



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 ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΩΝ ΜΕΣΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ"

υπό

Τζιάτζιου Γεώργιου

Ειδικού Καρδιολόγου

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

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων:

Γιαμούζης Γρηγόριος , Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γρηγόριος Γιαμούζης, Επ. Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Αντώνιος Ζιάκας, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
3. Γεώργιος Κούβελος, Επ. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής-Ενδοαγγειακής
Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: The use of contrast
agents in Echocardiography

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Γιαννούκα ως διευθυντή του παρόντος μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών το οποίο μας προσέφερε τη δυνατότητα να κατανοήσουμε εις βάθος τη σημασία της τεχνικής των υπερήχων στη διάγνωση της αγγειακής νόσου, έτσι ώστε όντας ο ίδιος καρδιολόγος να αποκτήσω μία στέρεα συνολική θεώρηση της υπερηχογραφικής απεικόνισης της καρδιαγγειακής νόσου. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συμμετέχοντες καθηγητές οι οποίοι μας μεταλαμπάδευσαν με επαγγελματισμό τις γνώσεις τους και ιδίως τον κ. Γιαμούζη ως επιβλέπων για την καθοδήγηση και συνεισφορά του στην ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Τζιάτζιος Γεώργιος

“Εμπειρία μεν ποιεί τον αιώνα ημών πορεύεσθαι κατά τέχνην, απειρία δε κατά τύχην”

Πλάτων, 427-347 π.Χ

Περίληψη

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί αλματώδης εξέλιξη στον τομέα της μη επεμβατικής καρδιαγγειακής απεικόνισης και η χρήση των σκιαγραφικών μέσων στην υπερηχοκαρδιογραφία αποτελεί πλέον μια καθιερωμένη τεχνική. Η χρήση των σκιαγραφικών μέσων στην υπερηχοκαρδιογραφία παρουσιάζει ευρύ φάσμα κλινικών εφαρμογών με δύο βασικούς πυλώνες, αφενός την ευχερέστερη αποσαφήνιση του ενδοκαρδίου (αξιολόγηση του κλάσματος εξώθησης και όγκου της αριστερής κοιλίας καθώς και της συνολικής και τμηματικής συστολικής λειτουργίας σε ηρεμία και σε κόπωση, αξιολόγηση καρδιακών δομών κ.α.), και αφετέρου την εκτίμηση της μυοκαρδιακής άρδευσης. Παράλληλα το φάσμα των κλινικών εφαρμογών συνεχώς διευρύνεται. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι, μέσω της αναζήτησης διεθνούς βιβλιογραφίας, η ανάδειξη του ρόλου των ενδοφλεβίως χορηγούμενων σκιαστικών μέσων στην κλινική υπερηχοκαρδιογραφία.

Αρχικά, θα παρουσιαστούν τα βασικά χαρακτηριστικά, οι ιδιότητες των υλικών των σκιαγραφικών μέσων, θα παρατεθούν τα διαθέσιμα χρησιμοποιούμενα σκιαγραφικά μέσα, θα περιγραφεί ο τρόπος χορήγησης τους και θα αναλυθεί ο μηχανισμός της υπερηχογραφική ανίχνευσή τους. Εν συνεχεία θα αναδειχθεί το πλήρες εύρος των κλινικών εφαρμογών τους με έκθεση των συγκριτικών πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων έναντι άλλων απεικονιστικών μεθόδων, ξεκινώντας από τις καθιερωμένες και σαφώς τεκμηριωμένες κλινικές ενδείξεις και καταλήγοντας στις νεότερες, υπό έρευνα κλινικές εφαρμογές. Η εργασία θα ολοκληρωθεί με την ανάλυση της ασφάλειας των σκιαγραφικών μέσων και των περιορισμών που προκύπτουν στην κλινική πράξη.

Λέξεις-Κλειδιά: Σκιαγραφικά μέσα, υπερηχοκαρδιογραφία, φυσικές ιδιότητες σκιαγραφικών μέσων, μικροφουσαλλίδες, ανεπιθύμητες ενέργειες σκιαγραφικών μέσων, ενδείξεις σκιαγραφικών μέσων, σύγκριση καρδιαγγειακών απεικονιστικών μεθόδων, υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης, δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία, απεικόνιση μυοκαρδιακής άρδευσης, νεότερες εφαρμογές σκιαγραφικών μέσων, ασφάλεια σκιαγραφικών μέσων, αποσαφήνιση ενδοκαρδιακού ορίου, μυοκαρδιακή βιωσιμότητα, χειμάζον μυοκάρδιο.

Abstract

In recent decades, there has been a rapid development in the field of non-invasive cardiovascular imaging and the use of contrast agents in echocardiography is regarded as an established technique nowadays. The use of contrast agents in echocardiography includes a wide range of clinical applications with two main pillars, on the one hand, the easier endocardial border delineation (precise evaluation of the ejection fraction and volume of the left ventricle, improved recognition of total and regional ventricular wall motion both at rest and during stress, superior cardiac structure assessment etc.), and on the other hand the assessment of myocardial perfusion in real-time. It is undeniable that the range of approved clinical applications is constantly expanding. The aim of this study is to highlight the role of intravenously administered contrast agents in clinical echocardiography, through the search in international literature.

Initially, the basic characteristics and the properties of the materials composing the contrast agents will be presented, all the commercially available contrast agents will be listed, their administration method will be described and the mechanism of contrast specific ultrasound imaging techniques will be analyzed. The full range of their clinical applications will then be presented, stating the comparative advantages and disadvantages over other imaging methods, starting with the established and clearly documented clinical indications and ending with the newer, investigational clinical applications. The study will be completed with the analysis of the safety of contrast agents and the description of the limitations that arise in clinical practice.

Key words: Contrast agents, echocardiography, physical properties of contrast agents, microbubbles, adverse effects of contrast agents, indications contrast agents, comparison of cardiovascular imaging methods, contrast echocardiography, stress echocardiography, imaging of myocardial perfusion, contrast ventricular opacification, contrast endocardial border delineation, cutting-edge applications of contrast agents, safety of contrast agents, myocardial viability, hibernating myocardium.

Πίνακας Περιεχομένων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ **σελ. 8**

- 1.1 Ιστορική αναδρομήσελ. 8
- 1.2 Ιδιότητες σύγχρονων σκιαγραφικών μέσων.....σελ. 9
- 1.3 Εξελικτική ταξινόμηση σκιαγραφικών μέσων.....σελ. 10
- 1.4 Κλινική ταξινόμηση σκιαγραφικών μέσων.....σελ. 11
- 1.5 Υπερηχογραφικές τεχνικές εστιασμένες στη χρήση σκιαγραφικών μέσων.....σελ. 13
- 1.6 Τρόπος χορήγησης σκιαγραφικών μέσων.....σελ. 16

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ **σελ. 19**

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ **σελ.23**

- 3.1 Κλινικές εφαρμογές των σκιαγραφικών μέσων στην υπερηχοκαρδιογραφία.....σελ. 23
 - 3.1.1 Αποσαφήνιση του ενδοκαρδιακού ορίου σε μελέτη ηρεμίας....σελ. 23
 - 3.1.2 Εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης και του όγκου της αριστερής κοιλίας.....σελ. 28
 - 3.1.3 Κατά τη διενέργεια δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας.....σελ. 35
 - 3.1.4 Αξιολόγηση της καρδιακής δομής.....σελ. 42
 - 3.1.5 Αξιολόγηση της μυοκαρδιακής άρδευσης.....σελ. 52
 - 3.1.5.1 Εισαγωγή.....σελ. 52
 - 3.1.5.2 Διάγνωση και πρόγνωση στεφανιαίας νόσου.....σελ. 53
 - 3.1.5.2.1 Κατά τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία.....σελ. 54
 - 3.1.5.2.2 Διάγνωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου.....σελ. 61
 - 3.1.5.2.3 Πρόγνωση αξία μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.....σελ. 63

3.1.5.3	Αξιολόγηση μυοκαρδιακής βιωσιμότητας.....σελ.	67
3.1.5.4	Διαφορική διάγνωση καρδιακών μαζών.....σελ.	71
3.1.5.5	Προγραμματισμός κατάλυσης μεσοκοιλιακού διαφράγματος με αλκοόλη.....σελ.	74
3.1.6	Εκτίμηση του ωτίου του αριστερού κόλπου.....σελ.	74
3.1.7	Ενίσχυση των σημάτων Doppler.....σελ.	77
3.2	Νεότερες και ερευνητικές εφαρμογές των σκιαγραφικών μέσων.....σελ.	79
3.3	Ασφάλεια χρήσης των σκιαγραφικών μέσων στην κλινική πράξη.....σελ.	84
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ		σελ. 89
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ		σελ. 96
5.1	Τεχνικές χρήσης των σκιαγραφικών μέσων στην κλινική πράξη.....σελ.	96
5.2	Ενδείξεις σκιαγραφικών μέσων στην κλινική πράξη.....σελ.	97
5.3	Προβληματισμοί-περιορισμοί της χρήσης των σκιαγραφικών μέσων.σελ.	98
5.4	Επίλογος.....σελ.	99
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		σελ.100

