



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ  
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"Η συμβολή της Υπερηχοκαρδιογραφίας Αντίθεσης στη διάγνωση και παρακολούθηση καρδιαγγειακών παθήσεων"**

υπό

Ζελεβάρη Νικόλαου

Ειδικευόμενου καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών  
«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των  
αγγειακών παθήσεων»

Λάρισα, 2022

**Επιβλέπων:** Γρηγόριος Γιαμούζης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας,  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γρηγόριος Γιαμούζης, Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
- 3.

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: The contribution of Contrast Echocardiography to  
diagnosis and monitoring of cardiovascular diseases.

## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	2
Abstract.....	3
Κεφάλαιο 1 .....	4
Εισαγωγή .....	4
1.1 Υπερηχοκαρδιογραφία- Ιστορική αναδρομή .....	4
1.2 Σύγχρονες μέθοδοι υπερηχοκαρδιογραφίας.....	5
1.2.1 Δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία (Stress echo) .....	5
1.2.2 Υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης (Contrast echo) .....	6
1.2.3 Τρισδιάσταση υπερηχοκαρδιογραφία (Tridimensional echocardiography) .	6
1.3 Κλινικές εφαρμογές υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης.....	7
1.3.1 Αδιαφάνεια αριστερής κοιλίας (LVO) .....	7
1.3.2 Απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου σε περιπτώσεις στεφανιαίας νόσου.....	8
1.3.3 Απεικόνιση της αιμάτωσης.....	8
Κεφάλαιο 2 .....	10
Μεθοδολογία.....	10
2.1 Σκοπός.....	10
2.2 Στρατηγική αναζήτησης.....	10
2.3 Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού μελετών.....	11
Κεφάλαιο 3 .....	12
Αποτελέσματα.....	12
Κεφάλαιο 4 .....	21
Συζήτηση .....	21
4.1 Κλινικές εφαρμογές της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης MCE.....	21
4.2 Επίδραση της χρήσης σκιαγραφικού στη διαγνωστική αξία της υπερηχοκαρδιογραφίας.....	22
4.3 Επίδραση της χρήσης σκιαγραφικού στην ασφάλεια της υπερηχοκαρδιογραφίας .....	23
Βιβλιογραφικές Αναφορές:.....	25

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης συνιστά μία ευρέως διαδεδομένη απεικονιστική μέθοδο με υψηλή διαγνωστική και προγνωστική αξία αναφορικά με τις καρδιακές παθήσεις και ποικίλες κλινικές εφαρμογές στην καθημερινή καρδιολογική πρακτική

**Μεθοδολογία:** Πρόκειται για συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας των τελευταίων τριών (3) δεκαετιών αναφορικά με τις κλινικές εφαρμογές της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης και τη συμβολή της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης στη διάγνωση και παρακολούθηση των καρδιακών παθήσεων

**Αποτελέσματα:** Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν δεκαοχτώ (18) έρευνες που δημοσιεύτηκαν στην επιστημονική ηλεκτρονική βάση PubMed κατά το διάστημα 1990-2022. Μέσα από αυτές αναδείχθηκαν ποικίλες εφαρμογές της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης καθώς και άλλα ζητήματα που αφορούν στη συμβολή του σκιαγραφικού στη διαγνωστική αξία και την ασφάλεια της διαδικασίας εξέτασης καθώς και οι διαφορές μεταξύ υπερηχοκαρδιογραφίας με ή χωρίς χρήση σκιαγραφικού μέσου

**Συμπεράσματα:** Η υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης συνιστά μία ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο πρόγνωσης, διάγνωσης και παρακολούθησης καρδιακών παθήσεων, ενώ η χρήση σκιαγραφικών μέσων έχει συνδεθεί με ενίσχυση της διαγνωστικής αξίας και της ασφάλειας της μεθόδου.

Λέξεις- κλειδιά: υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης, σκιαγραφικά μέσα, διάγνωση, καρδιακές παθήσεις, στεφανιαία νόσος

## Abstract

**Introduction:** Contrast echocardiography constitutes a widespread imaging modality with high diagnostic and prognostic value regarding heart diseases and various clinical applications within everyday practice.

**Methodology:** The present paper constitutes a systematic review of the international literature of the last three (3) decades regarding the clinical applications of contrast echocardiography and the contribution of contrast echocardiography to the diagnosis and monitoring of heart diseases

**Results:** Eighteen (18) studies published in the scientific electronic database PubMed during the period 1990-2022 were included in this systematic review. Through these, various applications of contrast echocardiography emerged, as well as other issues concerning the contribution of contrast agents to the diagnostic value and safety of the examination process as well as the differences between echocardiography with or without the use of contrast medium

**Conclusions:** Contrast echocardiography is a safe and effective method of prognosis, diagnosis and monitoring of heart diseases, while the use of contrast agents has been linked to an enhancement of the diagnostic value and safety of the method.

Keywords: contrast ultrasound, contrast media, diagnosis, heart disease, coronary artery disease

# Κεφάλαιο 1

## Εισαγωγή

### 1.1 Υπερηχοκαρδιογραφία- Ιστορική αναδρομή

Η υπερηχοκαρδιογραφία ή ηχοκαρδιογραφία συνιστά μία μέθοδο απεικόνισης της καρδιάς σε πραγματικό χρόνο, η οποία φέρει θεμελιώδη σημασία για τη σύγχρονη καρδιολογία αφού θεωρείται ότι η εν λόγω εξέταση παρέχει ζωτικής σημασίας πληροφορίες για το σχηματισμό μίας πλήρους εικόνας του καρδιολογικού ασθενούς [1].

Η πρώτη εφαρμογή της εν λόγω απεικονιστικής μεθόδου έλαβε χώρα το 1953 από τους Edler & Hertz με τη χρήση ανακλώμενων υπερήχων στο σουηδικό πανεπιστήμιο του Lund. Το προϊόν των πρώτων υπερηχοκαρδιογραφημάτων ήταν μονοδιάστατο και δυσνόητο, ωστόσο, μέχρι το 1970 είχε γίνει δισδιάστατο, ενώ σημαντική υπήρξε και η ενίσχυση της ευκρίνειας της παραγόμενης εικόνας. Κατά την ίδια εποχή, έλαβε χώρα και η ανάπτυξη τεχνικών Doppler για την παρακολούθηση της ταχύτητας κίνησης του αίματος εντός της καρδιάς, παράγοντας που αξιολογείται και στα πλαίσια των σύγχρονων συστημάτων απεικόνισης [2- 4].

Η σύγχρονη υπερηχοκαρδιογραφία παράγει δισδιάστατες ή τρισδιάστατες εικόνες υψηλής ευκρίνειας και διαγνωστικής αξίας, οι οποίες παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την ανατομία και τη λειτουργία της καρδιάς του ασθενούς. Πιο αναλυτικά, οι πληροφορίες που λαμβάνονται μέσω της εν λόγω εξέτασης αφορούν, μεταξύ άλλων, στο μέγεθος των καρδιακών κοιλοτήτων (κοιλίες, κόλποι), το πάχος των τοιχωμάτων του μυοκαρδίου, τη συνολική συστολική δύναμη της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης), την ανατομική αρτιότητα και την ορθή λειτουργία των βαλβίδων της καρδιάς [4-6].

Η χρησιμότητα της μεθόδου και η υπεροχή της έναντι των παλαιότερων εναλλακτικών αιμοδυναμικών ελέγχων έγκειται στο γεγονός ότι αξιοποιεί απλούς μαθηματικούς και φυσικούς νόμους για να παράσχει αιμοδυναμικά δεδομένα υψηλής διαγνωστικής αξίας, συμπεριλαμβανομένων των πιέσεων στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας και στο

πνευμονικό αγγειακό δίκτυο, της βαρύτητας των παθήσεων των καρδιακών βαλβίδων και του μεγέθους των παθολογικών καρδιακών επικοινωνιών [5].

Επιπροσθέτως, πέραν της υψηλής διαγνωστικής αξίας της υπερηχοκαρδιογραφίας, η εν λόγω μέθοδος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και στην παρακολούθηση παθολογικών καρδιαγγειακών καταστάσεων καθώς και στη χάραξη της πλέον ενδεδειγμένης θεραπευτικής πρακτικής. Πιο αναλυτικά, η αξιολόγηση του κλάσματος εξώθησης αποτελεί σημαντικό εργαλείο κατηγοριοποίησης των ασθενών ανάλογα με το βαθμό κινδύνου που αντιμετωπίζουν με αποτέλεσμα να καθίσταται ευχερέστερη η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής οδού, όπως η φαρμακευτική αγωγή ή η εγχειρητική προσέγγιση [7, 8].

