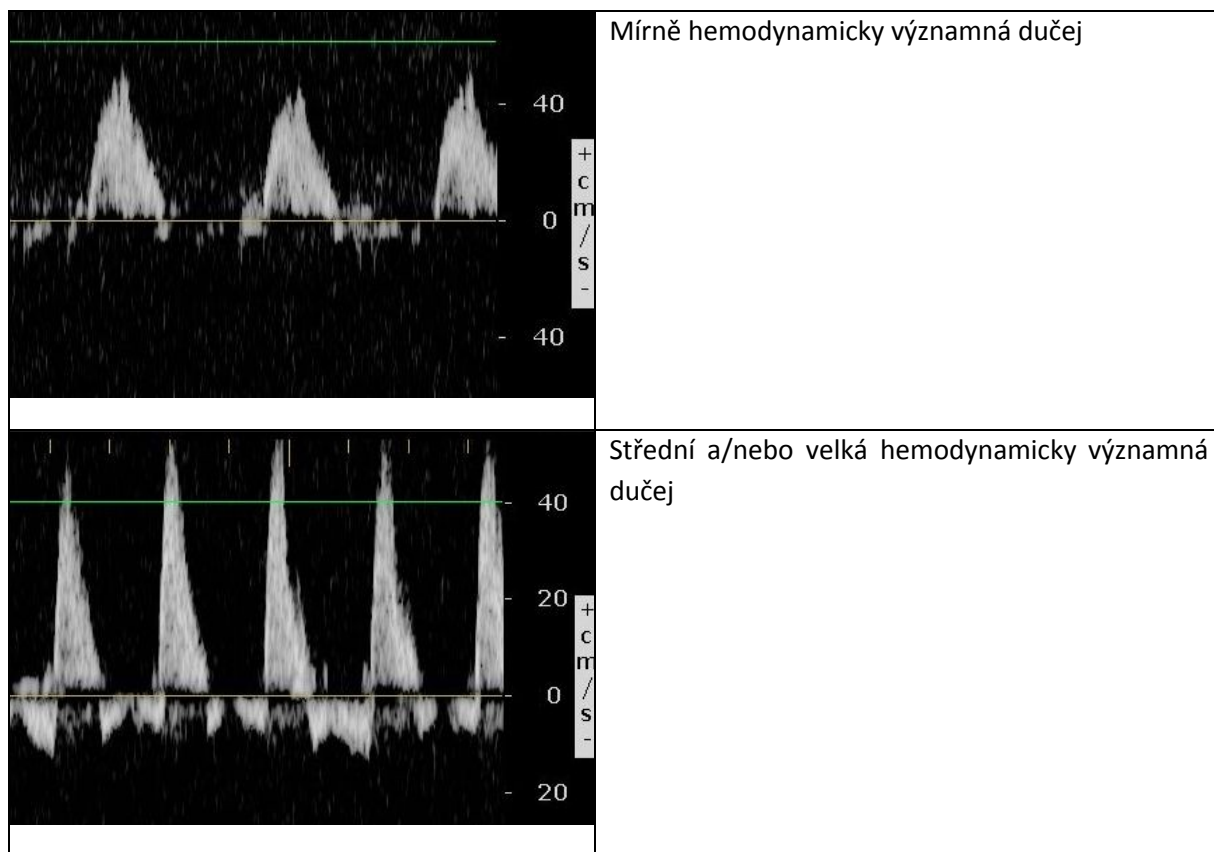
		Středně významná dučej. Lehce turbulentní toky v MPA. Rychlost toku v diastole levé plicnice 20-40 cm/s
		Velká hemodynamicky významná dučej. Vysoce turbulentní tok v MPA. Rychlost toku v diastole levé plicnice nad 40 cm/s

Tabulka č.2: Klasifikace významnosti PDA ve vztahu k průtokovým charakteristikám v plicnici a pravé plicnici.

6. Tok v břišní aortě na konci diastoly. Velký levo-pravý zkrat skrz PDA vede ke snížení, nulovým až reverzním (tzv. steal) tokům v diastole.

Projekce	subkostální s nakloněním sondy. Alternativně z levého boku přes retroperitoneum (eliminace ECHO stínů způsobených vzduchem v žaludku a střevech)
Metodika měření	pulzním Dopplerem uprostřed aorty na úrovni bránice
Klasifikace (viz. tabulka č. 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Malá PDA: antegrádní průtok • Středně velká PDA: restriktivní a/nebo krátký retrográdní průtok • Velká PDA: holosystolický retrográdní průtok

Toky v břišní aortě	Významnost zkratu
	Malá hemodynamicky nevýznamná a/nebo uzavřená dučej



Tabulka č. 3: Klasifikace významnosti PDA ve vztahu k průtokovým charakteristikám v abdominální aortě.

7. *Průtoky na mitrální chlopni.* Při objemovém přetížení levé komory může vznikat mitrální insuficience i u konstitučně dobře vytvořené chlopně. Insuficience je velmi často přítomna u dětí po prodělané hypoxii.

Projekce	apikální čtyř-dutinová
Metodika měření	z velikosti „jetu“ v barevném Dopplerovském mapování a/nebo pulzním Doppleru pod mitrální chlopní v místě největší insuficience
Klasifikace	mitrální insuficience při PDA je téměř vždy známkou velkého a hemodynamicky významného zkratu

2.2.8. Síňové zkraty

Incidence síňových zkratů (foramen ovale apertum – FOA, defekt síňového septa – ASD) je u novorozenců velmi vysoká. Velký levo-pravý síňový zkrat zvyšuje pravostranný srdeční výdej a snižuje objemové zatížení levé síně a komory. Síňové zkraty detekujeme ze subkostální /subxifoidální projekce (krátké nebo dlouhé osy). Měříme přítomnost, velikost a směr toku. Barevné Dopplerovské mapování je někdy nutné k identifikaci zkratu, který je za normálních okolností levo-pravý a/nebo

bidirekční s pravo-levým zkratem do 30%. Při normální anatomii je pravo-levý zkrat známkou plicní hypertenze nebo hypertrofie pravé komory.

2.2.9. Stanovení tlaku v plicním řečišti

Nejčastěji se využívá měření pomocí trikuspidální insuficience nebo charakteristiky průtoku krve v ductus arteriosus. Stanovení tlaku pomocí insuficience plicní chlopně se používá méně často.

1. *Trikuspidální insuficience (TVI)*. Až 50% novorozenců nemá trikuspidální insuficienci i při zvýšené plicní vaskulární rezistenci. TVI diagnostikujeme ze čtyř-dutinové nebo dlouhé parasternální projekce s nakloněním měniče k trikuspidální chlopni. Měříme maximální rychlost/gradient trikuspidální insuficience pomocí pulzního nebo kontinuálního Dopplerovského měření. Hodnota gradientu + 5 (tlak v pravé síni) odpovídá tlaku v plicním řečišti.

2. *Charakter toku krve v ductus arteriosus*. Z tzv. ductal view měříme pulzní nebo kontinuální Dopplerovské parametry. Bidirekční tok vypovídá o plicním tlaku na úrovni systémového. Při těžké plicní hypertenzi je tok pravo-levý (cave: v barevném Dopplerovském mapování lze pravo-levý tok snadno zaměnit za tok v levé větvi plicnice!).

3. *Charakter toku krve v dalších srdečních zkratech*. Zkrat přes foramen ovale/defekt síňového septa vypovídá o tlakovém gradientu na úrovni síní. Při déle trvající plicní hypertenzi se přetížení pravé komory projeví ve zvýšeném tlaku v pravé síni a pravo-levém zkratu v síňových komunikacích. V přítomnosti komorového defektu lze o gradientu mezi komorami usuzovat z charakteru toku v tomto defektu.