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εισαγωγή

1.1 Ιστορική αναδρομή

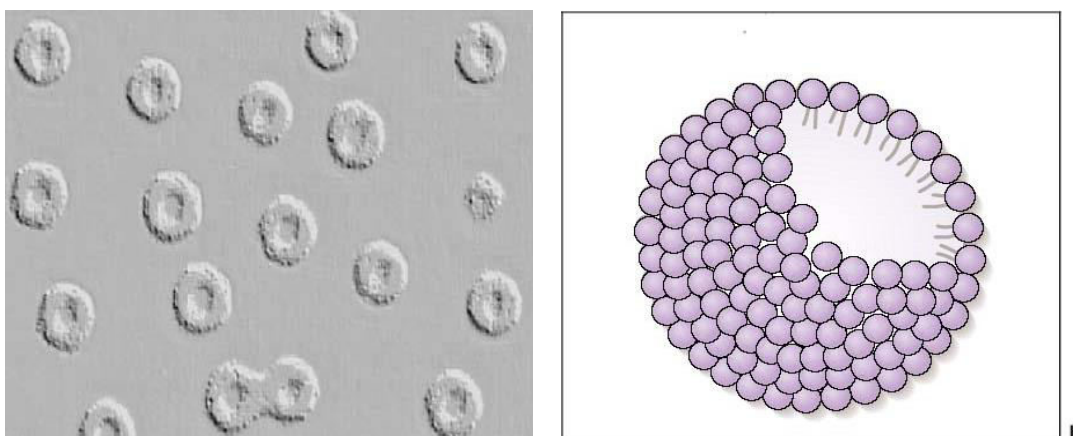
Το σκεπτικό της χρήσης σκιαγραφικών ουσιών περιγράφηκε για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του 1960 από τους Gramiak και Shah[1] και στη συνέχεια η χορήγηση αναδευμένου φυσιολογικού ορού υπό πίεση έλαβε περιορισμένη εφαρμογή στην αναζήτηση ενδοκαρδιακών ή ενδοπνευμονικών επικοινωνιών. Μάλιστα, παρατηρήθηκε ότι η ανάμειξη του φυσιολογικού ορού με μικρή ποσότητα αίματος του ασθενούς συνέβαλε σε λίγο πιο αυξημένη διάρκεια της σκιαγραφικής επίδρασης. Παρόλα αυτά, οι περιορισμοί[2] τις δεκαετίες 1970-1990 κυρίως αφορούσαν την πολύ μικρή διάρκεια και αντοχή, το μη σταθερό μέγεθος των μικροφουσαλλίδων καθώς και την αδυναμία της διέλευσης των μέσων από την πνευμονική κυκλοφορία μετά από ενδοφλέβια έγχυση. Το 1991, το πρώτο εμπορικά διαθέσιμο (Echovist) σκιαγραφικό μέσο παρουσιάστηκε στην Ευρώπη, αλλά και πάλι παρέμενε μόνο εντός της φλεβικής κυκλοφορίας και των δεξιών κοιλοτήτων καθώς δε διερχόταν ευχερώς από το πνευμονικό αγγειακό δένδρο. Λίγα χρόνια αργότερα, η εξέλιξη της τεχνολογίας επέτρεψε τη δημιουργία του πρώτου σταθερού σκιαγραφικού μέσου με ικανότητα διέλευσης από την πνευμονική κυκλοφορία, το Albunex, αποτελούμενο από πυρήνα αέρα περιβαλλόμενο από πρωτεϊνικό κέλυφος αλβουμίνης[3]. Αν και το Albunex ήταν σταθερότερο σε σχέση με τα προηγούμενα χωρίς κέλυφος σκιαγραφικά μέσα, και πάλι δεν ήταν δυνατή η παρατεταμένη διάρκεια του έως ότου αναπτύχθηκαν τα νεότερα σκιαγραφικά μέσα τα οποία περιέχουν αέρια υψηλού οριακού βάρους. Στη συνέχεια, υπήρξε συνεχής βελτίωση και ανάπτυξη σκιαγραφικών μέσων βασιζόμενων σε μικροφουσαλλίδες που διέρχονται ευχερώς της πνευμονικής κυκλοφορίας. Τις τελευταίες 3 δεκαετίες η εξέλιξη στον τομέα της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης ήταν ραγδαία με την ανάπτυξη 2^{ης} και 3^{ης} γενιάς (ερευνητικό στάδιο) σκιαγραφικών μέσων, τη δημιουργία ειδικών υπερηχογραφικών τεχνικών στην ανίχνευση των μικροφουσαλλίδων, την καθιέρωση πρωτοκόλλων και αλγορίθμων ποσοτικοποίησης της μυοκαρδιακής άρδευσης και τη διεύρυνση του φάσματος κλινικών εφαρμογών τους με την παράλληλη επιβεβαίωση[4] της ασφαλούς χρήσης τους μέσω μεγάλου πληθυσμού μελετών.

1.2 Ιδιότητες σύγχρονων σκιαγραφικών μέσων

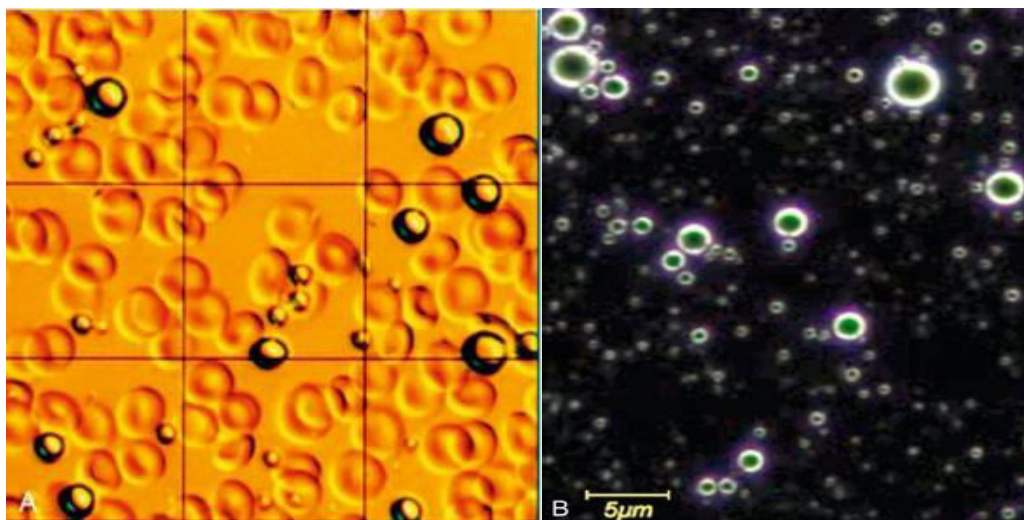
Ο θεμέλιος λίθος της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης (contrast echocardiography) έγκειται στη χρήση κατάλληλων ενδαγγειακώς χορηγούμενων σκιαγραφικών μέσων ή αλλιώς ονομαζόμενων ηχοαντιθετικών παραγόντων. Τα σύγχρονα σκιαγραφικά μέσα τα οποία έχουν λάβει έγκριση για διαγνωστικούς σκοπούς στον άνθρωπο, αποτελούνται από διαλύματα μικροφουσαλλίδων αδρανούς αερίου υψηλού μοριακού βάρους, εγκυστωμένων σε ελαστικό και βιοσυμβατό περίβλημα (φωσφολιπίδιο, γαλακτόζη, αλβουμίνη, πολυμερή). Το περίβλημα είναι σημαντικό γιατί συντελεί στον καθορισμό του μεγέθους, αυξάνει την απαιτούμενη σταθερότητα των μικροφουσαλλίδων, εμποδίζει τη διάχυση του αερίου στο αίμα και προσδίδει ελαστικότητα μέσω της οποίας επιτυγχάνεται εκτός από την αντοχή και η ταλάντωση των μικροφουσαλλίδων. Τα βασικά χαρακτηριστικά που συνιστούν ένα εγκεκριμένο ιδανικό σκιαγραφικό μέσο είναι τα ακόλουθα [2]:

- Υψηλή ηχογένεια, με ισχυρή ακουστική αλληλεπίδραση.
- Ικανότητα κατανομής εντός της κοιλότητας ή εντός του μυοκαρδίου, ενδεικτικής της τοπικά εντοπιζόμενης αιματικής ροής.
- Άριστο προφίλ ασφάλειας, ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Αντοχή και ικανοποιητική σταθερότητα κατά τη διάρκεια της απεικονιστικής εξέτασης.
- Μέγεθος μικροφουσαλλίδων με διάμετρο (<math><8\ \mu\text{m}</math>), μικρότερη συγκριτικά με τα ερυθρά αιμοσφαίρια, έτσι ώστε να επιτρέπεται η διέλευση από το πνευμονικό αγγειακό δένδρο και τα μικρότερα τριχοειδή του ανθρώπινου σώματος.
- Ικανότητα ενδαγγειακής χορήγησης είτε εφάπαξ (bolus) είτε με συνεχή βραδεία έγχυση.
- Παραμονή στην ενδαγγειακή κυκλοφορία αποκλειστικά και συμπεριφορά ροής όπως τα ερυθροκύτταρα.

Μετά την καταστροφή των μικροφουσαλλίδων, το αέριο δεν μεταβολίζεται και αποβάλλεται από τους πνεύμονες ενώ το κέλυφος καταστρέφεται από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα ή στην περίπτωση του Definity που είναι λιπιδικό, ακολουθεί τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων[5].



Εικόνα 1. Σύνθεση μικροφουσαλλίδας σκιαγραφικού μέσου. **(a)** Εικόνα μικροσκοπίου και **(b)** σχηματική αναπαράσταση μικροφουσαλλίδων SonoVue. Ένα εύκαμπτο εξωτερικό περίβλημα από φωσφολιπίδια περικλείει τον εγκυστωμένο πυρήνα αερίου SF₆. Τα φωσφολιπίδια σχηματίζουν μια στιβάδα, με τη λιπιδική πλευρά προς την πλευρά του αερίου και την υδροφιλική πλευρά προς προς τα έξω.



Εικόνα 2. **(A)** Μικροφουσαλλίδες με εγκυστωμένο Perfluoropropane σε πρωτεϊνικό κέλυφος (Optison™) ανάμεσα σε ερυθροκύτταρα. **(B)** Μικροφουσαλλίδες με εγκυστωμένο Perfluoropropane σε λιπιδικό περίβλημα (Definity™) σε μικροσκόπιο σκοτεινού πεδίου.