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η κομβική σημασία της υπερηχοκαρδιογραφίας στη σύγχρονη Καρδιολογία απορρέει και από το γεγονός ότι η εν λόγω μέθοδος αποτελεί ένα οικονομικό, προσιτό και εύχρηστο διαγνωστικό εργαλείο [9, 10].

## 1.2 Σύγχρονες μέθοδοι υπερηχοκαρδιογραφίας

### 1.2.1 Δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία (Stress echo)

Παρά το γεγονός ότι η συγκεκριμένη μέθοδος έχει αναπτυχθεί ήδη από τη δεκαετία του 1980, η ευρεία διάδοσή της έλαβε χώρα κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών ως συνέπεια της αλματώδους ανάπτυξης της σχετικής τεχνολογίας [11- 12]. Η εν λόγω μέθοδος υπερηχοκαρδιογραφίας συνίσταται στην διενέργεια της εξέτασης σε συνθήκες φόρτισης ή κόπωσης της καρδιάς προκειμένου να καθίσταται δυνατός ο εντοπισμός ισχαιμίας του μυοκαρδίου που προκαλείται από την ύπαρξη μείζονας στεφανιαίας νόσου [4].

Στα πλαίσια της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας, η κόπωση της καρδιάς είναι δυνατό να προκληθεί είτε μέσω σωματικής άσκησης, είτε με τη χορήγηση κατάλληλων φαρμακευτικών ουσιών, όπως η δοβουταμίνη ή διπυριδαμόλη, όταν η σωματική άσκηση δεν ενδείκνυται για τον εξεταζόμενο ασθενή [12].

Η διαγνωστική αξία της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας είναι εξαιρετικά υψηλή αφού, σε περιπτώσεις όπου αυτή διενεργείται από έμπειρους επαγγελματίες, η ακρίβεια

διάγνωσης ή αποκλεισμού στεφανιαίας νόσου προσεγγίζει το 90%. Επιπροσθέτως, πέραν της διάγνωσης στεφανιαίας νόσου, η εν λόγω εξέταση είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στην εκτίμηση του κινδύνου ενός ασθενούς σε προεγχειρητικό επίπεδο σχετικά με την εμφάνιση καρδιαγγειακής πάθησης καθώς και στον εντοπισμό της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου ή της συστολικής εφεδρείας [1, 8].

### **1.2.2 Υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης (Contrast echo)**

Στα πλαίσια αυτής της μεθόδου γίνεται έγχυση ενός παράγοντα αντίθεσης (σκιαγραφικό), ο οποίος αποτελεί ένα μείγμα ορού και σταθερών μικροφουσαλίδων αερίου (micro-bubbles) με ικανότητα διείσδυσης στα πνευμονικά τριχοειδικά αγγεία. Καθώς το προαναφερθέν μείγμα εγχύεται και διαχέεται μέσα στο αίμα του ασθενούς, προκαλεί εντονότερη ανάκλαση των εκπεμπόμενων υπερήχων και, κατά συνέπεια, τη βελτίωση της ποιότητας απεικόνισης των κοιλοτήτων της καρδιάς. Επιπροσθέτως, η εφαρμογή κατάλληλων παραμέτρων απεικόνισης καθιστούν δυνατό τον έλεγχο της διάχυσης του σκιαγραφικού παρέχοντας, έτσι, τη δυνατότητα ελέγχου της αιμάτωσης του μυοκαρδίου [13, 14].

Σημειώνεται ότι η εν λόγω μέθοδος μπορεί να συνδυαστεί άριστα με τη δυναμική υπερηχογραφία που αναλύθηκε παραπάνω παρέχοντας μία πλήρη εικόνα της αιματικής κυκλοφορίας στο μυοκάρδιο [15].

### **1.2.3 Τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία (Tridimensional echocardiography)**

Οι ραγδαίες τεχνολογικές εξελίξεις που έχουν συντελεστεί κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών στον τομέα της ιατρικής απεικόνισης έχουν καταστήσει δυνατή την ανάπτυξη τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας (3D echocardiography). Στα πλεονεκτήματα της συγκεκριμένης μεθόδου έναντι της δισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας περιλαμβάνονται η απεικόνιση του πραγματικού όγκου των καρδιακών κοιλοτήτων, η διευκόλυνση του υπολογισμού της συστολικής δύναμης, η βελτίωση της μελέτης των βαλβιδικών παθήσεων σε πραγματικό χρόνο από τους επαγγελματίες υγείας, η οποία επιτρέπει την ακριβή διάγνωση και χάραξη της κατάλληλης θεραπευτικής μεθόδου [9, 16-18].



### 1.3 Κλινικές εφαρμογές υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης

Η υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης αποτελεί ένα εξαιρετικά σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο στον τομέα της Καρδιολογίας, το οποίο έχει συνδεθεί με ποικίλα πλεονεκτήματα έναντι της υπερηχοκαρδιογραφίας χωρίς της χρήση κάποιου παράγοντα αντίθεσης, συμπεριλαμβανομένου του περιορισμού του χρόνου εξέτασης, της ενίσχυσης της ακρίβειας των διαγνώσεων, της εξάλειψης μη απαραίτητων εξετάσεων και του περιορισμού του κόστους των διαγνωστικών εξετάσεων [20]. Σήμερα, η υπερηχογραφία αντίθεσης βρίσκει ποικίλες εφαρμογές στην κλινική καρδιολογική πρακτική.

#### 1.3.1 Αδιαφάνεια αριστερής κοιλίας (LVO)

Η ανίχνευση των ενδοκαρδιακών ορίων θεωρείται απαραίτητη για τον υπολογισμό των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας και της περιφερειακής και τμηματικής κίνησής της. Ωστόσο, η μέτρηση του ορίου αυτού μέσω της παραδοσιακής υπερηχοκαρδιογραφίας είναι δυνατή σε περιορισμένο ποσοστό ασθενών λόγω της επίδρασης ποικίλων φυσικών παραγόντων [21].

Η σημασία του υπολογισμού των διαστάσεων και του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας είναι καίριος όσον αφορά στη λήψη μείζονων θεραπευτικών αποφάσεων, όπως η τοποθέτηση απινιδωτή ή βηματοδότη ή η επιλογή του κατάλληλου χρόνου για τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης στις καρδιακές βαλβίδες [22].

Ειδικότερα σε περιπτώσεις ασθενών που λαμβάνουν καρδιοτοξικές χημειοθεραπείες, ο υπολογισμός της LVO έχει συνδεθεί με περιορισμό του συνολικού κόστους θεραπείας [23, 24]. Επιπροσθέτως, ο υπολογισμός του παράγοντα LVO έχει διαπιστωθεί ότι ενισχύει τα αποτελέσματα της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας [25, 26] ενώ, παράλληλα, διευκολύνει τον εντοπισμό ενδοκοιλιακών μαζών ή θρόμβων και κοιλιακού ψευδοανευρύσματος και, συνεπώς, ενισχύει τη διαγνωστική ικανότητα σε περιπτώσεις υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, μη συμπαγούς μυοκαρδιοπάθειας και ιωσινοφιλικής μυοκαρδιοπάθειας [27, 28].

### **1.3.2 Απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου σε περιπτώσεις στεφανιαίας νόσου**

Η υπερηχοκαρδιογραφία με χρήση σκιαγραφικού μυοκαρδίου (Myocardial contrast echocardiography- MCE) συνίσταται στον εντοπισμό του σκιαγραφικού υλικού που βρίσκεται στη μικροκυκλοφορία του μυοκαρδίου.

Το συγκεκριμένο είδος υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης βρίσκει ποικίλες κλινικές εφαρμογές. Αρχικά, χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή πάθηση. Ιδιαίτερος όσον αφορά σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο, η εφαρμογή της μεθόδου MCE παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη βιωσιμότητα του μυοκαρδίου, είτε αμέσως μετά το έμφραγμα, είτε σε περιπτώσεις χρόνιας ισχαιμικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας [29, 30].

Επιπροσθέτως, χρησιμοποιείται για τη διάγνωση ή τον αποκλεισμό οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς που παρουσιάζουν ενδείξεις οξέως στεφανιαίου συνδρόμου [31]. Από την άλλη πλευρά, σε περιπτώσεις ατόμων με διαγνωσμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η εν λόγω μέθοδος παρέχει σημαντικά δεδομένα αναφορικά με το μέγεθος της ισχαιμικής περιοχής, την παρουσία και την ποσότητα της παράπλευρης ροής αίματος και αναφορικά με την επιτυχία της θεραπείας για επικαρδιακή επαναγγείωση [32].