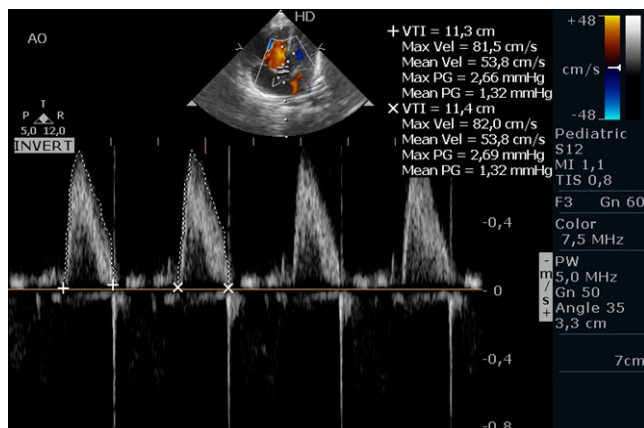
2.2.10. Srdeční výdej a návrat

Při znalosti rychlosti toku můžeme poté pomocí Bernoulliho rovnice vypočítat průtok krve cévou, a tedy srdeční výdej. Levostranný (LVO) i pravostranný (RVO) srdeční výdej jsou důležité ukazatele systémového průtoku. U nezralých novorozenců však díky přítomnosti tepenné dučeje a foramen ovale srdeční výdej není roven množství krve, které protéká systémovým řečištěm. Měření srdečního návratu je méně závislé na těchto zkratech. Oba parametry stoupají po porodu. Hodnoty LVO i RVO jsou výrazně ovlivněné zkraty mezi systémovým a plicním řečištěm (LVO stoupá s narůstajícím zkratem přes PDA, RVO stoupá s velikostí síňových zkratů).

2.2.10.1 Levostranný srdeční výdej (LVO)

Projekce	průměr aorty v dlouhé parasternální ose. Průtok ze čtyř-dutinové projekce nakloněné směrem k aortě (tzv. pěti-dutinová projekce) nebo dlouhá osa posunutá směrem k hrotu. Další
----------	---

	možností je suprasternální projekce. Vždy je nutné zobrazit ascendentní aortu pokud možno paralelně se sondou
Metodika měření	Kontinuální nebo pulzní Doppler se záznamem průtoku v místě měření průměru aorty
Výpočet parametru (ideálně průměr 5 měření)	$LVO = [\pi \times (d2/4) \times VTI \times HR] / \text{váha}$ $D=\text{průměr}$, $VTI=\text{plocha pod křivkou} - \text{velocity time integral}$ (obr.10), $HR=\text{srdeční akce}$
Normální hodnoty	150-300 ml/kg/min



Obrázek č. 6: Měření plochy pod křivkou (velocity time integral, VTI)

2.2.10.2. Pravostranný srdeční výdej (RVO)

V přítomnosti PDA a síňových zkratů reprezentuje lépe systémový krevní průtok než LVO.

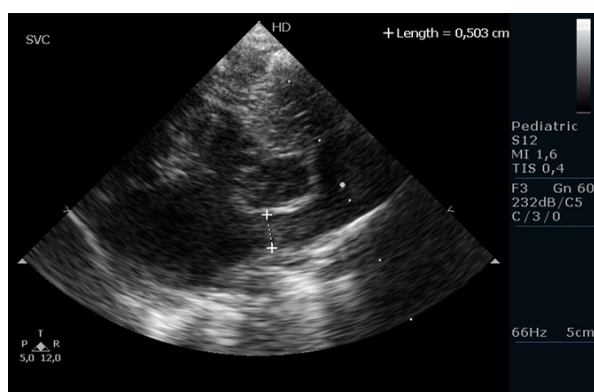
Projekce	nízká parasternální
Metodika měření	vnitřní průměr mezi cípy plicní chlopně na konci systoly, průtok - pulzní Doppler nad plicní chlopní
Výpočet parametru (ideálně průměr 5 měření)	$RVO = [\pi \times (d2/4) \times VTI \times HR] / \text{váha}$ $D=\text{průměr}$, $VTI=\text{plocha pod křivkou} - \text{velocity time integral}$ (obr.10), $HR=\text{srdeční akce}$
Normální hodnoty	150-300 ml/kg/min

2.2.10.3. Měření průtoku v horní duté žíle (SVC flow)

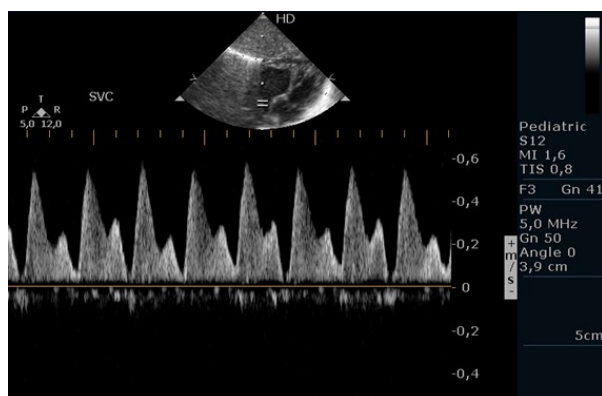
Průtok horní dutou žílou (superior vena cava flow – SVC flow) není ve srovnání s LVO a RVO závislý na přítomnosti extrapulmonálních zkratů. Celkem 70-80% průtoku horní dutou žílou je krev vracející se z mozku. Nízký průtok v SVC (pod 41 ml/kg/min) je asociován s vyšším rizikem peri/intraventrikulárního krvácení (1,3).

Projekce	parasternální osa. Podélné zobrazení SVC při vstupu do pravé síně (obr. 7). Průtok – subkostální projekce s nakloněním sondy směrem k břichu
----------	--

Metodika měření	průměr – průměrná hodnota z maximálního a minimálního průměru horní duté žíly před kónickým rozšířením žíly při vstupu do síně v M-mode režimu nebo ze smyčky 2D zobrazení. Průtok – měření pulzním Dopplerem. Tvar křivky je obvykle složen ze 3 vln – 2 pozitivních a jedné negativní. Negativní vlna však může chybět. (obr.8)
Výpočet parametru (ideálně průměr 5 měření)	$SVC\ flow = [\pi \times (d^2/4) \times VTI \times HR] / váha$ <i>D=průměr, VTI=plocha pod křivkou - velocity time integral, HR=srdeční akce</i>
Normální hodnoty	40-120 ml/kg/min



Obrázek č. 7: Podélné zobrazení horní duté žíly při vstupu do pravé síně



Obrázek č. 8: Měření průtoku SVC pulzním Dopplerem. Tvar křivky je obvykle složen ze 3 vln (2 pozitivních a jedné negativní). Negativní vlna však může chybět.

2.3. Near infrared spectroscopy

Perfúze tkání je obtížně měřitelná in vivo u rizikových novorozenců. Z hlediska prognózy je hypoperfúzí nejvíce ohrožen mozek. Near infrared spectroscopy (NIRS) je neinvazivní bed-side metoda kontinuálního sledování oxygenace tkáně bez nežádoucích účinků. NIRS mozku koreluje dobře s invazivně měřenou saturací ve venózním bulbu (86) a odpovídá dodávce kyslíku do mozku (87). První použití v medicíně bylo posáno v roce 1977 a u novorozenců v roce 1985 (88).

NIRS je založen na 3 základních principech:

1. Lidská tkáň je relativně transparentní pro světlo v blízkém infračerveném spektru.
2. Pigmentované komponenty neboli chromofory absorbují světlo při jejím průchodu tkání.
3. Absorpce některých chromoforů je závislá na jejich oxygenaci.