1.3 Εξελικτική ταξινόμηση σκιαγραφικών μέσων στην υπερηχοκαρδιογραφία

Τα 1^{ης} γενιάς εμπορικά διαθέσιμα σκιαγραφικά μέσα αναπτύχθηκαν τη δεκαετία του 1990 (πίνακας 1) και αποτελούνταν από πυρήνα αέρος. Ήταν ικανά να διαπεράσουν την πνευμονική μικροκυκλοφορία - πλην του Echovist - αλλά διαλύονταν γρήγορα, χάνοντας την ηχογένειά τους:

- Echovist (Berliex, Lachine)
- Alunex (Mallinckrodt)
- Levovist (Bayer Shering)

Αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη της 2^{ης} γενιάς σκιαγραφικών, αποτελούμενων από μικροφουσαλλίδες με πυρήνα αδρανούς αερίου υψηλού μοριακού βάρους (υπερφθοράνθρακας, εξαφθοριούχο θείο), ώστε να επιτυγχάνεται μειωμένη διάχυση μέσα από τις μεμβράνες, μειωμένη διαλυτότητα στο αίμα και αυξημένη αντοχή στις μηχανικές καταπονήσεις κατά την ενδαγγειακή κυκλοφορία. Πολλά εξ' αυτών είναι σήμερα καθιερωμένα στην κλινική πράξη (πίνακας 2):

- Optison (GE Healthcare),
- Definity (BMS),
- Sonovue (Bracca).

Τα 3^{ης} γενιάς σκιαγραφικά μέσα έχουν αναπτυχθεί στα πλαίσια των νεότερων ερευνητικών διαγνωστικών και θεραπευτικών εφαρμογών τους.

Συγκεκριμένα, πρόκειται για νανοσταγονίδια διαμέτρου <1 μm σχεδιασμένα ώστε να διαρκούν περισσότερο. Τα νανοσταγονίδια μεταβαλλόμενης φάσης είναι ουσιαστικά συμπυκνωμένα μόρια υπερφθοράνθρακα σε υγρή μορφή, τα οποία αεριοποιούνται σχηματίζοντας μεγαλύτερες μικροφουσαλλίδες υπό την αρνητική πίεση των υπερηχητικών κυμάτων. Η βασιζόμενη σε υπερήχους μοριακή απεικόνιση κατέστη δυνατή χάρη στην ανάπτυξη μικροφουσαλλίδων σκιαγραφικών ουσιών που φέρουν συγκεκριμένους υποδοχείς πρόσδεσης στην επιφάνεια τους και καθώς οι μικροφουσαλλίδες εντοπίζονται αποκλειστικά στον ενδαγγειακό χώρο στοχεύουν σε ενδαγγειακές μοριακές οντότητες, όπως φλεγμονή, θρόμβο, αγγειογένεση και αγγειακό τραυματισμό. Νεότεροι σκιαγραφικοί παράγοντες έχουν επίσης αναπτυχθεί και για θεραπευτικούς σκοπούς, έχοντας τη δυνατότητα να μεταφέρουν γονίδια ή φαρμακευτικές ουσίες ικανές να επιταχύνουν τη διάλυση θρόμβων. Να σημειωθεί ότι τα συγκεκριμένα πειραματικά σκιαγραφικά μέσα δεν έχουν ακόμα εγκριθεί για χρήση σε ανθρώπινο πληθυσμό[5].

Name	Manufacturer	Shell	Gas	Approved
Echovist ^a	Bayer Schering Pharma	Galactose	Air	1991
Albunex ^b	Molecular Biosystems	Albumin	Air	1993
Levovist	Bayer Schering Pharma	Galactose	Air	1995
Optison	GE Healthcare	Albumin	Perfluoropropane	1998
SonoVue	Bracco	Phospholipids	Sulfur hexafluoride	2001
Luminity ^c	Lantheus Medical Imaging	Phospholipids	Perfluoropropane	2001
Sonazoid ^d	Daiichi Sankyo	Phosphatidylserine	Perfluorobutane	2006

^a Does not pass pulmonary circulation.

^b No longer marketed.

^c Marketed in U.S. as Definity.

^d Marketed only in Japan.

Πίνακας 1. Συγκεντρωτικός πίνακας της χρονολογικής εξέλιξης και βασικών χαρακτηριστικών σκιαγραφικών μέσων.

Brand name (manufacturer)	Generic name	Bubble diameter	Shell Composition	Gas core
Optison (GE Healthcare)	Perflutren protein type-A microspheres	3.0–4.5 μm 95% ≤10 μm	Albumin	Perflutren (octafluoropropane C ₃ F ₈)
Definity/Lumify (Lantheus)	Perflutren lipid microsphere	1.1–3.3 μm 98% ≤10 μm	Lipid monolayer	Perflutren (octafluoropropane C ₃ F ₈)
Sonovue/Lumason (Bracco)	Sulphur hexafluoride lipid type-A microspheres	1.5–2.5 μm 99% ≤10 μm	Lipid monolayer	Sulphur hexafluoride (SF ₆)
Sonazoid (GE Healthcare)	Perflubutane lipid microspheres	2.6 μm 99% ≤7 μm	Lipid monolayer	Decafluorobutane (C ₄ F ₁₀)

Πίνακας 2. Απεικόνιση των εμπορικά διαθέσιμων σκιαγραφικών μέσων για καρδιαγγειακή χρήση το 2020, με σύνοψη των βασικών χαρακτηριστικών τους (κατασκευαστής, διάμετρος μικροφουσαλλίδας, σύνθεση του κελύφους, αέριο πυρήνα μικροφουσαλλίδας).

1.4 Κλινική ταξινόμηση σκιαγραφικών μέσων

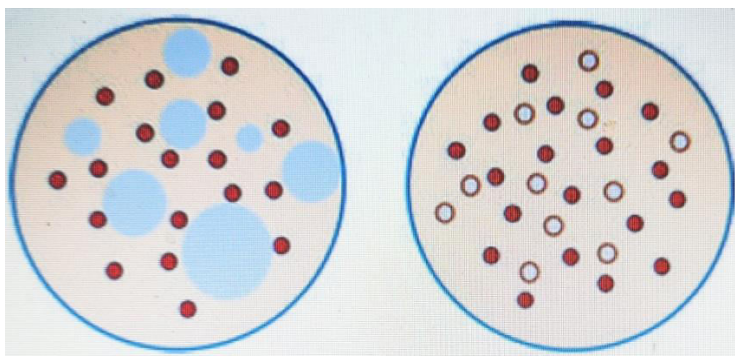
Ανάλογα με τη δυνατότητα διέλευσης από το πνευμονικό αγγειακό δένδρο και τη συνακόλουθη κλινική χρήση τους διακρίνονται δύο βασικές κατηγορίες σκιαγραφικών ως εξής:

A) Σκιαγραφικά δεξιών κοιλοτήτων (right –heart contrast agents):

Το σκιαγραφικό εγχέεται στην φλεβική κυκλοφορία και απορροφάται στους πνεύμονες. Πρόκειται για αναδευμένο φυσιολογικό ορό που εμπεριέχει φυσαλλίδες αέρος. Αυτές είναι σχετικά μεγαλύτερου μεγέθους, (τυπικά έχουν διάμετρο 50–90 μm) μικρότερης διάρκειας ζωής συγκριτικά με τις μικροφυσαλλίδες των σκιαγραφικών μέσων αριστερών κοιλοτήτων και φυσιολογικά χάνονται κατά τη διέλευση από το πνευμονικό αγγειακό δένδρο (εικόνα 3). Σε αντίθετη περίπτωση, αν δηλαδή παρουσιαστούν οι μικροφυσαλλίδες αέρος στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες τότε είναι ένδειξη ύπαρξης επικοινωνίας απο τη δεξιά προς την αριστερή κυκλοφορία (είτε ενδο- είτε εξωκαρδιακή). Η σταθερότητα αυτών των μικροφυσαλλίδων μπορεί να αυξηθεί μέσω ανάμειξης τους με μικρή ποσότητα αίματος (αναλογία $<0.5 \text{ ml}$ στα 10 ml φυσιολογικού ορού). Τα σκιαγραφικά αυτής της κατηγορίας χρησιμοποιούνται μόνο για την αποκάλυψη AP-> ΔE επικοινωνίας (ενδοκαρδιακά shunts, πνευμονικά shunts, παραμένουσα AP άνω κοίλη φλέβα) και για την ευχερέστερη αναγνώριση του φακέλου Doppler της τριγλωχινικής ανεπάρκειας.

B) Σκιαγραφικά αριστερών κοιλοτήτων (left-heart contrast agents):

Μπορούν να διέλθουν των πνευμόνων, οπότε είναι παρόντα και στη φλεβική και στη συστηματική κυκλοφορία. Αποτελούνται από μικροφυσαλλίδες αδρανούς αερίου υψηλού μοριακού βάρους με κέλυφος, καθιστώντας τις πιο ανθεκτικές, αλλά και μικρού μεγέθους ώστε να διαπερνούν την πνευμονική κυκλοφορία. Χρησιμοποιούνται για να βελτιώσουν τη διάκριση του ενδοκαρδίου, την ανίχνευση τμηματικών τοιχωματικών υποκινησιών, την πλήρωση της αριστερής κοιλίας προς ανίχνευση συγκριμένης παθολογίας (θρόμβος, HCM, σπογγώδης μυοκαρδιοπάθεια, ψευδοανευρύσματα) καθώς και για την εκτίμηση της άρδευσης του μυοκαρδίου.