Τέλος, η μέθοδος MCE έχει συσχετισθεί με υψηλή διαγνωστική αξία αναφορικά με τον εντοπισμό στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς χωρίς ενεργό οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή σε περιπτώσεις ατόμων που απευθύνονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών των νοσοκομείων με συμπτώματα αστάθειας αλλά χωρίς εμφανή σημάδια εξελισσόμενης νέκρωσης του μυοκαρδίου [22].

### **1.3.3 Απεικόνιση της αιμάτωσης**

Η απεικόνιση της αιμάτωσης σε διάφορα τμήματα της καρδιάς, όπως το μυοκάρδιο, αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για το διαχωρισμό θρόμβων και όγκων με αποτέλεσμα τη διευκόλυνση του εντοπισμού κακοηθών μαζών όπως το αγγειοσάρκωμα [33]. Επιπροσθέτως, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον εντοπισμό μυοκαρδιοπάθειας από στρες [34], ενώ συνιστά μία από τις λίγες διαθέσιμες μεθόδους επιβεβαίωσης της ύπαρξης μικροαγγειακής δυσλειτουργίας ως αιτία εμφάνισης συμπτωμάτων στηθάγχης

σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν στένωση επικαρδιακής αρτηρίας. Τέλος, η συμβολή της απεικόνισης της αιμάτωσης μέσω της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης στη διάγνωση και την παρακολούθηση της περιφερειακής αρτηριακής νόσου βρίσκεται υπό διερεύνηση [35].

## Κεφάλαιο 2

### Μεθοδολογία

#### 2.1 Σκοπός

Σκοπό της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης αποτελεί η διερεύνηση των κλινικών εφαρμογών της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης αναφορικά με την έγκαιρη διάγνωση και παρακολούθηση καρδιαγγειακών παθήσεων και η αξιολόγηση της χρησιμότητας και της ασφάλειας της εν λόγω διαγνωστικής μεθόδου.

Πιο αναλυτικά, τα επιμέρους ερευνητικά ερωτήματα που τίθενται στα πλαίσια της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι:

- Ποιες είναι οι σύγχρονες κλινικές εφαρμογές της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης;
- Ποια είναι η επίδραση της χρήσης παραγόντων αντίθεσης στην αποτελεσματικότητα της υπερηχοκαρδιογραφίας;
- Ποια είναι η επίδραση της χρήσης παραγόντων αντίθεσης στην ασφάλεια της υπερηχοκαρδιογραφίας

#### 2.2 Στρατηγική αναζήτησης

Στα πλαίσια της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης διενεργήθηκε αναζήτηση των πρόσφατων ερευνών της διεθνούς βιβλιογραφίας στην έγκυρη επιστημονική βάση δεδομένων PubMed, με τη χρήση κατάλληλων λέξεων- κλειδιών, οι οποίες περιλαμβάνουν τις εξής:

- Echocardiography
- Contrast agents
- Clinical applications
- Coronary diseases
- Echo stress test

## 2.3 Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού μελετών

Για την επιλογή των μελετών που εντάχθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση έγινε η εφαρμογή ορισμένων κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού, όπως φαίνεται στους παρακάτω πίνακες:

Πίνακας 1: Κριτήρια εισαγωγής μελετών στη συστηματική ανασκόπηση

<b>Κριτήρια εισαγωγής</b>
Γλώσσα δημοσίευσης: Ελληνικά, Αγγλικά
Έτος δημοσίευσης: 1990- 2022
Είδος μελέτης: κλινική δοκιμή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή
Θέμα: Υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης

Πίνακας 2: Κριτήρια αποκλεισμού μελετών από τη συστηματική ανασκόπηση

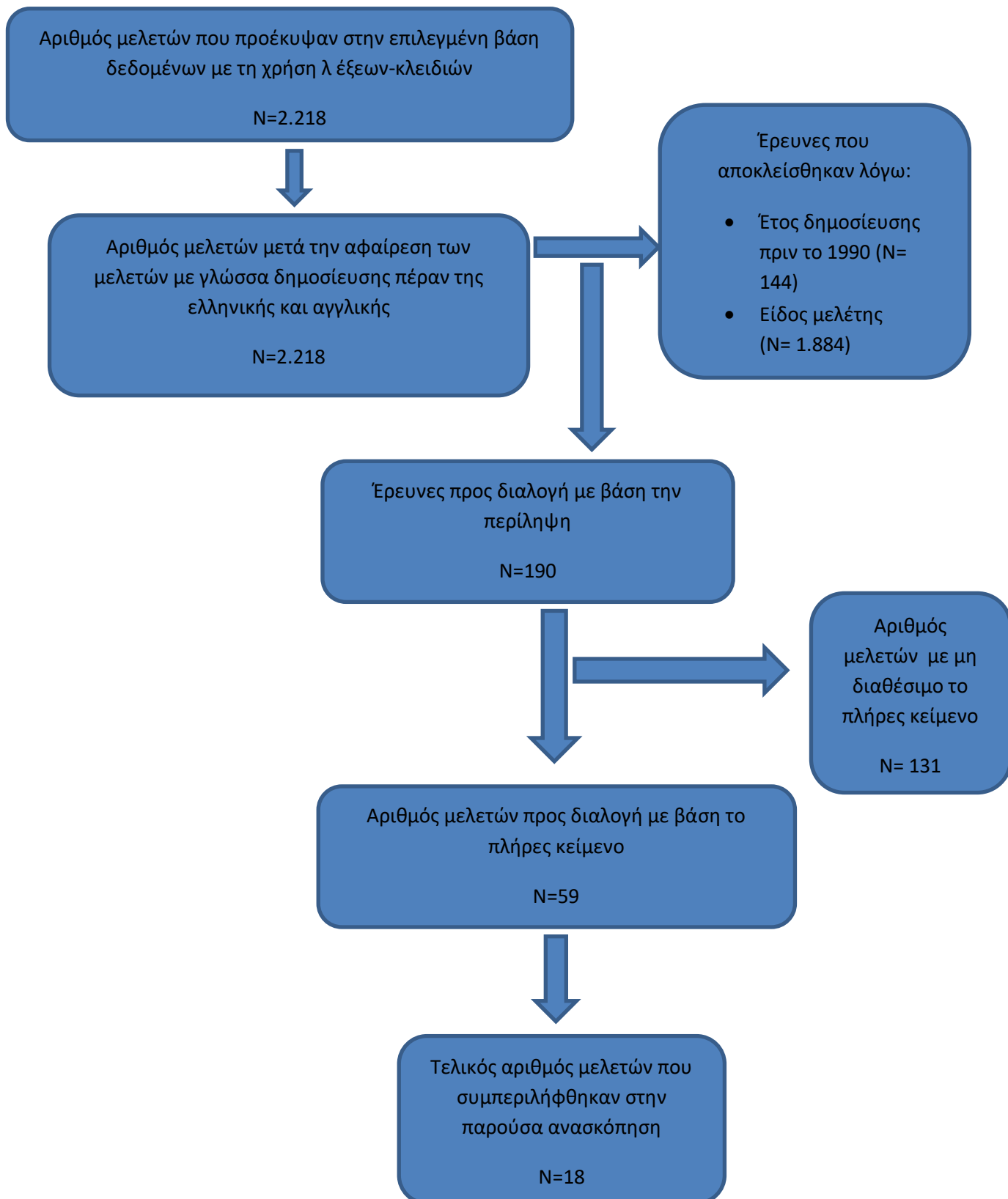
<b>Κριτήρια αποκλεισμού</b>
Γλώσσα δημοσίευσης: Πέραν της Ελληνικής και της Αγγλικής
Έτος δημοσίευσης: πριν το 1990
Είδος μελέτης: βιβλία, μετα- αναλύσεις, αναφορές, συστηματικές ανασκοπήσεις
Θέμα : Υπερηχοκαρδιογραφία χωρίς της χρήση σκιαγραφικού μέσου

## Κεφάλαιο 3

### Αποτελέσματα

Με στόχο την απάντηση των ερευνητικών ερωτημάτων που τέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας ανασκόπησης έγινε αναζήτηση πρόσφατης και έγκυρης βιβλιογραφίας σχετικά με το εξεταζόμενο θέμα σε μία από τις μεγαλύτερες και εγκυρότερες βάσεις δεδομένων με τη χρήση των λέξεων- κλειδιών που αναφέρθηκαν στην προηγούμενη ενότητα. Μέσω της αρχικής αναζήτησης στην επιλεγμένη βάση δεδομένων, προέκυψαν 2.218 μελέτες που ανταποκρίνονταν στους ερευνητικούς σκοπούς της παρούσας ανασκόπησης, ενώ ο τελικός αριθμός των ερευνών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση ανέρχεται σε δεκαοχτώ (18).