Nejdůležitější chromofory využívané v NIRS jsou oxygenovaný hemoglobin (HbO_2), deoxyhemoglobin (HbR) a oxidovaný cytochrom oxidáza (Cyt aa3). Jejich koncentrace v tkáni se mění dle oxygenace a metabolického stavu. Každý chromofor má maximální absorpci světla při určité vlnové délce pohybující se mezi 700-1000 nm, např. HbO_2 při 850 nm, HbR při 775 nm atd. To nám umožňuje rozlišit koncentraci jednotlivých komponent. Nejsilnější signál NIRS je z hemoglobinu, absorpce ostatními chromofory jako je karboxyhemoglobin může způsobit chybu v měření, která je ale menší než 1% (89).

Ve výzkumu se používají tři odlišné metody využívající NIR ke stanovení oxygenace:

1. Continuous wave method
2. Time-of-flight method / time-domain nebo time-resolved
3. Frequency domain method

Continuous wave metoda

Změna koncentrace chromoforů se u této metody počítá pomocí modifikovaného Beer-Lambertova zákona. Podle tohoto zákona je zeslabení světla při průchodu látkou proporcionální koncentraci absorbující látky rozpuštěné v neabsorbujícím roztoku a délce optické dráhy. Ve skutečnosti je absorpce ovlivněna rozptylem světla ve tkáni a okolním světlem. Hlavní příčinou rozptylu světla v lidském těle jsou buněčné membrány, ze tkáni je to u novorozenců kůže a kost pokud se nachází méně než 2,5 cm od zdroje světla (90). Proto byla zavedena konstanta K, udávající rozptyl v dané tkáni. K závisí na složení a geometrii tkání, její hodnota díky individuálním anatomickým rozdílům nemusí zcela odpovídat vyšetřované tkáni. Při konstantních hodnotách K můžeme posuzovat relativní změny v čase, absolutní hodnoty ovšem nezjistíme. To je zásadní nevýhoda této metody.

Spatially resolved spectroscopy

Tato metoda používá kontinuální metodu popsanou výše, ale pomocí více senzorů a detektoru umožňuje korekci délky dráhy a udává absolutní hodnotu. Výsledkem je saturace hemoglobinu kyslíkem ve vyšetřované tkáni – tissue oxygenation index (TOI), ev. cTOI pokud je měřena mozková tkáň. Představuje průměrnou hodnotu arteriální a venózní saturace, většina autorů používá poměr 25:75 (129,130) a je logicky individuální (91). Existuje několik výrobců přístrojů měřící TOI. Rozdíly hodnoty cTOI různých výrobců jsou mezi 10-15% a rozdíly jsou i mezi druhy sond – mezi dospělou, pediatrickou a novorozeneckou sondou (92). Rozdíly mezi levou a pravou fronto-parietální oblastí jsou do 7% a závislé především na venózní saturaci kyslíkem (93). Průměrná hodnota cTOI pro donošené novorozence je $62 \pm 2\%$ (94). Sorensen (95) a další autoři (129,130) popsali hodnoty u

nedonošených novorozenců, které se pohybují od 55% do 85% dle gestačního stáří, postnatálního stáří a klinickém stavu.

Time-of-flight method

U této metody jsou emitovány krátké laserové pulzy a zaznamenáván čas dopadu světla. Přístroj dokáže odlišit absorpci světla od rozptylu a tím zobrazit rozdílné tkáně. Jeho použití je limitováno složitostí a nákladností. Výhodou je zobrazení struktury a funkce tkáně.

Frequency domain method

Metoda je založena na modulaci laseru při daných frekvencích. Použití v neonatologii zatím nebylo publikováno, ale díky malým rozměrům přístroje se dá očekávat velký rozvoj.

2.3.1. Měření fyziologických proměnných

Při měření využívající continuous wave metodu není výsledkem absolutní hodnota, k měření je potřeba změnit koncentraci chromoforů – např. zvýšit objem venózní krve. Toho dosáhneme parciální venózní okluzí, změnou polohy hlavy vůči tělu nebo změnou žilního návratu pomocí ventilace. Takto můžeme měřit periferní nebo cerebrální venózní saturaci a perfúzi. Alternativní metodou měření perfúze je použití Fickova principu aplikací oxygenovaného hemoglobinu.

Při znalosti venózní a arteriální saturace (pulzní oxymetrií) lze vypočítat tzv. frakci extrakce kyslíku z krve – fractional oxygen extraction (FTOE). Mnoho autorů používá místo venózní saturace smíšenou saturaci – TOI s určitými limity. Změny cFTOE (FTOE mozkové tkáně) vypovídají o kyslíkových nárocích mozku a perfúzi. Naulaers popsal dobrou korelaci mezi cFTOE měřenou pomocí NIRS a cFTOE měřenou invazivně u zvířecího modelu.

2.4. Biochemické markery myokardiální dysfunkce

Biochemické markery mají nezastupitelnou roli v primární diagnostice akutního a chronického srdečního selhání u dospělých pacientů (15,16). U nedonošených novorozenců je málo informací o použití jednotlivých markerů, normálních a patologických hodnotách a senzitivitě a specificitě jednotlivých vyšetření. Slibné je použití některých z nich v diagnostice otevřené tepenné dučeje.

Brain natriuretic peptid (BNP), N-terminal brain natriuretic peptid (NTpBNP)

BNP byl poprvé popsán v extraktu z prasečího mozku ale vyskytuje se také v lidském mozku. BNP je vylučován především při tlakovém a objemovém přetížení myocytů srdečních komor a síní. BNP působí jako antagonist renin-angiotensin-aldosteronového systému a má diuretické, natriuretické a vasodilatační účinky. Výsledkem působení BNP je snížení intravaskulárního objemu, snížení preloadu a afterloadu.

BNP je syntetizován jako pre-prohormon, složený ze 134 aminokyselin, a metabolizován na proBNP (108 aminokyselin), který je následně metabolizován na biologicky aktivní BNP (32 aminokyselin a

poločas 20 min) a inaktivní fragment N-terminal proBNP s poločasem 60 min (96). Plasmatické hladiny BNP korelují s velikostí levo-pravého zkratu a systolického tlaku pravé komory, negativně korelují s ejekční frakcí levé komory (97). Po narození BNP a NTpBNP stoupají, dosahují maxima 3.-4. den a poté postupně klesají (98). Pravděpodobně je to reakce na objemové a tlakové zatížení při iniciálním vysokém plicním tlaku a ukončení metabolismu těchto peptidů placentou - snížení clearance (99).

Nejčastěji jsou BNP a NT-proBNP citovány v souvislosti s hemodynamickou problematikou persistující otevřené tepenné dučeje. Na zvířecích modelech byl popsán vliv uvedených peptidů na PDA. U plodů myši je vyšší poměr NPR-A/B receptoru (atrial natriuretic factor receptor A/B), jejíž stimulace udržuje PDA otevřený oproti NPR-C receptoru (odpovědný za endocytózu a degradaci BNP). Po narození se poměr obrací, začne převažovat vliv NPR-C receptoru, což vede k většímu odbourávání BNP a menší stimulaci NPR-A/B receptoru. Výsledkem je uzávěr PDA. Přetrvávající vysoké hodnoty BNP tedy mohou vést k neuzavření otevřené tepenné dučeje (100). Hladina BNP koreluje s průměrem PDA, plicním průtokem a velikostí stealu v abdominální aortě a arteria mesenterica superior (101). Nízká korelace byla nalezena s LA/Ao poměrem (poměr průměru levé síně a aorty při echokardiografii. Srovnatelně hladiny NTpBNP jsou při otevřené PDA signifikantně vyšší (102), Farombi-Oghuvbu (103) popsal vyšší hladiny i u sepse. El-Khuffash (104) popsal korelaci NTpBNP a troponinu T s PDA a závažnou morbiditou a mortalitou u nedonošených dětí.