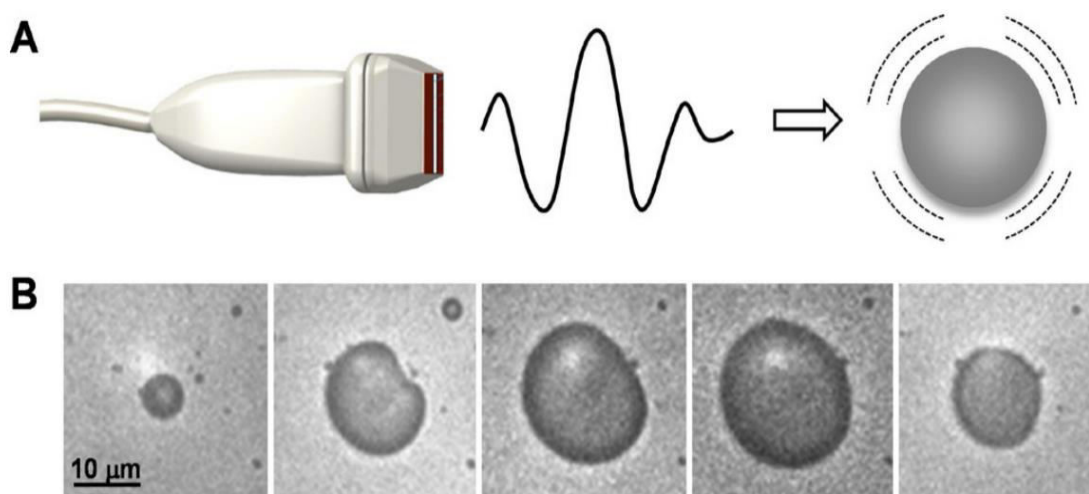


Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση εγκάρσιας τομή φλέβας μετά την εισαγωγή αναδευμένου φυσιολογικού ορού (αριστερά) και σκιαγραφικού μέσου αριστερών

κοιλότητων (δεξιά). Οι μικροφουσαλλίδες αέρα (μπλε) του φυσιολογικού ορού δεν έχουν κέλυφος, έχουν κυμαινόμενο μέγεθος και είναι γενικά μεγαλύτερες από τα ερυθροκύτταρα και τις μικροφουσαλλίδες του σκιαγραφικού μέσου αριστερών κοιλότητων. Οι τελευταίες έχουν φωσφολιπιδικό περίβλημα (καφέ), που εγκυστώνει αέριο υπερφθοράνθρακα (γκρι).

1.5 Υπερηχογραφικές τεχνικές εστιασμένες στην ανίχνευση σκιαγραφικών μέσων

Η κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ του υπερηχητικής δέσμης και των μικροφουσαλλίδων των σκιαγραφικών μέσων είναι απαραίτητη για τη βελτιστοποίηση των ρυθμίσεων του υπερηχοκαρδιογράφου κατά τη διάρκεια της απεικόνισης. Οι μικροφουσαλλίδες - εξαιτίας του μικρότερου μεγέθους τους συγκριτικά με το μήκος κύματος των υπερήχων - ταλαντώνονται (συστέλλονται και διαστέλλονται) όταν προσπίπτει σε αυτές η υπερηχητική δέσμη. Όταν προσπέσει ηχητικό κύμα χαμηλής ισχύος, οι μικροφουσαλλίδες πραγματοποιούν μη γραμμική ταλάντωση (εικόνα 4) και ανακλούν τα ηχητικά κύματα σε αρμονικές συχνότητες (συχνότητες πολλαπλάσιες της συχνότητας της προσπίπτουσας δέσμης)[6]. Η συμπεριφορά τους εξαρτάται τόσο από την ακουστική πίεση (acoustic pressure) του υπερηχητικού κύματος, όσο και από την πυκνότητα του αερίου (πυρήνας μικροφουσαλλίδων) και το περίβλημά τους.



Εικόνα 4. Σχηματική απεικόνιση της ταλάντωσης (συστολής - διαστολής) της μικροφουσαλλίδας του σκιαγραφικού μέσου κατά την πρόσκρουση της υπερηχητικής δέσμης (high-speed video microscopy images, δικαιωμάτων του Dr Nico DeJong).

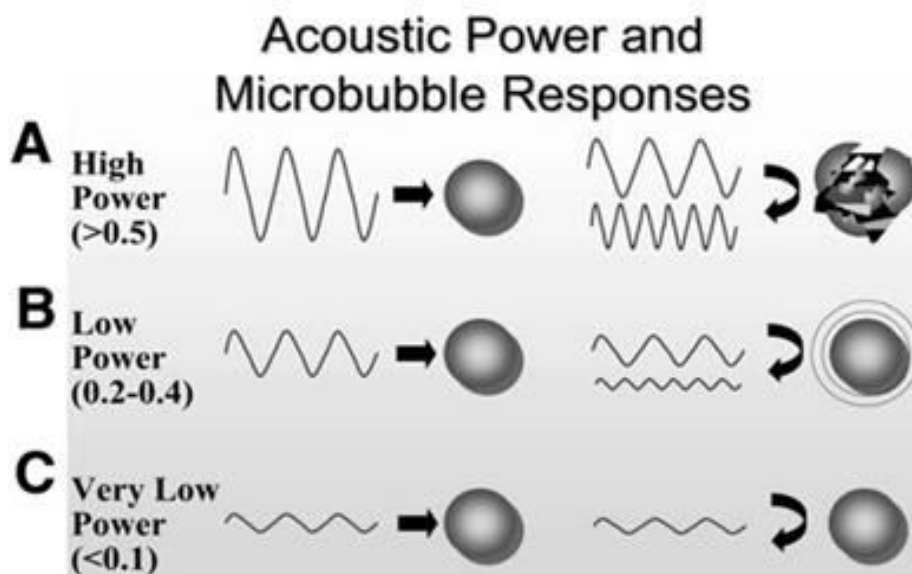
Η ακουστική πίεση στους υπερηχοτομογράφους μετράται με τον “Μηχανικό δείκτη» (Mechanical Index, MI), ο οποίος εκφράζει ουσιαστικά την ισχύ της προσπίπτουσας ηχητικής δέσμης. Ορίζεται ως η μέγιστη αρνητική πίεση (P-1), που ασκείται στον ιστό επί του οποίου προσπίπτει η ηχητική δέσμη, διά της τετραγωνικής ρίζας της συχνότητας (Fc) της ηχητικής δέσμης ($MI = P-1/\sqrt{Fc}$). Κατά τη συμβατική - χωρίς χρήση σκιαγραφικών - υπερηχοκαρδιογραφία 2D (δύο διαστάσεων), ο MI είναι >0.8 και προσεγγίζει τυπικά το 1.4.

Γενικά, ο πολύ χαμηλός MI αντιπροσωπεύεται από τιμές < 0.1 , ο χαμηλός από τιμές $MI < 0.3$, ο μέτριος MI $(0.3-0.5)$ ενώ ο υψηλός MI υπερβαίνει > 0.5 [7]. Ανάλογα με την ισχύ του MI, οι υπερηχογραφικές τεχνικές διαχωρίζονται σε μεθόδους που διατηρούν ($MI < 0.3$) ή καταστρέφουν ($MI > 0.5-1.0$) τις μικροφουσαλλίδες. Η υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης για την ανίχνευση των σκιαγραφικών μέσων χρησιμοποιεί τις ιδιότητες της μη γραμμικής (non-linear) σκέδασης των μικροφουσαλλίδων τους.

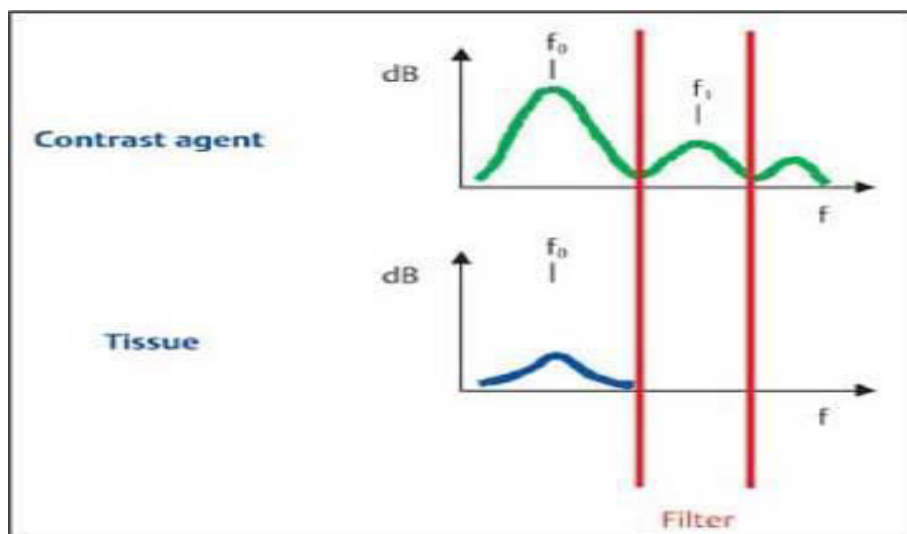
Οι μικροφουσαλλίδες ταλαντώνονται ανάλογα με την ισχύ της προσπίπτουσας δέσμης και σε μεγαλύτερη ισχύ ($MI > 0.5$) παράγεται ισχυρό ακουστικό σήμα από το αέριο που απελευθερώνεται αλλά ταυτόχρονα καταστρέφονται (εικόνα 5)[6]. Συνεπώς, η καταστροφή αυτή των μικροφουσαλλίδων καθιστά ακατάλληλο τον υψηλό MI για απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο [8]. Επίσης, επί υψηλού MI, άλλος σημαντικός περιορισμός πλην της βραχύβιας φύσης των ανακλώμενων σημάτων των μικροφουσαλλίδων είναι ότι το ιστικό σήμα είναι τόσο ισχυρό ώστε να είναι δυσχερής η διάκριση των σημάτων μεταξύ ιστού και μικροφουσαλλίδων.

Σε μέτρια ακουστική πίεση ($MI: 0.2-0.5$) παρατηρείται μη γραμμική ταλάντωση (η διαστολή των μικροφουσαλλίδων είναι μεγαλύτερη από τη συστολή) και τα ανακλώμενα υπερηχητικά κύματα φέρουν πολλαπλάσιες συχνότητες της αρχικής προσπίπτουσας δέσμης. Μία χρησιμοποιούμενη τεχνική στην προσπάθεια μερικής βελτίωσης του λόγου του σήματος των μικροφουσαλλίδων προς το ιστικό γραμμικό σήμα (microbubble signal/tissue ratio) είναι η χρήση της επονομαζόμενης "2^{ης} αρμονικής απεικόνισης" (harmonic imaging). Οι μικροφουσαλλίδες έχουν την ικανότητα να ανακλούν τα ηχητικά σήματα σε συχνότητα πολλαπλάσια της προσπίπτουσας, οπότε και καταγράφεται επιλεκτικά το ενισχυόμενο - προερχόμενο από το σκιαγραφικό - σήμα, περιορίζοντας το ιστικό σήμα (διάγραμμα 1).