Στη συνέχεια παρατίθεται το διάγραμμα ροής, το οποίο αποτελεί μία γραφική απεικόνιση της διαδικασίας αναζήτησης και επιλογής των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση μέσω των διαδοχικών βημάτων που ακολουθήθηκαν έως την τελική επιλογή των ανασκοπούμενων μελετών.



Εικόνα 1: Διάγραμμα Ροής

Η υπερηχοκαρδιογραφία συνιστά μία εξαιρετικά πολύτιμη μέθοδο για τη διάγνωση και παρακολούθηση ποικίλων καρδιαγγειακών παθολογικών καταστάσεων αφού φέρει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι έτερων εναλλακτικών μεθόδων, ενώ η χρήση σκιαγραφικών μέσων αντίθεσης και η εξέλιξη των σχετικών λογισμικών δημιουργίας εικόνων έχουν ενισχύσει σημαντικά τη διαγνωστική της αξία και έχουν αυξήσει τις κλινικές εφαρμογές της μεθόδου. Στα πλαίσια της διεθνούς βιβλιογραφίας εντοπίζεται πλήθος ερευνών που εξετάζουν τις κλινικές εφαρμογές της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης, την ασφάλειά της και τη συμβολή της στην έγκαιρη διάγνωση καρδιαγγειακών παθήσεων. Στα πλαίσια της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης μελετήθηκαν 18 σχετικές έρευνες, τα βασικά στοιχεία των οποίων παρουσιάζονται στα πλαίσια της παρούσας ενότητας.

Η έρευνα των Grill et al. [36] είχε ως στόχο τον έλεγχο της υπόθεσης ότι η υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης μπορεί να χαρτογραφήσει την παράπλευρη κυκλοφορία του μυοκαρδίου, με τη χρήση ενός δείγματος 24 ασθενών, εκ των οποίων οι μισοί είχαν αγγειογραφικές ενδείξεις παράπλευσης στεφανιαίας ροής τόσο πριν όσο και μετά την αγγειοπλαστική της στεφανιαίας αρτηρίας. Τα αποτελέσματα της έρευνας επιβεβαίωσαν την ερευνητική υπόθεση και επεσήμαναν ότι η διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφίας αντίθεσης έχει την ικανότητα να επιβεβαιώσει μία άμεση μείωση της αιμάτωσης στην περιοχή σε περιπτώσεις όπου η παράπλευρη ροή καταργείται μέσω αγγειοπλαστικής.

Αντικείμενο της έρευνας που διεξήγαγαν οι Shapiro et al. [37] υπήρξε η διερεύνηση της μετάδοσης του σκιαγραφικού μέσου της υπερηχοκαρδιογραφίας και οι κυκλικές αλλαγές στην οπτική πυκνότητα της αριστερής κοιλίας στα πλαίσια της διαπνευμονικής υπερηχοκαρδιογραφίας ενώ το δείγμα της έρευνας αποτελούνταν από εννέα (9) ενήλικες που δήλωσαν εθελοντικά συμμετοχή. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν η διενέργεια διαπνευμονικής υπερηχοκαρδιογραφίας της αριστερής κοιλίας με χρήση σκιαγραφικού μέσου σχετίζεται με σχεδόν ολοκληρωτική εξαφάνιση του σκιαγραφικού κατά τη διάρκεια της συστολής, πιθανότατα λόγω της καταστροφής των μικροφυσαλίδων από την υψηλή συστολική πίεση στην αριστερή κοιλία, γεγονός που ενδεχομένως εξηγεί την περιορισμένη αποδοτικότητα της εν λόγω μεθόδου για την απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου.



Το 1998, οι Shaw et al. [38] διεξήγαγαν μία έρευνα με στόχο την αξιολόγηση του συνολικού κόστους της διενέργειας υπερηχοκαρδιογραφίας με ή χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού. Το δείγμα της έρευνας αποτελούνταν από 203 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε υπερηχοκαρδιογραφία με χρήση σκιαγραφικού και χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού. Σύμφωνα με τα ευρήματα της έρευνας, η διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερη διαγνωστική απόδοση και σημαντική μείωση στο συνολικό κόστος σε σχέση με τη συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία, ιδιαίτερος σε περιπτώσεις με μη διαγνωστικό αρχικό υπερηχοκαρδιογράφημα.

Αντικείμενο της έρευνας των Marwick et al [39] υπήρξε η αξιολόγηση της εφαρμοσιμότητας και της ακρίβειας της υπερηχοκαρδιογραφίας με χρήση σκιαγραφικού του μυοκαρδίου (MCE) στον εντοπισμό της παρουσίας και της έκτασης ανωμαλιών στην αιμάτωση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Παρά το γεγονός ότι το σκιαγραφικό του μυοκαρδίου αποτελεί μία ειδική ουσία, διαπιστώθηκε ότι χαρακτηρίζεται από περιορισμένη ευαισθησία όσον αφορά στον εντοπισμό μέτριων ή σοβαρών ελαττωμάτων αιμάτωσης και υποεκτιμά την έκταση των σφαλμάτων SPECT. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές συνήγαγαν ότι για την ενίσχυση της σκοπιμότητας ένταξης της συγκεκριμένης εξέτασης στην απαιτείται η χρήση περισσότερο εξελιγμένων μεθόδων για την ενσωμάτωση της εν λόγω τεχνικής στη συνήθη κλινική πρακτική.

Το 2001, οι Thompson et al. [40] διερεύνησαν την επίδραση της έγχυσης σκιαγραφικού όσον αναφορά στην ακρίβεια και τη δυνατότητα αναπαραγωγής της υπερηχογραφίας σε περιπτώσεις αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Η επίδραση της έγχυσης σκιαγραφικού στην ακρίβεια του υπερηχοκαρδιογραφήματος εξετάστηκε συγκριτικά με την υπολογιστική τομογραφία δέσμης ηλεκτρονίων (EBCT) σε δείγμα 26 ασθενών, ενώ η επίδραση στη δυνατότητα αναπαραγωγής της εξέτασης μέσα από την αξιολόγηση τριών παρατηρητών με διαφορετικά επίπεδα εκπαίδευσης σε δείγμα 32 ασθενών. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση σκιαγραφικού στα πλαίσια της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης είχε θετική επίδραση τόσο στην ακρίβεια των αποτελεσμάτων όσο και στη δυνατότητα αναπαραγωγής του υπερηχοκαρδιογραφήματος σε περιπτώσεις αξιολόγησης της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και, συνεπώς, θα πρέπει να προτιμάται έναντι της κλασικής υπερηχοκαρδιογραφίας.

Το 2008, οι Lefevre et al. [41] διεξήγαγαν μία έρευνα με στόχο να αποδείξουν ότι η διενέργεια δεύτερης αρμονική διαθωρακικής υπερηχοκαρδιογραφίας έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με τη διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφία όσον αφορά στην ανίχνευση του ανοιχτού ωοειδούς τρήματος (PFO). Το δείγμα της έρευνας αποτελούνταν από 121 ασθενείς που είχαν λάβει παραπεμπτικό για διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Τα ευρήματα της έρευνας έδειξαν ότι σε περιπτώσεις όπου η δεύτερη αρμονική διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία διενεργείται με χρήση σκιαγραφικού μέσου, η αποδοτικότητά της είναι συγκρίσιμη με την αντίστοιχη αποδοτικότητα της διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφίας όσον αφορά στην ανίχνευση του ανοιχτού ωοειδούς τρήματος. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι παρά το γεγονός ότι η σύνθεση του σκιαγραφικού μέσου δε βρέθηκε να επηρεάζει το ρυθμό ανίχνευσης, η ποιότητα της αντίθεσης στο δεξιό κόλπο είναι καλύτερη όταν χρησιμοποιείται το μίγμα δεξτρόζης, αέρα και αίματος και το μίγμα υδροξυαιθυλαμιδόνης παρά όταν χρησιμοποιείται δεξτρόζης και αέρα.

Την ίδια χρονιά, οι Plana et al. [42] διερεύνησαν την επίδραση της χρήσης σκιαγραφικού στα πλαίσια διενέργειας υπερηχοκαρδιογραφήματος ντοβουταμίνης (DSE) όσον αφορά στην ακρίβεια διάγνωσης στεφανιαίας νόσου. Το δείγμα της έρευνας αποτελούνταν από 101 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε δύο ελέγχους αντοχής με υπερηχοκαρδιογράφημα ντοβουταμίνης με και χωρίς σκιαγραφικό. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, η χρήση σκιαγραφικού μέσου στα της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας βελτίωσε την ενδοκαρδιακή οπτικοποίηση σε κατάσταση ηρεμίας ενώ σε συνθήκες στρες τα αποτελέσματα ήταν ακόμα πιο θετικά. Ως εκ τούτου, η χρήση σκιαγραφικού μέσου συσχετίστηκε με καλύτερη ακρίβεια στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου.