Troponin I,T,C

Troponinový komplex je spolu s kontraktilními proteiny součástí svalové sarkomery. Tento komplex je složen ze 3 komponent – troponinu I (TnI), který inhibuje Mg-ATPasu a tím inhibuje tvorbu můstků mezi aktinem a myosinem, troponinu T (TnT), který se váže na tropomyosin a troponinu C (TnC), který vazbou Ca^{++} mění svoji konformaci a tím odblokuje inhibiční funkci TnI. Většina troponinu je tedy vázaná v kontraktilním aparátu, 3-7 % je rozpuštěných v cytosolu (105).

Cardiac troponin I (cTnI)

Existují 3 isoformy TnI – dva v příčně pruhovaném svalstvu a jeden v srdeční svalovině (cTnI). cTnI je uvolňován do cirkulace do 4 hod po ischemickém i neischemickém poškození srdeční svaloviny. Sérová hladina je vysoce sensitivní a specifický marker srdečního poškození u dospělých pacientů. U novorozenců stoupá hladina cTnI především po asfyxii. Quivers (106) popisuje signifikantně vyšší hladiny u nedonošených dětí a dětí s nízkou porodní hmotností. Bader (107) publikoval trend k vyšším hladinám cTnI u nedonošených novorozenců, navíc popisuje vyšší hodnoty u dětí rozených císařským řezem oproti dětem po vaginálním porodu (může být způsobeno vyšším stresem u plodu před provedením císařského řezu). Obě studie jsou ovšem limitované malým množstvím sledovaných dětí.

Referenční hodnoty pro cTnI neexistují, ale hodnoty u zdravých donošených novorozenců se ve studiích pohybují do 1,8 ng/ml, medián 0,2-0,7 ng/ml. 95. percentil se pohybuje kolem 1,8-2,0 ng/ml, hodnoty nad touto hranicí jsou popisovány především u asfyktických dětí a svědčí pro myokardiální dysfunkci. Při cTnI nad 4,5-5 ng/ml je vysoké riziko mortality (106-110). Hodnoty mohou být samozřejmě výrazně ovlivněné počtem dětí ve studiích, metodologií vyšetření a citlivostí testu (komerčních testů existuje min. 9, rozeznávají různá vazebná místa - epitopy, a také troponinové komplexy či degradační produkty). Například McAuliffe (111) a Trevisanuto (112) udávají menší hodnoty na hranici citlivosti testu u většiny donošených dětí (0,03-0,04 ng/ml). U stabilních nedonošených dětí je medián kolem 1,5 ng/ml (106,107).

Cardiac troponin T (cTnT)

cTnT je vysoce sensitivní a specifický marker myokardiálního poškození. Jeho koncentrace stoupá již 2 hod po inzultu. Maxima dosahuje ve 12. hod a vysoké hodnoty jsou měřitelné ještě 2 týdny (113). U zdravých donošených dětí jsou jeho hladiny nízké a mírně stoupají do 3.-4. dne, poté klesají. Ve většině prací se střední hodnoty pohybují do 0,05 ug/l. Hodnoty jsou signifikantně vyšší u nedonošených dětí s RDS a s RDS + inotropní podporou (střední hodnoty do 0,15 resp. 0,3 ug/l) (114-116). Ve studii Cruze (116) mělo dokonce 89% novorozenců hodnoty odpovídající srdečnímu infarktu u dospělých pacientů. Jedná se o hodnoty testů 3. generace, které nejsou ovlivněné hladinou bilirubinu, hemolýzou, renálním poškozením a minimálně reagují s cTnI a kosterním troponinem T (117). Jsou tedy vysoce senzitivní pro poškození buněk myokardu.

Vyšší hladina je pravděpodobně způsobena ischemií, apoptózou, nebo obojím. Apoptóza je velice častá především v prvním trimestru, ale Fisher (120) popsal na myších vysoké množství apoptóz i 2 týdny po porodu. Je tedy možné, že u předčasně narozených dětí je frekvence apoptózy vyšší, než u donošených dětí. Toxické působení katecholaminu na myokard, maternální původ cTnT ani snížený renální clearance, jako příčina vyšších hladin cTnT, se nepotvrdila. Navíc ve studiích nebyla korelace mezi gestačním stářím a cTnT (115,119), ani cTnT a echokardiografickým měřením myokardiální dysfunkce – frakčním zkrácením (SF), wall stres (WS) ani střední rychlosti obvodového zkrácení (mVcFs) (116).

Výsledky studie El-Khuffashe (104) byly popsány v odstavci o NTpBNP a popsaly cTnT jako možný marker hemodynamicky signifikantního PDA se špatným outcomem. Příčinou může být velký levo-pravý zkrat, který vede ke snížení koronárního průtoku, zvýšení svalové práce a následné hypoperfúzi myokardu. Trevisanuto et al (120) porovnával hladiny cTnT u 11 nedonošených dětí s PDA a 12 dětí bez PDA (stejný gestační týden a váha) a došel k jiným závěrům. Mezi skupinami nebyly signifikantní rozdíly, ale studie je limitována malým počtem pacientů.

Poškození buněk myokardu je pravděpodobně u nedonošených dětí velice časté a je jednou z hlavních příčin systémové hypoperfúze krátce po porodu. cTnT by mohl být prediktor špatného outcome u nedonošených dětí s hemodynamicky signifikantním PDA, ale jsou nutné další studie k ověření této teorie.

Kreatinkinasa (CK)

Enzym kreatinkinasa katalyzuje reverzibilní fosforylaci kreatinu. Je přítomný především v mitochondriích a cytosolu buněk kosterního svalstva, myokardu, CNS a v hladké svalovině. CK je dimer, složený z polypeptidových jednotek M (muscle) a B (brain), z kterých jsou tvořeny izoenzymy BB (přítomný v mozku, prostatě a hladkém svalu), MB (především kosterní sval, ale také myokard) a MM (kosterní sval a myokard). Dále se rozlišují izoformy těchto izoenzymů. Z hlediska myokardiální dysfunkce je důležitá CK-MB. V krvi stanovujeme buď enzymatickou aktivitu CK-MB, nebo hmotnostní koncentraci (CK-MB mass), která je citlivější a má větší záchyt (121). Celková CK se tedy zvyšuje u onemocnění a poškození kosterních svalů a myokardu. CK-MB se zvyšuje jak u poškození buněk kosterního svalstva, tak buněk myokardu, pokud je ale její poměr k celkové CK $> 0,1$, nebo CK-MB mass nad 5 ug/l, je nález specifický pro poškození myokardu. Problémem CK-MB jako markeru myokardiálního poškození je jeho nízká specificita u dětí do 4 let. Nem-Yun Boo (122) měřil CK-MB mass u donošených asfyktických dětí. Hladina po porodu byla u asfyktických dětí signifikantně vyšší, než u zdravých donošených (30,0 ug/l vs 6,4 ug/l). Koncentrace dosáhla maxima za 12 hod po inzultu (medián asfyktických novorozenců 51,8 ug/l), poté klesala a téměř původní hodnoty dosáhla za 48 hod. Nebyly ovšem signifikantní rozdíly mezi skupinou se srdečním selháním a bez (stanoveno echokardiograficky pomocí ejekční frakce), ani mezi asfyktickými zemřelými dětmi a těmi, kteří přežili. Nebyl hodnocen poměr CK-MB a celkové CK. Výsledky tedy potvrzují nízkou kardiospecificitu CK-MB u asfyktických dětí. Trevisanuto (112) měřil CK-MB u zdravých donošených dětí z pupečnickové krve. Medián byl 4,9 ug/l, 45 % dětí mělo hodnotu nad 5 ug/l (u dospělých pacientů cut-off hodnota pro myokardiální poškození).