Τέλος, σε πολύ χαμηλή ακουστική πίεση ($MI < 0.2$), η αντίδραση των μικροφουσαλλίδων θεωρείται γραμμική, διότι οι μικροφουσαλλίδες ταλαντώνονται με ισότιμη συστολή και διαστολή, και συνεπώς δεν παράγεται σήμα εστιασμένο στο σκιαγραφικό μέσο.



Εικόνα 5. Σχηματική απεικόνιση της επίδρασης της προσπίπτουσας υπερηχητικής δέσμης επί των μικροφουσαλλίδων ανάλογα με το μέγεθος του μηχανικού δείκτη (Lindner J et al).



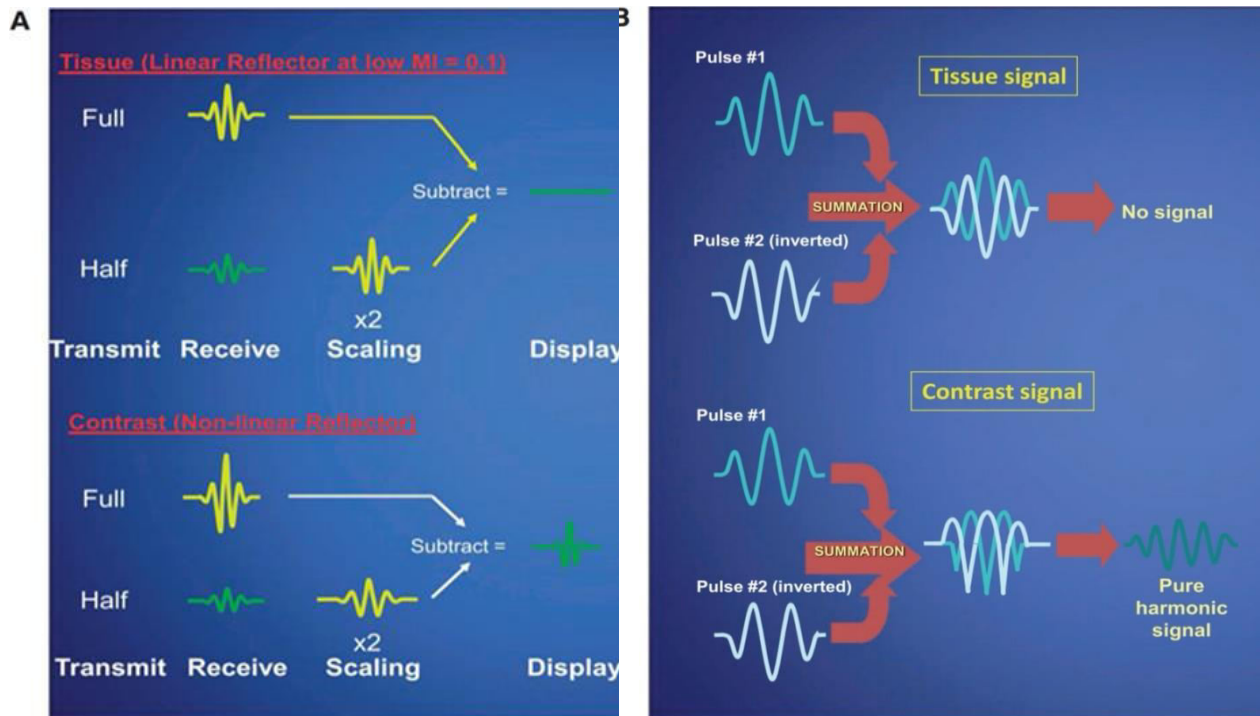
Διάγραμμα 1. Η αρχή της αρμονικής απεικόνισης. Τα προερχόμενα από το σκιαγραφικό μέσο σήματα διαχωρίζονται από τα ιστικά σήματα με τη χρήση φίλτρου συχνότητας.

Αντίθετα, για να επιτευχθεί η απεικόνιση του σκιαγραφικού μέσου σε πραγματικό χρόνο (real-time contrast imaging) εντός της καρδιακής κοιλότητας ή εντός του μυοκαρδίου είναι απαραίτητο να μειωθεί η ισχύς της προσπίπτουσας δέσμης υπερήχου (MI μέτριο ή χαμηλό) ενώ ταυτόχρονα χρησιμοποιούνται και σύνθετες απεικονιστικές τεχνικές εξειδικευμένες στην υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης. Οι τεχνικές αυτές βασίζονται στην αρχή ότι ο ιστός είναι γραμμικός και προβλέψιμος σκεδαστής της υπερηχητικής δέσμης (ειδικά σε χαμηλά επίπεδα ισχύος), σε αντίθεση με τις μικροφυσαλλίδες των σκιαγραφικών οι οποίες είναι μη γραμμικοί σκεδαστές. Σκοπός των τεχνικών αυτών είναι να εξαλειφθεί το σήμα των ιστών και να μεγιστοποιηθεί ο λόγος του προερχόμενου σήματος από τις μικροφυσαλλίδες προς τον θόρυβο (microbubble signal/noise ratio). Αυτές οι τεχνικές ανάλογα με το πρωτόκολλο της καθεμιάς έχουν ονομασθεί αντίστοιχα ως "αναστροφή κύματος" (pulse inversion) ή "τροποποίηση έντασης" (amplitude/power modulation), (εικόνα 6)[8][9].

Η πρώτη τεχνική βασίζεται στην εκπομπή διαδοχικών ηχητικών κυμάτων με εναλλασσόμενη αντίστροφη φορά, οπότε και αλληλοεξουδετερώνονται κατά την επιστροφή του ανακλώμενου σήματος, εξαλείφοντας έτσι το γραμμικό ιστικό σήμα εν αντιθέσει με το σήμα των μικροφυσαλλίδων το οποίο παραμένει (διότι είναι μη γραμμικό).

Στη δεύτερη τεχνική εκπέμπονται εναλλάξ διαδοχικές ηχητικές δέσμες χαμηλής και πολύ χαμηλής (ήμισυ της προηγούμενης) ισχύος, οι οποίες και πάλι αλληλοεξουδετερώνονται επί διπλασιασμού της έντασης του πολύ χαμηλής ισχύος ηχητικού κύματος[8].

Όταν εφαρμόζονται οι συγκεκριμένες τεχνικές, αναμένεται πλήρης ανηχογένεια ("μαύρη" εικόνα) προ της έγχυσης σκιαγραφικών λόγω της καταστολής (suppression) των λαμβανόμενων σημάτων, προερχόμενων από τους ιστούς. Με αυτόν τον τρόπο, επιτυγχάνεται αποτελεσματικά η εμφανής διάκριση του ενδοκαρδίου μεταξύ της εμπλουτιζόμενης με σκιαγραφικό αριστερής κοιλίας και του μυοκαρδίου.



Εικόνα 6. Υπερηχογραφικές τεχνικές ειδικές στη χρήση των σκιαγραφικών μέσων **(A)** pulse inversion **(B)** amplitude/power modulation[9].

Επίσης, με μικρή τροποποίηση και αύξηση της συγκέντρωσης του χορηγούμενου σκιαγραφικού καθίσταται δυνατή η απεικόνιση του σκιαγραφικού εντός του μυοκαρδίου επιτρέποντας την εκτίμηση της μυοκαρδιακής άρδευσης [10]. Ακόμη, η απεικόνιση με χαμηλό MI μπορεί να συνδυασθεί με βραχύτατες εκπομπές ηχητικών δεσμών υψηλής ισχύος (flashes) οι οποίες έχουν την ικανότητα να καταστρέφουν το ανιχνευόμενο σκιαγραφικό μέσο εντός του μυοκαρδίου. Ο χρόνος που απαιτείται για την επανεμφάνιση των μικροφουσαλλίδων εντός του μυοκαρδιακού ιστού ονομάζεται χρόνος επαναπλήρωσης και έχει μεγάλη κλινική σημασία, η οποία θα αναλυθεί παρακάτω. Η ποιοτική και ποσοτική αξιολόγηση της επαναπλήρωσης (replenishment) του σκιαγραφικού μέσου στο μυοκάρδιο, επιτρέπει την εκτίμηση της μυοκαρδιακής άρδευσης (perfusion).

Συμπερασματικά, η βασική αρχή της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης είναι η ελαχιστοποίηση του ιστικού σήματος και η ταυτόχρονη μεγιστοποίηση του σήματος των μικροφουσαλλίδων έτσι ώστε να καθίσταται ευχερής ο καθορισμός του ενδοκαρδιακού ορίου ή να επιτρέπεται η εκτίμηση της συγκέντρωσης των μικροφουσαλλίδων στην μυοκαρδιακή μικροκυκλοφορία σε πραγματικό χρόνο.

1.6 Τρόπος χορήγησης των σκιαγραφικών μέσων

Τα σκιαγραφικά μέσα μπορούν να χορηγηθούν είτε με διαδοχικές εφάπαξ δόσεις (bolus) είτε με συνεχή έγχυση. Κάθε επιλογή έχει πλεονεκτήματα και

μειονεκτήματα (πίνακας 3) και αρκετοί παράγοντες πρέπει να ληφθούν υπόψη για την προτίμηση του βέλτιστου τρόπου χορήγησης ανάλογα με την περίπτωση.