Το 2008, οι Main et al. [43] διεξήγαγαν μία αναδρομική έρευνα σχετικά με την επίδραση της χρήσης σκιαγραφικού μέσου υπερήχων στα πλαίσια της υπερηχοκαρδιογραφίας χρησιμοποιώντας τα δεδομένα 4.300.966 ασθενών που υποβλήθηκαν στη συγκεκριμένη εξέταση με ή χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού μέσου κατά το διάστημα μεταξύ 1<sup>ης</sup> Ιανουαρίου 2002 και 31<sup>ης</sup> Οκτωβρίου 2007. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης έδειξαν ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε υπερηχοκαρδιογραφία με χρήση σκιαγραφικού χαρακτηρίζονταν από μειωμένους δείκτες θνησιμότητας κατά 24%.

Το επόμενο έτος, οι van Gent et al. [44] διερεύνησαν τη διαγνωστική αξία της διαθωρακικής υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης ως μέθοδο προσυμπτωματικού ελέγχου για τον εντοπισμό πνευμονικών αρτηριοφλεβικών δυσπλασιών (PAVMs), μέσω της σύγκρισης των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από την εν λόγω εξέταση με τα αποτελέσματα της αξονικής τομογραφίας θώρακος υψηλής ανάλυσης (HRCT) που θεωρείται η βασική διαγνωστική μέθοδος για περιπτώσεις PAVM. Το δείγμα της έρευνας αποτελούνταν από 299 ασθενείς που συμμετείχαν εθελοντικά στην έρευνα. Μέσα από τα αποτελέσματα που προέκυψαν, οι ερευνητές διαπίστωσαν πως η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης συνιστά μία μέθοδο με υψηλή διαγνωστική αξία που μπορεί να αποτελέσει την αρχική διαδικασία στα πλαίσια διενέργειας προσυμπτωματικού ελέγχου για τον εντοπισμό πνευμονικών αρτηριοφλεβικών δυσπλασιών. Όσον αφορά το υψηλό ψευδώς θετικό ποσοστό αποτελεσμάτων της εν λόγω εξέτασης, θεωρείται ότι πιθανότατα αντιπροσωπεύει μικροσκοπικές πνευμονικές αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες.

Η μελέτη των Wei et al. [45] είχε ως αντικείμενο την ανάπτυξη μίας βαθμολογίας κινδύνου, η οποία θα ενσωματώνει τα δεδομένα από την κλινική αξιολόγηση, το ηλεκτροκαρδιογράφημα, και της υπερηχοκαρδιογραφίας με χρήση σκιαγραφικό μυοκαρδίου με στόχο την πρόβλεψη ανεπιθύμητων συμβάντων εντός των επόμενων 48 ωρών. Το δείγμα της έρευνας αποτελούνταν από 1166 ασθενείς που παρουσιάζονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με υποψία καρδιακού πόνου στο στήθος και μη διακριτό ηλεκτροκαρδιογράφημα. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η αναπτυσσόμενη κλίμακα συνιστά ένα χρήσιμο προγνωστικό μοντέλο που προβλέπει με ακρίβεια τα συμβάντα που εμφανίζονται εντός 48 ωρών σε ασθενείς και διευκολύνει τη φροντίδα των ατόμων που προσέρχονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με πόνο στο στήθος.

Το ίδιο έτος, οι Exuzides et al. [46] διερεύνησαν την ασφάλεια της χρήσης σκιαγραφικού μέσου υπερήχων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε υπερηχοκαρδιογραφία όντας σε κρίσιμη κατάσταση, αξιολογώντας τα δεδομένα του συνόλου των ενήλικων ασθενών που υποβλήθηκαν στη συγκεκριμένη εξέταση ενδονοσοκομειακά και είχαν διάγνωση για κρίσιμη ασθένεια. Η θνησιμότητά τους συγκρίθηκε με την αντίστοιχη θνησιμότητα ασθενών με αντίστοιχες διαγνώσεις που υποβλήθηκαν σε εξέταση υπερηχοκαρδιογραφίας χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού μέσου

υπερήχων. Τα αποτελέσματα της εξέτασης δε διαπίστωσαν κάποια σημαντικά διαφορά στους δείκτες θνησιμότητας μεταξύ των δύο ομάδων βαρέως πασχόντων.

Το 2013, οι Jung et al. [47] διεξήγαγαν μία έρευνα σχετικά με την επίδραση της χρήσης σκιαγραφικού αντίθεσης στη διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφία. Στόχος της έρευνάς τους υπήρξε η διερεύνηση του ερωτήματος εάν η διενέργεια της εξέτασης με χρήση σκιαγραφικού οδηγεί σε ενίσχυση της ερμηνευσιμότητας των αποτελεσμάτων αναφορικά με την ύπαρξη θρόμβων στον αριστερό κόλπο σε σύγκριση με την κλασική υπερηχοκαρδιογραφία καθώς και της επίδρασης στο ρυθμό εμφάνισης θρομβοεμβολικών συμβάντων μετά από ηλεκτρική καρδιοανάταξη (CV). Το δείγμα της έρευνας αποτελούνταν από 180 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, οι οποίοι παραπέμφθηκαν για ηλεκτρική καρδιοανάταξη. Μέσα από τα αποτελέσματα της έρευνας, οι ερευνητές διαπίστωσαν πως η χρήση σκιαγραφικού στην διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που πρόκειται να υποβληθούν σε ηλεκτρική καρδιοανάταξη, καθιστά τις παραγόμενες εικόνες περισσότερο ερμηνεύσιμες, διευκολύνει τον αποκλεισμό των κολπικών θρόμβων και περιορίζει το ποσοστό εμφάνισης των ανεπιθύμητων εμβολικών ενεργειών.

Το ίδιο έτος, οι Abdelmoneim et al. [48] διεξήγαγαν μία πολυεστιακή προοπτική δοκιμή με στόχο την αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης, της ασβεστοποίησης της στεφανιαίας αρτηρίας και των καρδιακών βιοδεικτών για την πρόβλεψη καρδιαγγειακών συμβάντων σε γυναίκες με πρώιμη εμμηνόπαυση μέσα σε διάστημα 2-5 ετών που εμφανίζουν συμπτώματα πόνου στο στήθος ή άλλους παράγοντες κινδύνου. Το δείγμα της έρευνας αποτελούνταν από 366 γυναίκες σε πρώιμη εμμηνόπαυση. Τα πρώτα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι ο ΔΜΣ, ο σκαχαρώδης διαβήτης, το οικογενειακό ιστορικό πρόωρης στεφανιαίας νόσου και το θετικό δυναμικό ηλεκτρονκαρδιογράφημα αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες θετικής δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας

Το 2013 οι Gurudevan et al., [49] λαμβάνοντας υπόψη τους ότι η χρήση κοκαΐνης συνιστά την πρωταρχική αιτία πρόκλησης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, ιδιαιτέρως σε νεαρούς ενήλικες, διερεύνησαν την ακρίβεια της υπόθεσης ότι η συγκεκριμένη ουσία προκαλεί αγγειοσυστολή στην ανθρώπινη στεφανιαία μικροκυκλοφορία μέσω της υπερηχοκαρδιογραφίας με χρήση σκιαγραφικού του μυοκαρδίου (MCE). Το δείγμα

της έρευνας αποτελούνταν από δέκα (10) νεαρούς υγιείς ενήλικες με μέση ηλικία τα 32 έτη, οι οποίοι είχαν κάνει χρήση κοκαΐνης. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι σε υγιείς νεαρούς ενήλικες που δεν κάνουν συστηματική χρήση κοκαΐνης, η λήψη μίας χαμηλής δόσης της ουσίας προκαλεί σημαντική μείωση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου καθώς και μείωση του όγκου του τριχοειδούς αίματος του μυοκαρδίου έναντι τις ταχύτητας της μικροαγγειακής ροής, γεγονός που υποδηλώνει μία ειδική δράση της κοκαΐνης αναφορικά με τη στένωση των τελικών αρτηριών τροφοδοσίας.

Το 2014, οι Main et al. [50] διεξήγαγαν μία έρευνα με στόχο να διερευνήσουν την ασφάλεια της χρήσης των σκιαγραφικών μέσων υπερήχων (Ultrasound Contrast Agent- UCA) σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που υποβάλλονται σε εξέταση υπερηχοκαρδιογραφίας. Η μέθοδος που επιλέχτηκε ήταν η αναδρομική μελέτη έκβασης ενώ τα δεδομένα αντλήθηκαν από την βάση δεδομένων Premier, Inc. με έδρα τη Βόρεια Καρολίνα των Η.Π.Α., ενώ το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε αποτελούνταν από 1.006.381 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε υπερηχοκαρδιογραφία με ή χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού υπερήχων. Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα προηγούμενων ερευνών, η μελέτη των Main et al. έδειξε πως η χρήση σκιαγραφικών μέσων υπερήχων στα πλαίσια της υπερηχοκαρδιογραφίας σε βαρέως πάσχοντες σχετίζεται με 28% μειωμένη θνησιμότητα, εντός ή εκτός νοσοκομείου, εντός 48 ωρών από τη διενέργεια της εξέτασης .