CK ani CK-MB tedy není u novorozenců vhodný biochemický marker myokardiálního poškození pro svoji nízkou specificitu.

Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP)

Fatty acid-binding proteins jsou přítomné především v buněčných membránách a v cytosolu. Zajišťují rozpustnost a transport mastných kyselin přes membránu a uvnitř buněk. Je popsáno celkem 8 typů. V myokardu jsou 2 – epidermal fatty acid-binding protein (E-FABP) a kardio-specifický (H-FABP). Ten je vyplavován do cirkulace při poškození myokardu (123). Jeho hladina je zvýšená především v prvních 6 hodinách u dospělých pacientů s akutním koronárním syndromem. Při srovnání s ostatními, běžně užívanými markery (cTnI, CK-MB, myoglobin) má nejvyšší sensitivitu pro detekci nekrózy myokardu (124). Zkušenosti s FABP u novorozenců jsou však minimální, publikované jsou

studie s intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP), který je slibným markerem v diagnostice nekrotizující enterokolitidy, resp. poškození enterocytů (125).

Ischémií modifikovaný albumin (IMA)

Při tkáňové hypoxii a následné reperfúzi vznikají volné kyslíkové radikály, které mění N-terminální konec albuminu a tím jeho vazebnou schopnost pro kationty (proto někdy název „albumin cobalt binding“ – dle komerčního testu, kde je to kobaltový kationt). IMA je nepřímo úměrná hladině albuminu. U akutího infarktu myokardu (AIM) stoupá již po několika minutách a maxima dosahuje za 1 a více hodin. Není ovšem specifický pro hypoxii myokardu a důležitá je spíše jeho negativní výpovědní hodnota (126). Je zatím publikováno málo studií na novorozencích. Gugliucci (127) měřil hladiny IMA u dětí po komplikovaných porodech (nedonošenost, distress plodu, předčasný odtok plodové vody, růstová retardace plodu a preeklampsie), nekomplikovaných porodech a zdravých dospělých dobrovolníků. Hodnoty po nekomplikovaných porodech byly sig. vyšší (o 45%) než u dospělých a po komplikovaných sign. vyšší (o 50%) než po nekomplikovaných. U novorozenců byla sign. nižší hladina albuminu, ale vysoký rozdíl nelze vysvětlit pouze tímto mechanismem. Zdá se, že IMA může sloužit spíše jako marker asfyxie a jeho použití v diagnostice myokardiální ischemie novorozenců je omezené.

Myoglobin

Myoglobin se uvolňuje při poškození kosterního, srdečního i hladkého svalstva. Má vysokou citlivost, negativní predikční hodnotu a nízkou specificitu pro AIM u dospělých. Jeho hladina stoupá již za 1 hod po inzultu, maxima dosahuje za 6-7 hod a normalizuje se za 24 hod (126). Rozmezí hladin u dospělých mužů je 17-106 ng/ml, žen 14-66 ng/ml, u novorozenců nejsou referenční hodnoty. Lipshultz (128) popisuje medián v pupečnickové krvi 30,15 resp. 43,97 ng/ml u novorozenců do 48. hod. U novorozenců po porodu nelze nikdy vyloučit jako zdroj myoglobinu poškození kosterního svalstva (ischemické nebo traumatické), event. snížené clearance ledvinami. Hladina myoglobinu má tedy především v prvních 24 hod. po porodu spíše negativní prediktivní hodnotu. Dále je zdroj v kosterním a hladkém svalstvu méně pravděpodobný. Jeho použití v neonatologii je tedy diskutabilní.

Glykogenfosforyláza (izoenzym BB), cholin

Vyšetření těchto enzymů se v praxi u dospělých pacientů nepoužívá a není známo jejich použití u novorozenců.

3. Hypotézy

1. Předpokládáme, že diastolické parametry myokardu nedonošených novorozenců po porodu budou alterovány a jejich úprava spolu s postnatálními změnami cirkulace bude provázena zvýšením srdečního výdeje a návratu horní dutou žílou.
2. Domníváme se, že se zvýšením srdečního výdeje dojde k lepší perfúzi mozku a vyšší oxygenaci. U části rizikových pacientů mohou změny kardiovaskulárního systému spolu s dalšími patologickými mechanismy vést k hypoperfúzi a ischemii mozku.
3. Předpokládáme, že velikost otevřené tepenné dučeje u novorozenců velmi nízké porodní hmotnosti koreluje s hodnotou NT-proBNP. Novorozenci s vysokou hodnotou NT-proBNP mají hemodynamicky významnou otevřenou tepennou dučeju a menší pravděpodobnost jejího spontánního uzávěru.
4. Biochemická diagnostika akutního i chronického selhání srdce je nezastupitelná u dospělých pacientů. Nedostatek informací o použití u nedonošených novorozenců limituje jejich aplikaci v neonatologii.

4. Cíle

- 4.1. Popis diastolických vtokových parametrů levé a pravé komory u novorozenců s porodní hmotností pod 1250 gramů v kritickém období 48 hodin po porodu.
- 4.2. Popis změn echokardiograficky měřeného systémového průtoku a jeho vliv na oxygenaci mozku u novorozenců s porodní hmotností pod 1250 gramů prvních 48 hod po porodu.
- 4.3. Popis vztahů mezi velikostí otevřené tepenné dučeje a NT-proBNP u novorozenců s porodní hmotností pod 1500 gramů od druhého týdne života do uzávěru dučeje nebo do propuštění z porodnice.
- 4.4. Popis možností biochemické diagnostiky dysfunkce myokardu u novorozenců.

5. Použitá literatura

1. Kluckow M., Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000;82:188-94
2. Drayton MR, Skidmore R. Vasoactivity of the major intracranial arteries in newborn infants. Arch Dis Child. 1987;62:236-40
3. Miletin J, Dempsey EM. Low superior vena cava flow on day 1 and adverse outcome in the very low birth weight infant. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008;93:369-71
4. Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, Moon-Grady AJ, Coon PD, Noori S, Simpson J, Lai WW; Writing Group of the American Society of Echocardiography; European Association of Echocardiography; Association for European Pediatric Cardiologists. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: practice guidelines and recommendations for training. Writing Group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the

- Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC). *J Am Soc Echocardiogr.* 2011 Oct;24(10):1057-78
5. Takahashi Y, Harada K, Kishkumo S, et al. Postnatal left ventricular contractility in very low birth weight infant. *Pediatr Cardiol.* 1997;18:112-117
 6. Riggs TW, Rodriguez R, Snider AR, Batton D. Doppler echocardiographic evaluation of right and left ventricular diastolic function in normal neonates. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:700-5
 7. Schmitz L, Koch H, Bein G, Brockmeier K. Left ventricular diastolic function in infants, children, and adolescents. Reference values and analysis of morphologic and physiologic determinants of echocardiographic Doppler flow signals during growth and maturation. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1441-8
 8. Schmitz L, Stiller B, Pees C, Koch H, Xanthopoulos A, Lange P. Doppler derived parameters of diastolic left ventricular function in preterm infants with a birth weight <1500 g: reference values and differences to term infants. *Early Hum Dev.* 2004;76:101-14
 9. Harada K, Rice MJ, Shiota T, Ishii MM, McDonald RW, Reller MD, et al. Gestation age- and growth-related alterations in fetal right and left ventricular diastolic filling patterns. *Am J Cardiol.* 1997;79:173-7
 10. Naulaers G, Morren G, Van Huffel S, Casaer P, Devlieger H. Measurements of tissue oxygenation index during the first three days in premature born infants. *Adv Exp Med Biol.* 2003;510:379-83
 11. Broadhouse KM, Price AN, Durighel G, Cox DJ, Finnemore AE, Edwards AD, Hajnal JV, Groves AM. Assessment of PDA shunt and systemic blood flow in newborns using cardiac MRI. *NMR Biomed.* 2013 Sep;26(9):1135-41
 12. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr.* 2007;150(3):216-219
 13. Ramakrishnan S, Heung YM, Round J, Morris TP, Collinson P, Williams AF. Early N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurements predict clinically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2009 Aug;98(8):1254-9
 14. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol.* 2010 Apr;30(4):241-52
 15. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet.* 2008 Aug 16;372(9638):570-84
 16. Kociol RD, Pang PS, Gheoghiade M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanism, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Sep 28;56(14):1071-8
 17. Evans N, Kluckow M. Early determinant of right and left ventricular output in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;74:88-94
 18. Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow. A novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child.* 2000;82:182-7
 19. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics.* 2003;112(1 Pt 1):33-9
 20. Mielke G, Benda N. Cardiac output and central distribution of blood flow in the human fetus. *Circulation.* 2001 Mar 27;103(12):1662-8
 21. Triulzi MO, Castini D, Ornaghi M, Vitolo E. Effects of preload reduction on mitral flow velocity pattern in normal subjects. *Am J Cardiol.* 1990;66:995-1001
 22. Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:800-8.