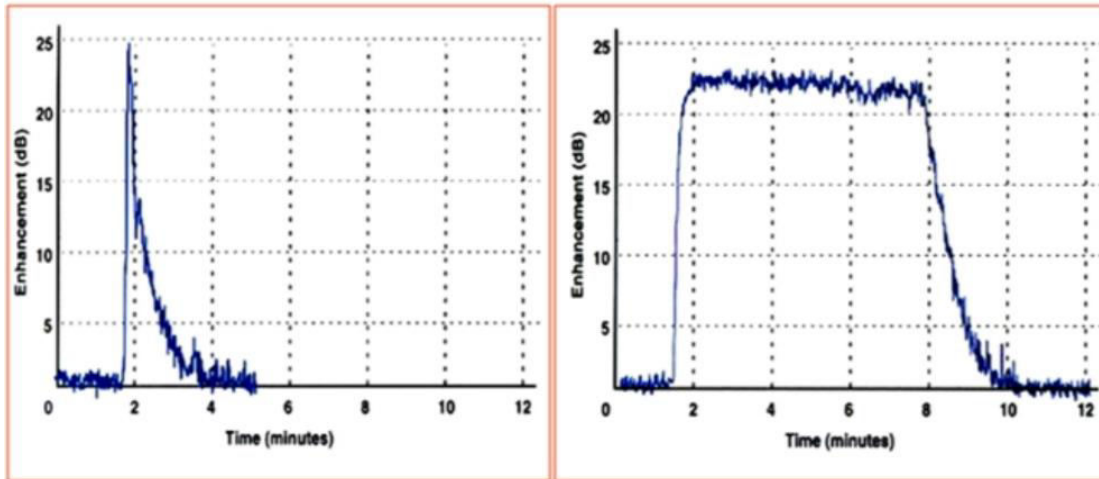
Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
BOLUS	
Εύκολη διαδικασία	Μικρή διάρκεια επίδρασης
Ταχύς εμπλουτισμός	Μεταβαλλόμενη επίδραση κατά τη διάρκεια της μελέτης
Ορατή η wash in/wash out περίοδος	Δύσκολος καθορισμός του χρόνου επανέγχυσης
Επιτρέπει το μέγιστο εμπλουτισμό	Αυξημένη πιθανότητα παρασίτων
	Ανάγκη παρουσίας 2 ^{ου} ατόμου για τις εγχύσεις
ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΓΧΥΣΗ	
Παρατείνει τη διάρκεια εμπλουτισμού	Πιο σύνθετη, απαίτηση συσκευής εγχυτή
Σταθερή σκιαγραφική επίδραση	Η σταθερότητα των μικροφουσαλλίδων μπορεί να είναι προβληματική εάν δεν περιστρέφεται ικανοποιητικά η σύριγγα
Μειωμένη πιθανότητα παρασίτων	Η τιτλοποίηση της δόσης απαιτεί χρόνο
Εύκολη προσαρμογή της δόσης κατά τη μελέτη	Σε απουσία συσκευής εγχυτή απαιτείται 2 ^ο άτομο
Δυνατότητα ποσοτικοποίησης της μυοκαρδιακής αιματικής ροής και της στεφανιαίας εφεδρείας ροής	

Πίνακας 3. Σύνοψη των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων μεταξύ της συνεχούς και της εφάπαξ έγχυσης.

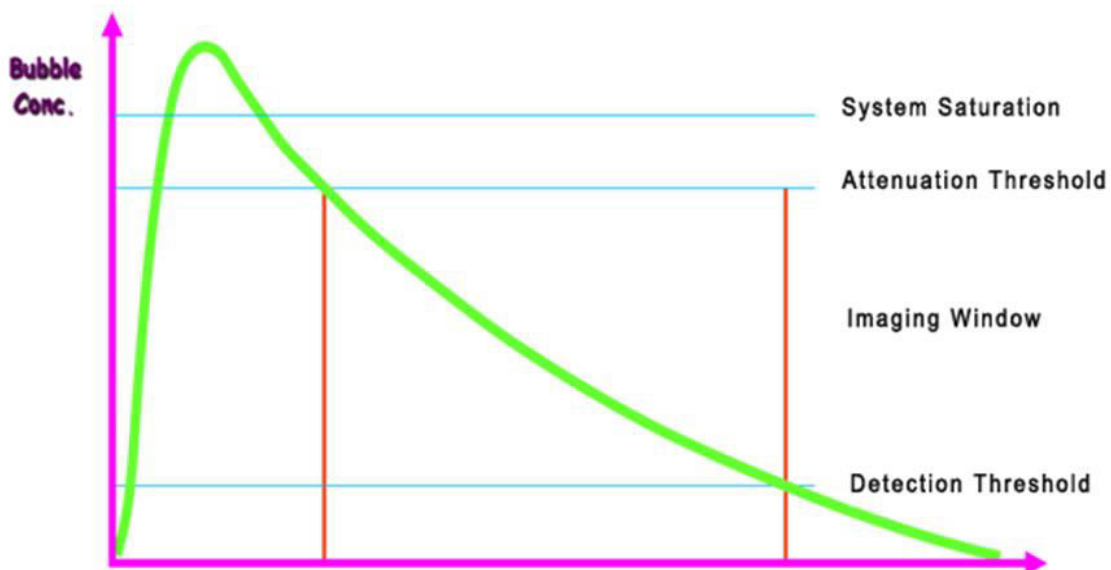
Η χορήγηση bolus δόσεων είναι αποδεκτές για μελέτες ο σκοπός των οποίων είναι η αποσαφήνιση του ενδοκαρδιακού ορίου, ο πλήρης εμπλουτισμός της αριστερής κοιλίας και η ενίσχυση των σημάτων doppler (διάγραμμα 2, διάγραμμα 4).

Σε μελέτες απεικόνισης της μυοκαρδιακής άρδευσης δε συστήνεται η bolus έγχυση και προτιμάται η συνεχής έγχυση. Επίσης, σε ανάγκη ποσοτικού υπολογισμού της μυοκαρδιακής αιματικής ροής, επειδή τόσο ο μυοκαρδιακός αιματικός όγκος όσο και η ταχύτητα ροής των μικροφουσαλλίδων απαιτείται να είναι σταθερή, συστήνεται η συνεχής έγχυση (διάγραμμα 3).

Τέλος, παράγοντες του ασθενούς, όπως η σοβαρή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας συνηγορούν υπέρ της συνεχούς έγχυσης για να μειωθεί η αυξημένη πιθανότητα παρασίτων.

BOLUS CONTRAST INJECTION**CONTINUOUS CONTRAST INFUSION**

Διάγραμμα 2,3. Οι καμπύλες αντιπροσωπεύουν τη συγκέντρωση του σκιαγραφικού μετά από εφάπαξ-bolus (αριστερά, 2) ή συνεχή έγχυση (δεξιά, 3). Με την bolus έγχυση το σκιαγραφικό μέσο πολύ γρήγορα φθάνει τη μέγιστη συγκέντρωση και επίσης μειώνεται και πολύ γρήγορα. Αντίθετα με τη συνεχή έγχυση διατηρείται παρατεταμένη σταθερή επίδραση, η οποία μαλιστα εντοπίζεται μέσα στο δυναμικό εύρος του συστήματος.



Διάγραμμα 4. Μετά την εφάπαξ έγχυση, η παρατηρούμενη μέγιστη συγκέντρωση συχνά ξεπερνά το δυναμικό εύρος του συστήματος με αποτέλεσμα τον υπερκορεσμό (oversaturation) (A) και την αναγκαστική αναμονή μέχρι η συγκέντρωση να επανέλθει εντός του δυναμικού εύρους (ακουστικό παράθυρο) (B). Με την πάροδο του χρόνου, η συγκέντρωση των μικροφουσαλλίδων υποχωρεί και άλλο, φθάνοντας στο σημείο να είναι μικρότερη από το ελάχιστο ικανό επίπεδο για αναγνώριση από το σύστημα (detection threshold) (C), οπότε στο στάδιο αυτό δεν είναι πλέον δυνατή η σκιαγραφική απεικόνιση και απαιτείται νέα έγχυση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Μεθοδολογία

Στόχος

Σκοπός της παρούσα μελέτης είναι να αξιολογήσει τη χρήση των σκιαγραφικών μέσων στην υπερηχοκαρδιογραφία, αναλύοντας το πλήρες φάσμα των κλινικών εφαρμογών (καθιερωμένων και νεότερων) καθώς και την ασφάλεια χρήσης τους στην κλινική πράξη.

Μέθοδος-στρατηγική έρευνας

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στην αγγλική γλώσσα, της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και κλινικών μελετών με ανθρώπινο πληθυσμό, με τη χρήση της ηλεκτρονικής βιβλιοθήκης MEDLINE. Η αναζήτηση αφορούσε μελέτες και άρθρα εκτεινόμενα χρονολογικά από το έτος 1960 έως το 2020 και πραγματοποιήθηκε με λέξεις και φράσεις-κλειδιά όπως "contrast echocardiography", "ultrasound-enhancing agents", "microbubbles", "left ventricular opacification", "endocardial border delineation", "myocardial perfusion", "contrast in stress echocardiography", "myocardial viability", "current applications, "cutting-edge applications", "safety and contraindications". Μετά τη βασική διαλογή του τίτλου, αναλύθηκαν οι περιλήψεις όλων των ανευρεθέντων άρθρων από έναν μελετητή και αυτές που πληρούσαν τα κριτήρια καταλληλότητας αξιολογήθηκαν περαιτέρω με βάση το πλήρες περιεχόμενό τους. Ακόμη, ελέγχθηκαν και οι λίστες των βιβλιογραφικών αναφορών των αναλυόμενων άρθρων για τον εντοπισμό χρήσιμων μελετών και βιβλιογραφικών δεδομένων που είχαν διαφύγει της ηλεκτρονικής αναζήτησης. Στην τελική επιλογή των άρθρων προτιμήθηκαν οι τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές με τον μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών και οι νεότερες χρονολογικά, ενώ συμπεριελήφθησαν και ορισμένες μετα-αναλύσεις.

Συνολικά, αξιολογήθηκαν πλήρως (84) συνολικά μελέτες, μετα-αναλύσεις και άρθρα ώστε να απαντηθεί το ερώτημα της παρούσας μελέτης και να κατανοηθεί πλήρως η θέση των σκιαγραφικών στην υπερηχοκαρδιογραφία. Πιο αναλυτικά:

- 1) Σε (13) μελέτες με ανθρώπινους πληθυσμούς ($30 < n < 632$) αξιολογήθηκε η πρωταρχική εφαρμογή των ηχοαντιθετικών παραγόντων η οποία είναι η αποσαφήνιση του ενδοκαρδιακού ορίου και η επακόλουθη ευχερέστερη αναγνώριση τμηματικών υποκινησιών.

Ειδικότερα, (5) εκ των μελετών ανέλυσαν τον σημαντικό αυτό ρόλο των σκιαγραφικών συγκριτικά με τη συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία, (3) εξ αυτών συγκριτικά με την αρμονική απεικόνιση, (6) εξ αυτών κατά τη χρήση τους σε περιβάλλον νοσηλείας εντατικής θεραπείας-κριτικής κατάστασης ασθενών και (1) κατά τη χρήση μεταξύ συγκεκριμένων κατηγοριών υποπληθυσμών.