Το 2015, οι Nagel et al. [51] διεξήγαγαν μία προοπτική μελέτη προσυμπτωματικού ελέγχου με στόχο την ανάλυση της ευαισθησίας και της ειδικότητας της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας Doppler στην ανίχνευση της πνευμονικής υπέρτασης. Το δείγμα της έρευνας αποτελούνταν από 76 ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση ενώ τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η διεξαγωγή της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας Doppler αύξησε την ευαισθησία ανίχνευσης PH συγκριτικά με τη διεξαγωγή υπερηχοκαρδιογραφίας σε ηρεμία. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές συμπέραναν πως η υπερηχοκαρδιογραφία πρέπει να διενεργείται τόσο σε ηρεμία όσο και κατά τη διάρκεια άσκησης.

Η έρευνα των Yang et al. [52] είχε ως αντικείμενο τη διερεύνηση της χρησιμότητας της ποσοτικής υπερηχοκαρδιογραφίας με χρήση σκιαγραφικού μυοκαρδίου (MCE) για την αξιολόγηση της δυσλειτουργίας της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας (CMVD) και την προγνωστική της αξία αναφορικά με τη μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο (CAD).

Το δείγμα αποτελούνταν από 227 ασθενείς που παρουσίαζαν πόνο στο στήθος και διαγνωστική στεφανιογραφία χωρίς σημαντική στένωση στεφανιαίας αρτηρίας. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η εξεταζόμενη εξέταση συνιστά μία εφαρμόσιμη και αποτελεσματική μέθοδο για την αξιολόγηση των ανωμαλιών της μικροκυκλοφορίας στις ανθρώπινες στεφανιαίες αρτηρίες, ενώ, στην πράξη χρησιμοποιείται για την κλινική ανάλυση, την κατηγοριοποίηση του κινδύνου και τη θεραπεία της πρώιμης στεφανιαίας νόσου.

Σε μία πρόσφατη έρευνα των Roldan et al [53] διερευνήθηκε η εφαρμογή της υπερηχογραφίας αντίθεσης με σκιαγραφικό μυοκαρδίου (Myocardial Contrast Echocardiography- MCE) με στόχο την επίτευξη του ποσοτικού και χωρικού προσδιορισμού των ελλειμμάτων υπεραιμικής ροής αίματος του μυοκαρδίου σε περιπτώσεις υπετροφικής μυοκαρδιοπάθειας. Το δείγμα της έρευνας αποτελούνταν από 32 άτομα, εκ των οποίων οι 17 αποτελούσαν ασθενείς με διαφραγματική παραλλαγή της υπετροφικής μυοκαρδιοπάθειας, ενώ οι υπόλοιποι 15 ήταν υγιή άτομα που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου. Και οι δύο ομάδες υποβλήθηκαν σε Regadenosson stress test με χρήση σκιαγραφικού μέσου. Οι διαγνωστικές εικόνες που ελήφθησαν με τη χρήση σκιαγραφικού MCE έδειξαν ότι τα ελαττώματα αιμάτωσης στο αγγειοδιασταλτικό MCE αποτελούν κοινό γνώρισμα των περιπτώσεων υπετροφικής μυοκαρδιοπάθειας αλλά έχουν διαφορετική χωρική κατανομή στα υπετροφικά και μη υπετροφικά τμήματα, γεγονός το οποίο, ενδεχομένως, οφείλεται σε διαφορετικές συνεισφορές λειτουργικών και δομικών ανωμαλιών.

## Κεφάλαιο 4

### Συζήτηση

Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας συμπεριλήφθηκαν δεκαοχτώ (18) έρευνες της πρόσφατης διεθνούς βιβλιογραφίας που αφορούν στις κλινικές εφαρμογές της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης, την ασφάλεια της μεθόδου και τη συμβολή της στην έγκαιρη διάγνωση ποικίλων καρδιακών παθήσεων. Μέσα από τη μελέτη των ανασκοπούμενων ερευνών, προέκυψε πως η εν λόγω ιατρική πράξη βρίσκει ποικίλες εφαρμογές στη σύγχρονη καρδιολογία όσον αφορά στην πρόγνωση, τη διάγνωση και την παρακολούθηση καρδιαγγειακών παθήσεων καθώς και η συσχέτιση των παραγόντων αντίθεσης με αυξημένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μεθόδου.

#### 4.1 Κλινικές εφαρμογές της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης MCE

Αρχικά, πέντε (5) από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση αφορούσαν τις κλινικές εφαρμογές και την αποτελεσματικότητα της χρήσης σκιαγραφικού στον μυοκάρδιο στα πλαίσια της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης [39, 45, 49, 52, 53]. Μία εκ των ερευνών διαπίστωσε πως η συμβολή της χρήσης σκιαγραφικού στο μυοκάρδιο χαρακτηρίζεται από περιορισμένη διαγνωστική αξία όσον αφορά στον εντοπισμό μέτριων ή σοβαρών ελαττωμάτων αιμάτωσης του μυοκαρδίου [39].

Αντιθέτως, άλλες έρευνες διαπίστωσαν πως η έγχυση σκιαγραφικού στο μυοκάρδιο ενισχύει την κλινική χρησιμότητα της ηλεκτροκαρδιογραφίας. Πιο αναλυτικά, μία έρευνα διαπίστωσε πως η έγχυση σκιαγραφικού στο μυοκάρδιο ενισχύει την προγνωστική αξία της υπερηχοκαρδιογραφίας όσον αφορά στα συμβάντα που αναμένεται να εκδηλωθούν εντός 48 ωρών σε ασθενείς που προσέρχονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με οξύ πόνο στο στήθος [45]. Επιπροσθέτως, άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν πως η διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφίας αντίθεσης MCE συνιστά μία μέθοδο εύκολα εφαρμόσιμη και με υψηλή αποτελεσματικότητα όσον αφορά στην κλινική ανάλυση, την κατηγοριοποίηση του κινδύνου και την επιλογή της

κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής σε περιπτώσεις πρώιμης στεφανιαίας νόσου [52]. Παρομοίως, μία ακόμα από τις ανασκοπούμενες έρευνες διαπίστωσε πως η χρήση MCE στα πλαίσια της ηλεκτροκαρδιογραφίας έχει υψηλή κλινική χρησιμότητα σε περιπτώσεις υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας [53].

#### **4.2 Επίδραση της χρήσης σκιαγραφικού στη διαγνωστική αξία της υπερηχοκαρδιογραφίας**

Ένα ακόμα ζήτημα που αποτέλεσε αντικείμενο ορισμένων από τις έρευνες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση αφορά στη διερεύνηση της διαγνωστικής αξίας της ηλεκτροκαρδιογραφίας αντίθεσης [36, 38, 41, 44, 48, 51]. Αρχικά, διαπιστώθηκε πως η προαναφερθείσα εξέταση συμβάλει καθοριστικά στην επιβεβαίωση της άμεσης μείωσης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου λόγω της μείωσης της ροής ως αποτέλεσμα αγγειοπλαστικής [36]. Επιπλέον, άλλες έρευνες επιβεβαίωσαν την υψηλή διαγνωστική αξία ειδικών κατηγοριών υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης, όπως η δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης (48) σε περιπτώσεις καρδιακών παθήσεων σε γυναίκες με πρόωρη εμμηνόπαυση [48], η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης σε περιπτώσεις πνευμονικών αρτηριοφλεβικών δυσπλασιών [44] και η δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία Doppler σε περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης [51]. Επιπλέον, μία από τις ανασκοπούμενες έρευνες διαπίστωσε πως η διοισοφάγειος υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης χαρακτηρίζεται από αντίστοιχη διαγνωστική αξία με τη δεύτερη αρμονική διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης όσον αφορά στην ανίχνευση ανοιχτού ωοειδούς τρήματος (PFO) [41]. Τέλος, μέσα από την έρευνα των Shaw et al. [38] διαπίστωσε πως η έγχυση σκιαγραφικού στα πλαίσια της υπερηχοκαρδιογραφίας αυξάνει τη διαγνωστική αξία ενώ, παράλληλα, μειώνει το συνολικό κόστος.