23. Vandenberg BF, Rumberger JA, Kerber RE. Influence of sublingual nitroglycerin on diastolic transmitral flow velocities in normal subjects. *Am J Cardiol.* 1988;61:481-2
24. Schmitz L, Stiller B, Koch H, Koehne P, Lange P. Diastolic left ventricular function in preterm infants with a patent ductus arteriosus: a serial Doppler echocardiography study. *Early Hum Dev.* 2004;76:92-100
25. Gianuzzi P, Imparato A, Temporelli P.L., et al. Doppler-derived mitral deceleration time of early filing as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1630-7
26. Shimizu Y, Uematsu M, Shimizu H, Nakamura K, Yamagishi M, Miyake K. Peak negative myocardial velocity gradient in early diastole as a noninvasive indicator of left ventricular diastolic function: comparison with transmitral flow velocity indices. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1418-25
27. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart.* 2011 Mar;97(6):473-8
28. Sehgal A. Haemodynamically unstable preterm infant: an unresolved management conundrum. *Eur J Pediatr.* 2011 Oct;170(10):1237-45
29. Stranak Z, Semberova J, Barrington K, O'Donnell C, Marlow N, Naulaers G, Dempsey E;HIP consortium. International survey on diagnosis and management of hypotension in extremely preterm babies. *Eur J Pediatr.* 2014 Jun;173(6):793-8
30. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1,500 gm. *J Pediatr Apr.* 1978;92(4):529-34
31. de Vries LS, Eken P, Dubowitz LMS. The spectrum of leucomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res.* 1992;49:1-6
32. Meek JH, Tyszczuk I, Elwell CE, Wyatt JS. Cerebral blood flow increases over the first three days of life in extremely preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;78:33-7
33. Naulaers G, Morren G, Van Huffel S, Casaer P, Devlieger H. Measurements of tissue oxygenation index during the first three days in premature born infants. *Adv Exp Med Biol.* 2003;510:379-83
34. Takami T, Sunohara D, Kondo A, Mizukaki N, Suganami Y, Takei Y, et al. Changes in cerebral perfusion in extremely LBW infants during the first 72 h after birth. *Pediatr Res Nov.* 2010;68(5):435-9
35. Takashima S, Itoh M, Oka A. A history of our understanding of cerebral vascular development and pathogenesis of perinatal brain damage over the past 30 years. *Semin Pediatr Neurol.* 2009 Dec;16(4):226-36
36. Sorensen LC, Leung TS, Greisen G. Comparison of cerebral oxygen saturation in premature infants by near-infrared spatially resolved spectroscopy: observations on probe-dependent bias. *J Biomed Opt Nov-Dec.* 2008;13(6):064013
37. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Echocardiographic assessment of blood flow in the superior vena cava and descending aorta in the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed Jan.* 2008;93(1):F24-8
38. Moran M, Miletin J, Pichova K, Dempsey EM. Cerebral tissue oxygenation index and superior vena cava flow in the very low birth weight infant. *Acta Paediatr Jan.* 2009;98(1):43-6
39. Ficial B, Finnemore AE, Cox DJ, Broadhouse KM, Price AN, Durighel G, Ekitzidou G, Hajnal JV, Edwards AD, Groves AM. Validation study of the accuracy of echocardiographic measurements of systemic blood flow volume in newborn infants. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013 Dec;26(12):1365-71

40. Costello JM, Goodman DM, Green TP. A review of the natriuretic hormone system's diagnostic and therapeutic potential in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2006 Jul;7(4):308-18
41. Witthaut R. Science review: natriuretic peptides in critical illness. *Crit Care*. 2004 Oct;8(5):342-9
42. Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, Hong YS, Son CS, Lee JW. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics*. 2005 Mar;115(3):e255-61
43. Flynn PA, da Graca RL, Auld PA, Nesin M, Kleinman CS. The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr*. 2005 Jul;147(1):38-42
44. Chen S, Tacy T, Clyman R. How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude? *J Perinatol*. 2010 Dec;30(12):780-5
45. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 Nov;92(6):F424-7
46. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 4, 2013, CD003481
47. Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997 May;76(3):F179-84
48. Benitz WE. Learning to live with patency of the ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol*. 2011 Apr;31 Suppl 1:S42-8
49. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Brunnel E, Van Hoestenbergh MR, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 Jul;92(4):F244-7
50. Silverman NH, Lewis AB, Heymann MA, Rudolph AM. Echocardiographic assessment of ductus arteriosus shunt in premature infants. *Circulation*. 1974 Oct;50(4):821-5
51. Ramos FG, Rosenfeld CR, Roy L, Koch J, Ramaciotti C. Echocardiographic predictors of symptomatic patent ductus arteriosus in extremely-low-birth-weight preterm neonates. *J Perinatol*. 2010 Aug;30(8):535-9
52. El-Khuffash A, Higgins M, Walsh K, Molloy EJ. Quantitative assessment of the degree of ductal steal using celiac artery blood flow to left ventricular output ratio in preterm infants. *Neonatology*. 2008;93(3):206-12
53. Alverson D, Hunter S, Skinner J. Echocardiography for the Neonatologist, kapitola Ductal shunting, Skinner J. 2000, Churchill Livingstone, str. 151-167
54. El-Khuffash AF, Amoruso M, Culliton M, Molloy EJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm infants: a prospective observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 Sep;92(5):F421-2
55. Nuntnarumit P, Khositseth A, Thanomsingh P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and patent ductus in preterm infants. *J Perinatol*. 2009 Feb;29(2):137-42
56. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, Buzas JS. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics*. 2012 Jun;129(6):1019-26
57. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2006;27:861-6
58. Mir TS, Marohn S, Laer S, et al. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics*. 2002;110:e76

59. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, et al. Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics*. 2003;112:896-9
60. El-Khuffash A, Barry D, Walsh K, Davis PG, Molloy EJ. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93:407-412
61. Quivers ES, Murthy JN, Soldin SJ. The effect of gestational age, birth weight, and disease on troponin I and creatine kinase MB in the first year of life. *Clin Biochem*. 1999;32(6):419-21
62. D Bader et al. Cardiac troponin I serum concentration in newborns: A study and review of the literature. *Clinica Chimica Acta*. 2006;371: 61-65
63. Turker G, Babaoglu K, Gokalp AS, Sarper N, Zengin E, Arisoy AE. Cord blood cardiac troponin I as an early predictor of short-term outcome in perinatal hypoxia. *Biol Neonate*. 2004;86(2):131-7
64. Awada H, Al-Tannir M, Ziade M F, Alameh J, El Rajab M. Cardiac troponin T: A useful early marker for cardiac and respiratory dysfunction in neonates. *Neonatology*. 2007;92:105-110
65. Clark S J, Newland P, Yoxall C W, Subhedar N V. Sequential cardiac troponin T following delivery and its relationship with myocardial performance in neonates with respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr*. 2006;165:87-93
66. Cruz M A, Bremmer Y A, Porter B O, Gullquist S D, Watterberg K L, Rozycki H J. Cardiac troponin T and cardiac dysfunction in extremely low-birth-weight infants. *Pediatr Cardiol*. 2006;27:396-401
67. Fisher SA, Langille BL, Srivastava D. Apoptosis during cardiac development. *Circ Res* . 2000;87:856-864
68. Nem-Yun B, Hasri H., Hapizah MN, Fook-Choe C, Yong-Junina F, Bilkis BA, Zulkifli I. Comparison of serum cardiac troponin T and creatine kinase MB isoenzyme mass concentration in asphyxiated term infants during the first 48 h of life. *J. Pediatr. Child Health* . 2005;41:331-337
69. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, et al. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology*. 2003;99:96-104
70. Harada K, Shiota T, Takahashi Y, Tamura M, Tyono M, Takada G. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular output and left ventricular diastolic filling changes in the first day of life. *Pediatr Res*. 1997 Apr;35(4 Pt 1):506-9
71. Rowland DG, Gutgesell HP. Noninvasive assessment of myocardial contractility, preload, and afterload in healthy newborn infants. *Am J Cardiol*. 1995;75:818-821
72. Anderson PA. The heart and development. *Semin Perinatol*. 1996;20:482-509
73. Noori S, Seri I. Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev*. 2005;81:399-404
74. Marijianowsky MM, van der Loos CM, Mohrschladt MF, Becker AE. The neonatal heart has a relatively high content of total collagen and type I collagen, a condition that may explain the less compliant state. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1204-8
75. American Society of Echocardiography Committee on Standarts, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1989;2:361-367
76. Lipschutz SE, Orav EJ, Sanders SP, McIntosh K, Colan SD. Limitations of fractional shortening as an index of contractility in pediatric patients infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr*. 1994 Oct;125(4):563-70

77. Lee LA, Kimball TR, Daniels SR, Khoury P, Meyer RA. Left ventricular mechanics in the preterm infant and their effect on the measurement of cardiac performance. *J Pediatr.* 1992 Jan;120(1):114-9
78. Skinner J, Alverson D, Hunter S. *Echocardiography for the neonatologist.* Churchill Livingstone 2000, Elsevier Limited.
79. Nagueh SF, Appleton CP, Gillbert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009 Mar;10(2):165-93
80. James AT, Corcoran JD, Jain A, McNamara PJ, Mertens L, Franklin O, El-Khuffash AF. Assessment of myocardial performance in preterm infants less than 29 weeks gestation during the transitional period. *Early Hum Dev.* 2014 Oct 29;90(12):829-835
81. Lee A, Nestaas E, Liestøl K, Brunvand L, Lindemann R, Fugelseth D. Tissue Doppler imaging in very preterm infants during the first 24 h of life: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014 Jan;99(1):F64-9
82. Helfer S, Schmitz L, Bühner C, Czernik C. Reproducibility and optimization of analysis parameters of tissue Doppler-derived strain and strain rate measurements for very low birth weight infants. *Echocardiography.* 2013 Nov;30(10):1219-26
83. Helfer S, Schmitz L, Bühner C, Czernik C. Tissue Doppler-derived strain and strain rate during the first 28 days of life in very low birth weight infants. *Echocardiography.* 2014 Jul;31(6):765-72
84. de Waal K, Lakkundi A, Othman F. Speckle tracking echocardiography in very preterm infants: feasibility and reference values. *Early Hum Dev.* 2014 Jun;90(6):275-9
85. Hirose A, Khoo NS, Aziz K, Al-Rajaa N, van den Boom J, Savard W, Brooks P, Hornberger LK. Evolution of Left Ventricular Function in the Preterm Infant. *J Am Echocardiogr.* 2014 Dec 18 [Upub ahead of print]
86. Nagdyman N, Fleck T, Schubert S, et al. Comparison between cerebral tissue oxygenation index measured by near-infrared spectroscopy and venous jugular bulb saturation in children. *Intensive Care Med.* 2005;31:846–50
87. van Bel F, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology.* 2008;94:237–44
88. Jobsis FF, Keizer JH, LaManna JC, et al. Reflectance spectrophotometry of cytochrome aa3 in vivo. *J Appl Physiol.* 1977;43:858-872
89. Mancini DM, Bolinger L, Li H, et al. Validation of near-infrared spectroscopy in humans. *J Appl Physiol.* 1994;77:2740-2747
90. van der Zee P, Cope M, Arridge SR, et al. Experimentally measured optical pathlengths for the adult head, calf and forearm and the head of the newborn as a function of inter optode spacing. *Adv Exp Med Biol.* 1992;316:143-153
91. Watzmann HM, Kurth CD, Montenegro LM, et al. Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology.* 2009;93:947-953
92. Dix LM, van Bel F, Baerts W, Lemmers PM. Comparing near-infrared spectroscopy devices and their sensors for monitoring regional cerebral oxygen saturation in the neonate. *Pediatr Res.* 2013 Nov;74(5):557-63
93. Weiss M, Dullenkopf A, Kolarova A, et al. Nearinfrared spectroscopic cerebral oxygenation reading in neonates and infants is associated with central venous oxygen saturation. *Paediatr Anaesth.* 2005;15:102-109
94. Zhou CLLiu YF, Zhang JJ, et al. Measurement of birth regional oxygen saturation in neonates in China: a multicentre randomised clinical trial. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2009;47:517-522

95. Sorensen LC, Leung TS, Greisen G. Comparison of cerebral oxygen saturation in premature infants by near-infrared spatially resolved spectroscopy: observations on probe-dependent bias. *J Biomed Opt.* Nov-Dec 2008;13(6):064013
96. Witthaut R. Science review: Natriuretic peptides in critical illness. *Crit Care.* 2004;8:342-9
97. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2006;27:861-6
98. Mir TS, Marohn S, Laer S, et al. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics.* 2002;110:e76
99. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, et al. Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics.* 2003;112:896-9
100. Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar. et al. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2004;114:1297-304
101. Flynn PA, da Graca RL, Auld PA, et al. The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J. Pediatr.* 2005, 147:38-42
102. Andersson S, Tikkanen I., Personen E, et al. Atrial natriuretic peptide in patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 1987, 21:396-9
103. Farombi-Oghuvbu I, Matthews T, et al. N-Terminal Pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Neonatal Ed.* 2008;93: 257-260
104. El-Khuffash A, Barry D, Walsh K, Davis PG, Molloy EJ. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:407-412
105. Wu AH, Feng YJ. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 1998,19 (Suppl N):25-29
106. Quivers ES, Murthy JN, Soldin SJ. The effect of gestational age, birth weight, and disease on troponin I and creatine kinase MB in the first year of life. *Clin Biochem.* 1999,32(6):419-21
107. D Bader et al. Cardiac troponin I serum concentration in newborns: A study and review of the literature. *Clinica Chimica Acta.* 2006,371: 61-65
108. Hirsch R, Landt Y, Porter S, Canter CE, Jaffe AS, Ladenson JH, et al. Cardiac troponin I in pediatrics: normal values and potential use in the assesment of cardiac injury. *J Pediatr .* 1997,130(6):872-7
109. Turker G, Babaoglu K, Gokalp AS, Sarper N, Zengin E, Arisoy AE. Cord blood cardiac troponin I as an early predictor of short-term outcome in perinatal hypoxia. *Biol Neonate.* 2004,86(2):131-7
110. Araujo K, da SJ, Sanudo A, Kopelman B. Plasma concentration of cardiac troponin I in newborn infants. *Clin Chem.* 2004,50(9):1717-8
111. McAuliffe F, Mears K, Fleming S, Grimes H, Morrison JJ. Fetal cardiac troponin I in relation to intrapartum events and umbilical artery pH. *Am J Perinatol.* 2004,21(3):147-52
112. Trevisanuto D, Pitton M, Altinier S, Zaninotto M, Plebani M, Zanardo V. Cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase MB concentrations in umbilical cord blood of healthy term neonates. *Acta Paediatr.* 2003,92(12):1463-7
113. Adamcova M. Troponins in children and neonates. *Acta Paediatr.* 2003,92:1373-1375
114. Awada H, Al-Tannir M, Ziade M F, Alameh J, El Rajab M. Cardiac troponin T: A useful early marker for cardiac and respiratory dysfunction in neonates. *Neonatology.* 2007,92:105-110