- 2) Σε (8) μελέτες με ανθρώπινους πληθυσμούς ($40 < n < 150$) αξιολογήθηκε ο ρόλος των σκιαγραφικών μέσων στην ακριβέστερη ποσοτικοποίηση του κλάσματος εξώθησης και του όγκου της αριστερής κοιλίας.

Ειδικότερα, (2) εξ αυτών διαπίστωσαν τη χρησιμότητα της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης σε ασθενείς οι οποίοι είχαν ικανοποιητικές υπερηχογραφικές εικόνες ακόμη και πριν την προσθήκη σκιαγραφικών, (5) εξ αυτών συνέκριναν την ικανότητα αυτή των σκιαγραφικών με άλλες απεικονιστικές τεχνικές και (1) μελέτη παρουσίασε τη σημασία της κατά τη χρήση σε ογκολογικούς ασθενείς.

- 3) Σε (6) μελέτες με ανθρώπινους πληθυσμούς ($< n <$) αξιολογήθηκε η συμβολή των σκιαγραφικών μέσων, μέσω της αποσαφήνισης του ενδοκαρδιακού ορίου και της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, κατά τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία.

Ειδικότερα, (2) εξ αυτών ανέλυσαν την αποτελεσματικότητα των σκιαγραφικών στην αύξηση της διαγνωστικής ακρίβειας (ευχερέστερη απεικόνιση των τμηματικών υποκινησιών) των δυναμικών μελετών, (1) μελέτη παρουσίασε τη συγκριτική συσχέτιση με τα αγγειογραφικά ευρήματα μεταξύ προσθήκης και μη των σκιαγραφικών μέσων, (1) μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα των σκιαγραφικών στη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία ακόμη και σε ικανοποιητικές ποιοτικά αρχικές υπερηχογραφικές εικόνες, (2) μελέτες ανέλυσαν την προγνωστική αξία της προσθήκης σκιαγραφικών μέσων.

- 4) Σε (12) συνολικά [8 μελέτες ($6 < n < 409$) και 4 case reports] άρθρα εκτιμήθηκε γενικά ο ρόλος των σκιαγραφικών μέσων στην αναγνώριση καρδιακών δομών όπως είναι η παρουσία θρόμβων, η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια κορυφής, η σπογγώδης μυοκαρδιοπάθεια και η παρουσία ψευδοτενόντιας χορδής.

Ειδικότερα, (2) μελέτες κατέδειξαν την αξία αυτού του ρόλου σε ασθενείς νοσηλευόμενους σε περιβάλλον εντατικής θεραπείας, (4) μελέτες εστίασαν στην ευχερή διάγνωση θρόμβων εντός της κοιλίας, (5) άρθρα αξιολόγησαν τη χρήση των σκιαγραφικών μέσων για τη

διάγνωση μυοκαρδιοπαθειών, (2) για τον προσδιορισμό μετεμφραγματικών επιπλοκών και (2) άρθρα ανέδειξαν τη χρήση σκιαγραφικών μέσων στα πλαίσια τρισδιάστατης υπερηχογραφικής απεικόνισης.

- 5) Σε (23) συνολικά μελέτες και μετα-αναλύσεις αξιολογήθηκε η χρήση των σκιαγραφικών μέσων στην απεικόνιση της μυοκαρδιακής άρδευσης.

Ειδικότερα, (7) μελέτες και (1) μετα-ανάλυση κατέδειξαν την αξία των σκιαγραφικών μέσων στη διάγνωση και την πρόγνωση της σταθερής στεφανιαίας νόσου μέσω της απεικόνισης της μυοκαρδιακής άρδευσης στη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία, (5) μελέτες αφορούσαν τη συμβολή της MCE στη διάγνωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, (3) μελέτες ανέδειξαν την πρόγνωση της αξία μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, (3) μελέτες και (2) μετα-αναλύσεις εστίασαν στην αναγνώριση της μυοκαρδιακής βιωσιμότητας, (1) εκ των μελετών αξιολόγησε τη συμβολή των σκιαγραφικών μέσων στη διαφορική διάγνωση καρδιακών μαζών ως καλοήθεις ή κακοήθεις και (1) αφορούσε τον προγραμματισμό κατάλυσης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με αλκοόλη.

- 6) Σε (5) συνολικά μελέτες με ανθρώπινους πληθυσμούς ($10 < n < 200$) αξιολογήθηκε η χρήση των σκιαγραφικών μέσων στην ενίσχυση του σήματος του φακέλου ροής Doppler.

- 7) Σε (3) συνολικά μελέτες με ανθρώπινους πληθυσμούς ($41 < n < 100$) μελέτες αξιολογήθηκε η προσθήκη των σκιαγραφικών μέσων κατά τη διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφία για την εκτίμηση του ωτίου του αριστερού κόλπου (Left Atrial Appendage, LAA).

- 8) Σε (3) συνολικά μελέτες με ανθρώπινους πληθυσμούς ($64 < n < 718$) αξιολογήθηκαν οι νεότερες κλινικές εφαρμογές των σκιαγραφικών μέσων στην υπερηχοκαρδιογραφία. Ειδικότερα, (1) μελέτη αφορούσε την ηχοθρομβόλυση, η (2^η) μελέτη την τρισδιάστατη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία και η (3^η) την απεικόνιση των ενδοκαρδιακών δινών της αιματικής ροής.

Παράλληλα, (2) άρθρα περιέγραψαν τις ερευνητικές εφαρμογές της χρήσης (είτε διαγνωστικής είτε θεραπευτικής) των σκιαγραφικών μέσων στην καρδιαγγειακή νόσο, οι οποίες όμως δεν έχουν εφαρμοσθεί σε ανθρώπινο πληθυσμό.

9) Σε (9) συνολικά μελέτες με ανθρώπινους πληθυσμούς ($20 < n < 4.300.966$) αξιολογήθηκε η ασφάλεια χρήσης των σκιαγραφικών μέσων στην υπερηχοκαρδιογραφία.

Ειδικότερα, (4) μελέτες αφορούσαν την αξιολόγηση της άμεσης θνητότητας, (1) κατά τη χρήση στα πλαίσια DSE, (1) μελέτη αφορούσε τη χρήση των σκιαγραφικών μέσων σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, (1) μελέτη σε ασθενείς με ενδοκαρδιακή επικοινωνία από τις δεξιές προς τις αριστερές κοιλότητες και (2) μελέτες αφορούσαν τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Μετά την παρουσίαση των αποτελεσμάτων και την αξιολόγηση του περιεχομένου των μελετών συζητήθηκαν τα κυριότερα ευρήματα τους και εκτιμήθηκε συνολικά η θέση των σκιαγραφικών μέσων στη σύγχρονη κλινική πράξη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Αποτελέσματα

3.1 Κλινικές εφαρμογές των σκιαγραφικών μέσων στην υπερηχοκαρδιογραφία

3.1.1 Αποσαφήνιση του ενδοκαρδιακού ορίου σε μελέτη ηρεμίας

Η βασικότερή ένδειξη για τη χρήση των σκιαγραφικών μέσων στην υπερηχοκαρδιογραφία είναι η αποσαφήνιση του ενδοκαρδιακού ορίου. Η ακριβής αξιολόγηση των διαστάσεων, του όγκου και της συστολικής λειτουργίας (τόσο της συνολικής όσο και της τμηματικής) της αριστερής κοιλίας προϋποθέτει την αποσαφήνιση του ενδοκαρδιακού ορίου.

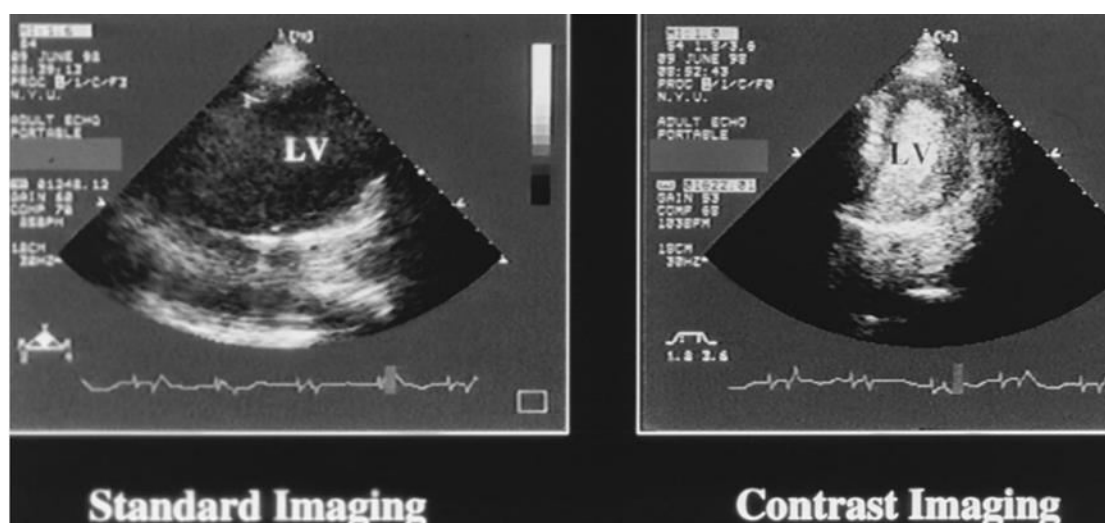
Παρά την αλματώδη εξέλιξη στην τεχνολογία του υπερήχου και τη χρήση της αρμονικής απεικόνισης παραμένει συχνή η ανεύρεση δυσχερούς ακουστικού παραθύρου σε ποσοστό έως και 20% των ασθενών, ιδίως σε ασθενείς με παχυσαρκία και χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια. Ακόμη, η υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης αποδεικνύεται πολύτιμη για την εκτίμηση ασθενών νοσηλευόμενων σε μονάδες εντατικής νοσηλείας οι οποίοι συχνά παρουσιάζουν μη ικανοποιητική συμβατική υπερηχογραφική απεικόνιση λόγω της μηχανικής υποστήριξης και συχνών χειρουργικών τραυμάτων ή επιδέσεων που παρακωλύουν την ιδανική τοποθέτηση του ασθενούς για τη διενέργεια των υπερηχογραφικών λήψεων.