Επιπροσθέτως, τρεις (3) ακόμα έρευνες διερεύνησαν επίδραση της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης στην ακρίβεια των αποτελεσμάτων [40, 42, 47]. Πιο αναλυτικά, δύο από τις ανασκοπούμενες έρευνες διαπίστωσαν πως η έγχυση σκιαγραφικού μέσου βελτιώνει την ακρίβεια των παραγόμενων διαγνωστικών εικόνων (40, 42), ενώ η άλλη διαπίστωσε πως η χρήση σκιαγραφικού συνδέεται με βελτιωμένη ερμηνευσιμότητα των αποτελεσμάτων της εξέτασης [47].



### 4.3 Επίδραση της χρήσης σκιαγραφικού στην ασφάλεια της υπερηχοκαρδιογραφίας

Όσον αφορά στην επίδραση της χρήσης σκιαγραφικού στα πλαίσια της υπερηχοκαρδιογραφίας στην ασφάλεια της εξέτασης, αποτέλεσε το αντικείμενο τριών (3) ερευνών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση [43, 46, 50]. Πιο αναλυτικά, όλες οι έρευνες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφίας με χρήση σκιαγραφικού μέσου συνιστά μία ασφαλή διαδικασία για τους ανθρώπους [43, 46, 50]. Επιπροσθέτως, δύο από τις έρευνες διαπίστωσαν ότι η χρήση σκιαγραφικού συνδέεται με μειωμένους δείκτες θνησιμότητας σε σύγκριση με την υπερηχοκαρδιογραφία χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού [43, 50], ενώ μία έρευνα δε διαπίστωσε κάποια επίδραση της έγχυσης σκιαγραφικού στην ασφάλεια της διαδικασίας [46].

Όπως προκύπτει από τη μελέτη των αποτελεσμάτων των ερευνών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, η υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης βρίσκει ποικίλες κλινικές εφαρμογές αφού χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό ή την πρόγνωση ποικίλων παθολογικών καρδιολογικών καταστάσεων, όπως η ύπαρξη ανωμαλιών στην αιμάτωση του μυοκαρδίου, η ύπαρξη θρόμβων στον αριστερό κόλπο, το ανοιχτό ωοειδές τρήμα (PFO), η στεφανιαία νόσος, οι πνευμονικές αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες, τα θρομβοεμβολικά συμβάντα, η πνευμονική υπέρταση, η δυσλειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας και η υπετροφική μυοκαρδίτιδα.

Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό ζήτημα που προκύπτει μέσα από την ανασκόπηση των επιλεγμένων ερευνών αφορά στη σύγκριση μεταξύ της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης με την υπερηχοκαρδιογραφία χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού. Πιο αναλυτικά, μέσα από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση διαπιστώθηκε πως, σε συμφωνία με παλαιότερα ευρήματα, η έγχυση σκιαγραφικού μέσου στα πλαίσια της υπερηχοκαρδιογραφίας, κατά κανόνα, ενισχύει τη διαγνωστική και προγνωστική αξία της εξέτασης.

Αντιθέτως, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα παλαιότερων ερευνών, οι έρευνες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση διαπίστωσαν πως η χρήση σκιαγραφικού μέσου συνδέεται είτε με τα ίδια επίπεδα ασφαλείας που χαρακτηρίζουν

την υπερηχοκαρδιογραφία χωρίς χρήση σκιαγραφικού, είτε με αυξημένα επίπεδα ασφαλείας και μειωμένους δείκτες ασφάλειας.

Ωστόσο, μέσα από τη διενέργεια της παρούσας ανασκόπησης διαπιστώθηκε πως υπάρχει ένα ερευνητικό κενό όσον αφορά στην σύγκριση της επίδρασης της χρήσης σκιαγραφικού μεταξύ των διαφόρων ειδών ηλεκτροκαρδιογραφίας που διεξάγονται στα πλαίσια της σύγχρονης καρδιολογίας καθώς και τη σύγκριση μεταξύ των διαφόρων ειδών σκιαγραφικών μέσων. Τέλος, ορισμένες από τις έρευνες βασίστηκαν σε ένα περιορισμένο δείγμα ή υπόκειντο σε άλλους περιορισμούς με αποτέλεσμα να απαιτείται η διενέργεια επιπλέον ερευνών για τη διασφάλιση της αξιοπιστίας των ευρημάτων τους.

Συμπερασματικά, η υπερηχοκαρδιογραφία συγκαταλέγεται ανάμεσα στις πλέον διαδεδομένες και προσιτές απεικονιστικές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται στα πλαίσια της σύγχρονης καρδιολογίας. Η χρήση σκιαγραφικών μέσων αντίθεσης, σε συνδυασμό με τη ραγδαία ανάπτυξη της τεχνολογίας στον τομέα της ιατρικής απεικόνισης έχουν ενισχύσει σημαντικά τόσο τη διαγνωστική αξία της μεθόδου όσο και τις εφαρμογές που αυτή βρίσκει στα πλαίσια της καθημερινής πρακτικής.

## Βιβλιογραφικές Αναφορές:

1. Eibel S, Mukherjee C, et al. Quantification of mitral valve regurgitation with color flow Doppler using baseline shift. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:267-74.
2. Ellis JE, Bender EM. Intraoperative transesophageal echocardiography in blunt thoracic trauma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;5:373-6.
3. Ender J, Gummert J, Fassel J, et al. Ligation or distortion of the right circumflex artery during minimal invasive mitral valve repair detected by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:408.e4-5
4. Ender J, Singh R, Nakahira J, et al. Echo didactic: visualization of the circumflex artery in the perioperative setting with transesophageal echocardiography. *Anesth Analg* 2012;115:22-6
5. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al. Diagnosis and management of aortic dissection. Recommendations of the task force on aortic dissection, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1642–81.
6. Flachskampf F, Decoodt P, Fraser A et al. Recommendations for performing transoesophageal echocardiography. *Eur J Echocardiography* 2005;91:541-547
7. Garcia-Orta R, Moreno E, Vidal M, et al. Three-dimensional versus two-dimensional transoesophageal echocardiography in mitral valve repair. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20: 4-12
8. George J, Varghese V, Dangas G, Feldman T. Percutaneous Mitral Valve Repair. Lessons from the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to Edge Repair Study) and Beyond. *JACC: Cardio Interv.* 2011; 7: 825-827

9. Helling TS, Duke P, Beggs CW, Crouse LJ. A prospective evaluation of 68 patients suffering blunt chest trauma for evidence of cardiac injury. *J Trauma* 1989;29:961-5
10. Hiatt JR, Yeatman LA Jr., Child JS. The value of echocardiography in blunt chest trauma. *J Trauma* 1988;28:914-22.
11. Denault AY, Couture P, McKenty S, Boudreault D, Plante F, Perron R, et al. Perioperative use of transesophageal echocardiography by  
82  
anesthesiologists: impact in noncardiac surgery and in the intensive care unit. *Can J Anaesth* 2002;49:287-93
12. Grewal KS, Malkowski MJ, Piracha AR, et al. Effect of general anesthesia on the severity of mitral regurgitation by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2000;85:199-203.
13. Eltzschig HK, Rosenberger P, Loffler M, Fox JA, Aranki SF, Shernan SK. Impact of intraoperative transesophageal echocardiography on surgical decisions in 12,566 patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2008;85:845-52.
14. Grewal KS, Malkowski MJ, Piracha AR, et al. Effect of general anesthesia on the severity of mitral regurgitation by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2000;85:199-203.
15. Gutiérrez-Chico JL, Zamorano-Gómez JL, Rodrigo-López JL, et al. Accuracy of real-time 3-dimensional echocardiography in the assessment of mitral prolapse. Is transesophageal echocardiography still mandatory? *Am Heart J* 2008;155:694-698.
16. Helling TS, Wilson J, Augustosky K. The utility of focused abdominal ultrasound in blunt abdominal trauma: a reappraisal. *Am J Surg* 2007;194: 728-32.