115. Clark S J, Newland P, Yoxall C W, Subhedar N V. Concentrations of cardiac troponin in neonates with and without respiratory distress. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:348-352
116. Cruz M A, Bremmer Y A, Porter B O, Gullquist S D, Watterberg K L, Rozycki H J. Cardiac troponin T and Cardiac dysfunction in extremely low-birth-weight infants. *Pediatr Cardiol.* 2006;27:396-401
117. Anon. Troponin T STAT data sheet. Roche Diagnostics GmbH, 1999, Mannheim, Germany
118. Fisher SA, Langille BL, Srivastava D. Apoptosis during cardiac development. *Circ Res .* 2000;87:856-864
119. Clark S J, Newland P, Yoxall CW, Subhedar NV. Cardiac troponin T in cord blood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84:F34-F37
120. Trevisanuto D, Zaninotto M, Lachin M, Altinier S, Plebsni M, Ferrarase P, et al. Effect of patent ductus arteriosus and indomethacin treatment on serum cardiac troponin T levels in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 2000;159:273-6
121. Ascherman M, *Kardiologie. Galén*, 2004, str.344
122. Nem-Yun Boo, Hasri Hafodz, Hapizah M Nawawi, Fook-Choe Cheah, Yong-Junina Fadzil, Bilkis B Abdul-Aziz, Zulkifli Ismail. Comparison of serum cardiac troponin T and creatine kinase MB isoenzyme mass concentration in asphyxiated term infants during the first 48 h of life. *J. Pediatr. Child Health.* 2005;41:331-337
123. Schaap F G, van der Vusse G J, Glatz J F C. Fatty acid-binding proteins in the heart. *Molecular and cellular Biochemistry.* 1998;180:43-51
124. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, et al. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology.* 2003;99:96-104
125. Derikx J P M, Evennett N J, Degraeuwe P L J, Mulder T L, A van Bijnen A, E van Heum L W, Buurman W A, Heineman E. Urine based detection of intestinal mucosal cell damage in neonates with suspected necrotising enterocolitis. *Gut.* 2007;56:1473-1475
126. Schneiderka P. Laboratorní markery srdečních chorob. *Klin. Biochem. Metab.,* 14(35),2006,No.3,p.161-167
127. Gugliucci A, Hermo R, Monroy C, Numaguchi M, Kimura S. Ischemia-modified albumin levels in cord blood: a case-control study in uncomplicated and complicated deliveries. *Clin Chim Acta.* 2005 Dec;362(1-2):155-60.
128. Lipschutz SE, Simbre II VC, Hart S, Rifai N, Lipsitz SR, Reubens L, Sinkin RA. Frequency of Elevations in Markers of Cardiomyocyte Damage in Otherwise Healthy Newborns. *The American Journal of Cardiology.* 2008;6:761-766
129. Sorensen LC, Greisen G. Precision of measurement of cerebral tissue oxygenation index using near-infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Biomed Opt.* 2006;11(5):054005
130. Lemmers PM, Toet M, van Schelven LJ, et al. Cerebral oxygenation and cerebral oxygen extraction in the preterm infant: the impact of respiratory distress syndrome. *Exp Brain Res.* 2006;173(3):458-467
131. Kajino H, Goldberg S, Roman C, et al. Vasa vasorum hypoperfusion is responsible for medial hypoxia and anatomic remodeling in the newborn lamb ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2002;51:228-235
132. Waleh N, Seidner S, McMurin D, et al. The role of monocyto-derived cells and inflammation in baboon ductus arteriosus remodeling. *Pediatr Res.* 2005;57:254-262
133. Clyman RI, Waleh N, Black SM, et al. Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in fetal lambs. The role of gestation, oxygen tension and vasa vasorum. *Pediatr Res.* 1998;43:633-644

134. Gonzales A, Sosenko IR, Chandar J, et al. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr.* 1996;128:470-478
135. Zak R. Development and proliferative capacity of cardiac muscle cells. *Circ Res.* 1974;35 (Supp II):17-26
136. Simpson P. Stimulation of hypertrophy of cultured neonatal rat heart cells through an alpha 1-adrenergic receptor and induction of beating through an alpha 1- and beta 1-adrenergic receptor interaction. Evidence for independent regulation of growth and beating. *Circ Res.* 1985;56:884-894
137. Olivetti G, Anversa P, Loud AV. Morphometric study of early postnatal development in the left and right ventricular myocardium of the rat. Tissue composition, capillary growth, and sarcoplasmic alterations. *Circ Res.* 1980;46:503-512
138. Roca TP, Pigott JD, Clarkson CW, Crumb WJ. L-type calcium current in pediatric and adult human atrial myocytes: evidence for developmental changes in channel inactivation. *Pediatr Res.* 1996;40:462-468
139. Teitel DF, Sidi DD, Chin T, et al. Developmental changes in myocardial contractile reserve in the lamb. *Pediatr Res.* 1985;19:948-955
140. Gilbert RD. Effects of afterload and baroreceptors on cardiac function in fetal sheep. *J Dev Physiol.* 1982;4:299-309

6. Publikace autora

a. Publikace, které jsou podkladem dizertační práce:

1. **Širc J**, Dempsey EM, Miletin J
Diastolic ventricular function improves during the first 48-hours-of-life in infants weighting <1250 g
Acta Paediatr. 2015 Jan;104(1):e1-6. (IF 1,84)
2. Letshwiti JB, **Širc J**, O'Kelly R, Miletin J
Serial N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement as a predictor of significant patent ductus arteriosus in preterm infants beyond the first week of life
Eur J Pediatr. 2014 Nov;173(11):1491-6. (IF 1,98)
3. **Širc J**, Dempsey EM, Miletin J
Cerebral tissue oxygenation index, cardiac output and superior vena cava flow in infants with birth weight less than 1250 grams in the first 48 hours of life
Early Hum Dev. 2013 Jul;89(7):449-52. (IF 1,93)
4. **Širc J**, Straňák Z
Současné možnosti biochemické analýzy myokardiální dysfunkce u kriticky nemocných novorozenců
Neonatologické listy. 2009, roč. 15, č. 1, s. 3-6

b. Publikace související s tématem dizertační práce

1. **Jan Širc.** 67. Ultrazvukové vyšetření srdce. In: Jan Janota, Zbyněk Straňák et al. *Neonatologie.* 1. vyd., Mladá Fronta, Praha, 2013, str. 445-460. ISBN 978-80-204-2994-0