17. Hirata K, Pulerwitz T, Sciacca R, et al. Clinical utility of new real time three-dimensional transthoracic echocardiography in assessment of mitral valve prolapse. *Echocardiography* 2008;25:482-488.
18. Hofer CK, Zollinger A, Rak M, Matter-Ensner S, Klaghofer R, Pasch T, et al. Therapeutic impact of intra-operative transoesophageal echocardiography during noncardiac surgery. *Anaesthesia* 2004;59:3-9.
19. Karalis DG, VictorMF, Davis GA, McAllisterMP, Covalesky VA, Ross JJ Jr, et al. The role of echocardiography in blunt chest trauma: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Trauma* 1994;36:53-8
20. Pandian, NG. Clinical applications of contrast echocardiography. *Eur J Echocardiography* 2004; 5: S3-S10
21. Kaufmann BA, Wei K, Lindner JR. Contrast echocardiography. *Curr Probl Cardiol.* 2007;32:51–96.
22. Seol, SH, Lindner, JR. A Primer on the Methods and Applications for Contrast Echocardiography in Clinical Imaging. *J Cardiovasc Ultrasound* 2014;22:101-110
23. Kurt M, Shaikh KA, Peterson L, Kurrelmeyer KM, Shah G, Nagueh SF, Fromm R, Quinones MA, Zoghbi WA. Impact of contrast echocardiography on evaluation of ventricular function and clinical management in a large prospective cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:802–810.
24. Thanigaraj S, Nease RF, Jr, Schechtman KB, Wade RL, Loslo S, Pérez JE. Use of contrast for image enhancement during stress echocardiography is cost-effective and reduces additional diagnostic testing. *Am J Cardiol.* 2001;87:1430–1432.
25. Crouse LJ, Cheirif J, Hanly DE, Kisslo JA, Labovitz AJ, Raichlen JS, Schutz RW, Shah PM, Smith MD. Opacification and border delineation improvement in patients with suboptimal endocardial border definition in routine echocardiography: results of the Phase III Albutex Multicenter Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1494–1500.

26. Rainbird AJ, Mulvagh SL, Oh JK, McCully RB, Klarich KW, Shub C, Mahoney DW, Pellikka PA. Contrast dobutamine stress echocardiography: clinical practice assessment in 300 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14:378–385
27. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart.* 2004;90:645–649
28. Koo BK, Choi D, Ha JW, Kang SM, Chung N, Cho SY. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium: contrast echocardiographic findings and review of the literature. *Echocardiography.* 2002;19:153–156
29. Balcells E, Powers ER, Lepper W, Belcik T, Wei K, Ragosta M, Samady H, Lindner JR. Detection of myocardial viability by contrast echocardiography in acute infarction predicts recovery of resting function and contractile reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:827–833
30. Shimoni S, Frangogiannis NG, Aggeli CJ, Shan K, Quinones MA, Espada R, Letsou GV, Lawrie GM, Winters WL, Reardon MJ, Zoghbi WA. Microvascular structural correlates of myocardial contrast echocardiography in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the assessment of myocardial hibernation. *Circulation.* 2002;106:950–956.
31. Tong KL, Kaul S, Wang XQ, Rinkevich D, Kalvaitis S, Belcik T, Lepper W, Foster WA, Wei K. Myocardial contrast echocardiography versus Thrombolysis In Myocardial Infarction score in patients presenting to the emergency department with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:920–927.
32. Verma S, Fedak PW, Weisel RD, Butany J, Rao V, Maitland A, Li RK, Dhillon B, Yau TM. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002;105:2332–2336.
33. de Jong N, Hoff L, Skotland T, Bom N. Absorption and scatter of encapsulated gas filled microspheres: theoretical considerations and some measurements. *Ultrasonics.* 1992;30:95–103.

34. Abdelmoneim SS, Mankad SV, Bernier M, Dhoble A, Hagen ME, Ness SA, Chandrasekaran K, Pellikka PA, Oh JK, Mulvagh SL. Microvascular function in Takotsubo cardiomyopathy with contrast echocardiography: prospective evaluation and review of literature. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:1249–1255
35. Lindner JR, Womack L, Barrett EJ, Weltman J, Price W, Harthun NL, Kaul S, Patrie JT. Limb stress-rest perfusion imaging with contrast ultrasound for the assessment of peripheral arterial disease severity. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1:343–350.
36. Grill HP., Brinker JA., Taube JC., Walford GD., Midei MG., Flaherty JT., Weiss JL. Contrast echocardiographic mapping of collateralized myocardium in humans before and after coronary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology,* 1990;16(7):1594-1600.
37. Shapiro JR., Reisner SA., Lichtenberg GS., Meltzner RS. Intravenous contrast echocardiography with use of sonicated albumin in humans: systolic disappearance of left ventricular contrast after transpulmonary transmission. *Journal of the American Journal of Cardiology,* 1990;16:1603-1607.
38. Shaw LJ, Gillam L, Feinstein S., Dent J, Plotnick G. Use of an intravenous contrast agent (Optison) to enhance echocardiography: efficacy and cost implications. Optison Multicenter Study Group. *The American Journal of Managed Care,* 1994;4: 169-176.
39. Marwick TH, Brunken R, Meland N, Brochet E, Baer FM, Binder T, Flachcampf F, Kamp O, Nienaber C, Nihoyannopoulos P, Pierard L, van den Wouw P, Lindwall K. Accuracy and feasibility of contrast echocardiography for detection of perfusion defects in routine practice: comparison with wall motion and technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography. The Nycomed NC100100 Investigators. *Journal of the American College of Echocardiology,* 1998; 32: 1260-1269.
40. Thompson HL, Basmadjian AJ, Rainbird AJ, Razavi M, Avierinos JF, Pellikka PA, Bailey KR, Breen JF, Enriquez- Sarano M. Contrast echocardiography improves the accuracy and reproducibility of left ventricular remodeling measurements: a prospective, randomly assigned, blinded study. *Journal of the American College of Cardiology,* 2001; 38: 867-875.

41. Lefevre J, Lafitte S, Reant P, Perron J-M, Roudaut R. Optimization of patent foramen ovale detection by contrast transthoracic echocardiography using second harmonic imaging. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 2008;101:213-219.
42. Plana JC, Mikati IA, Dokainish H, Lakkis N, Abukhalil J, Davis R, Hetzell BC, Zoghbi WA. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiography in coronary artery disease The OPTIMIZE Trial. *JACC Cardiovascular Imaging*, 2008;1:145-152.
43. Main ML, Ryan AC, Davis TE, Albano MP, Kusnetzky LL, Hibbert M. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent (multicenter registry results in 4,300,966 consecutive patients). *The American Journal of Cardiology*, 2008;102:1742-1746.
44. Van Gent MWF, Post MC, Luermans JGLM, Snijder RJ, Westermann CJJ, Plokker HWM, Overtoom TT, Mager TT. Screening for pulmonary arteriovenous malformations using transthoracic contrast echocardiography: a prospective study. *The European Respiratory Journal*, 2009;33:85-91.
45. Wei K, Peters D, Belcik D, Kalvaitis S, Womak L, Rinkewich D, Tong K-L, Horton K, Kaul S. A predictive instrument using contrast echocardiography in patients presenting to the emergency department with chest pain and without ST-segment elevation. *Journal of the American Society of Echocardiology*, 2010; 23:636-642.
46. Exuzides A, Main ML, Colby C, Grayburn PA, Feinstein SB, Golman GH. A retrospective comparison of mortality in critically ill hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent. *JACC Cardiovascular Imaging*, 2010;3:578-585.
47. Jung PH, Mueller M, Schuhmann C, Eickhoff M, Schneider P, Seemueller G, Dutton R, Rieber J, Kaab S, Sohn H-Y. Contrast enhanced transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation referred to electrical cardioversion improves atrial thrombus detection and may reduce associated thromboembolic events. *Cardiovascular Ultrasound*, 2013;11:1.



48. Abdelmoneim SS, Bernier M, Hagen ME, Eifert-Rain S, Bott-Kitslaar D, et al. A Multicenter, Prospective Study to Evaluate the Use of Contrast Stress Echocardiography in Early Menopausal Women at Risk for Coronary Artery Disease: Trial Design and Baseline Findings. *J Womens Health*, 2013;22:173-183
49. Gurudevan SV, Nelson MD, Rader F, Tang X, Lewis J, Johannes J, Belcik JT, Elashoff RM, Lindner JR, Victor RG. Cocaine-induced vasoconstriction in the human coronary microcirculation: new evidence from myocardial contrast echocardiography. *Circulation*, 2013;28:596-604.
50. Main ML, Hibbert MG, Ryan A, Lowe TJ, Miller P, Bhat G. Acute mortality in critically ill patients undergoing echocardiography with or without an ultrasound contrast agent. *JACC Cardiovascular Imaging*, 2014;7:40-48.
51. Nagel C, Henn P, Ehlken N, D' Adrea E, Blank N, Bossone E, Bottger A, Fiehn C, Fischer C, Lorenz H-M, Stockl F, Grunig E, Egenlauf B. Stress Doppler echocardiography for early detection of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Research & Therapy*, 2015;17:165.
52. Yang N, Su Y-F, Li W-W, Wang S-S, Zhao C-Q, Wang B-Y, Liu H, Guo M, Han W. Microcirculation function assessed by adenosine triphosphate stress myocardial contrast echocardiography and prognosis in patients with nonobstructive coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)*, 2019;98:e15990
53. Roldan P, Ravi S, Hodovan J, Belcik JT, Heitner SB, Masri A, Lidner JR. Myocardial contrast echocardiography assessment of perfusion abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovascular Ultrasound*, 2022;20:0 23.