Η αναζήτηση της διεθνούς βιβλιογραφίας ανέδειξε πλήθος μελετών οι οποίες επιβεβαιώνουν τον σημαντικό αυτό ρόλο των ηχοαντιθετικών παραγόντων με 13 από αυτές να περιλαμβάνουν τον μεγαλύτερο όγκο ασθενών. Ξεκινώντας από το 1993, οι Crouse LJ et al μελετώντας 175 ασθενείς με μη ικανοποιητική διάγνωση του ενδοκαρδίου με τη συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία, διαπίστωσαν ότι με τη χρήση ηχοαντιθετικού παράγοντα (albunex) βελτιώθηκε η αποσαφήνιση του ενδοκαρδιακού ορίου και επετράπη η μελέτη της τοιχωματικής κινητικότητας σε ποσοστό 83% των ασθενών[11]. Λίγο αργότερα, το 1998, η ομάδα του Grayburn με πολυκεντρική μελέτη που περιελάμβανε 254 ασθενείς κατέδειξε βελτιωμένη διάκριση της ενδοκαρδιακής παρυφής σε ποσοστό 88% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε σκιαγραφικό μέσο Echogen και 45% στους ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιήθηκε Albunex [12]. Την ίδια χρονιά, οι Cohen et al με χορήγηση Optison και Albunex στους ίδιους ασθενείς (n=203) ανέδειξαν αύξηση του ορατού ενδοκαρδιακού μήκους κατά (7.6 ± 4.8 cm) και (3.4 ± 4.6 cm) αντίστοιχα[13].

Την επόμενη δεκαετία ξεκινώντας από το 2000, οι Senior R. et al χρησιμοποιώντας το νέο για την εποχή σκιαγραφικό μέσο SonoVue σε 218 ασθενείς παρουσίασε μέση βελτίωση στην ενδοκαρδιακή απεικόνιση κατά 3.1-3.7 στο μέσο

σκορ απεικόνισης (η αποσαφήνιση του ενδοκαρδιακού ορίου στις κορυφαίες και παραστερνικές λήψεις είχε βαθμολογηθεί ως εξής: 0 = μη ορατό, 1 = μόλις ορατό και 2 = ορατό πριν και μετά την έγχυση τους σκιαγραφικού μέσου)[14]. Παρόμοια, οι Kitzman et al ανέδειξαν την αποτελεσματικότητα του σκιαγραφικού μέσου Definity στην ενδοκαρδιακή διαύγαση σε ποσοστό 89% από 211 ασθενείς με μη ικανοποιητικές υπερηχογραφικές εικόνες ηρεμίας[15].

Και ενώ μέχρι τότε όλες οι μελέτες πραγματοποιούνταν με απλή δισδιάστατη απεικόνιση χωρίς χρήση αρμονικής απεικόνισης, ακόμη και μετά την εισαγωγή αυτής της τεχνικής η οποία βελτίωσε σημαντικά την ποιότητα της υπερηχογραφικής εικόνας, παρέμεινε και πάλι ένα σημαντικό ποσοστό μη διαγνωστικών υπερηχογραφικών μελετών. Δύο σημαντικές μελέτες ανέδειξαν και πάλι το επιπρόσθετο όφελος της προσθήκης σκιαγραφικού ακόμη και μετά την εισαγωγή της αρμονικής απεικόνισης, πραγματοποιούμενες σε περιβάλλον εντατικής θεραπείας. Συγκεκριμένα, ο Reilly JP συμπεριλαμβάνοντας 70 ασθενείς νοσηλευόμενους σε ICU κατέδειξε την απεικονιστική βελτίωση της τοιχωματικής τμηματικής κινητικότητας μετά την έγχυση σκιαγραφικού παρά τη χρήση αρμονικής απεικόνισης. Ειδικότερα, με την αρμονική απεικόνιση 4.4 μυοκαρδιακά τμήματα ανά ασθενή ήταν μη ερμηνεύσιμα (από τα συνολικά 16 του καρδιακού μοντέλου) έναντι μόλις 1.1 ανά ασθενή (πίνακας 4) μετά τη χρήση σκιαγραφικού Optison[16] (εικόνα 7).



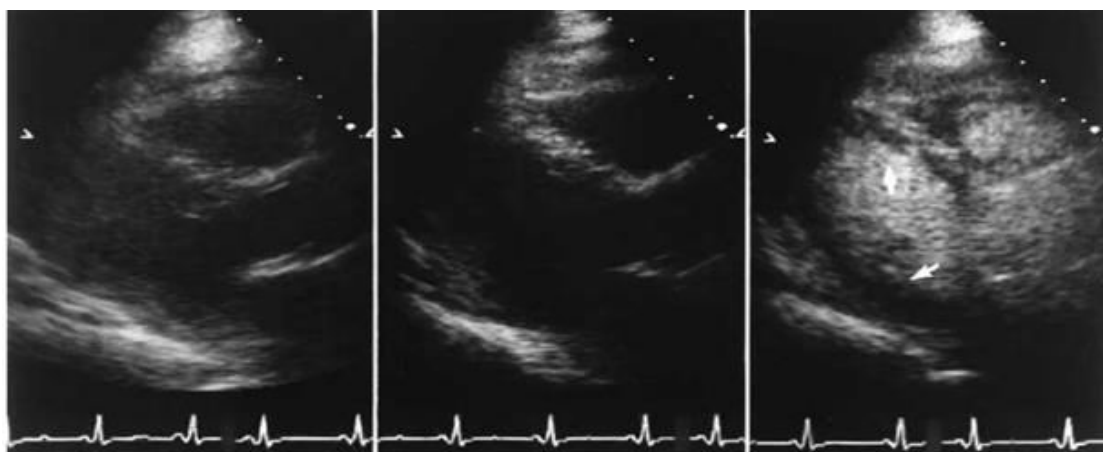
Εικόνα 7. Διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, 4 κοιλοτήτων υπερηχογραφική λήψη. Με τη συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία (**αριστερά εικόνα**) δεν απεικονίζεται καν το ενδοκάρδιο, ενώ με την προσθήκη σκιαγραφικού εντός ολίγων λεπτών αποσαφηνίζεται πλήρως το ενδοκαρδιακό όριο (**δεξιά εικόνα**).

	Standard	Harmonic	Contrast	Contrast vs. Standard	Contrast vs. Harmonic
Wall Motion: n = 16 segments/patient					
Average no. segments/patient with wall motion Confidence Score A	5.4 (34%)	4.4 (28%)	1.1 (7%)	p < 0.0001	p < 0.0001
Average no. segments/patient with wall motion Confidence Score C	7.8 (49%)	9.2 (58%)	13.7 (86%)	p < 0.0001	p < 0.0001
Ejection fraction: n = 70 patients					
No. patients with E.F. Confidence Score A	16 (23%)	9 (13%)	0 (0%)	p < 0.0001	p = 0.002
No. patients with E.F. Confidence Score C	39 (56%)	42 (62%)	64 (91%)	p < 0.0001	p < 0.0001

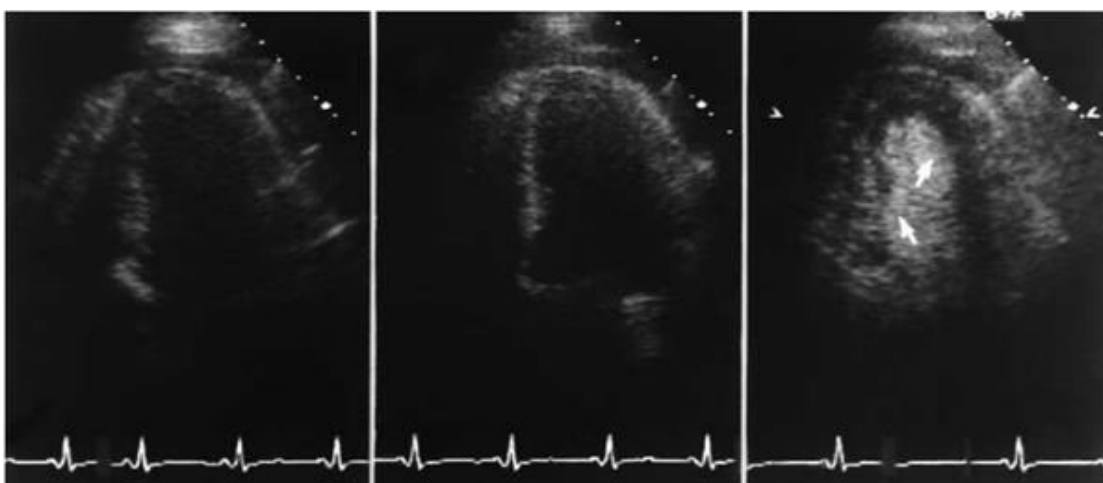
Confidence Score A: uninterpretable; Confidence Score C: sure. E.F. = ejection fraction.

Πίνακας 4. Μη ερμηνεύσιμα μυοκαρδιακά τμήματα και βεβαιότητα του εξεταστή κατά σειρά στη συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία, την αρμονική απεικόνιση και την υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης.

Παρόμοια, την ίδια χρονιά (2000) η ομάδα του Kornbluth M, μετέτρεψε μη διαγνωστικές μελέτες από πληθυσμό 50 ασθενών, υπό μηχανικό αερισμό, σε διαγνωστικές (εικόνα 8, 9) σε ποσοστό 15% με τη χρήση αρμονικής απεικόνισης, ενώ 85% επετεύχθη με την έγχυση Optison[17].



Εικόνα 8. Παραστερνική λήψη μακρού άξονα στη συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία (αριστερά), σε αρμονική απεικόνιση (κέντρο), σε προσθήκη σκιαγραφικών μέσων (δεξιά). Η αποσαφήνιση του ενδοκαρδιακού ορίου είναι εμφανής στην 3^η εικόνα (βέλη).



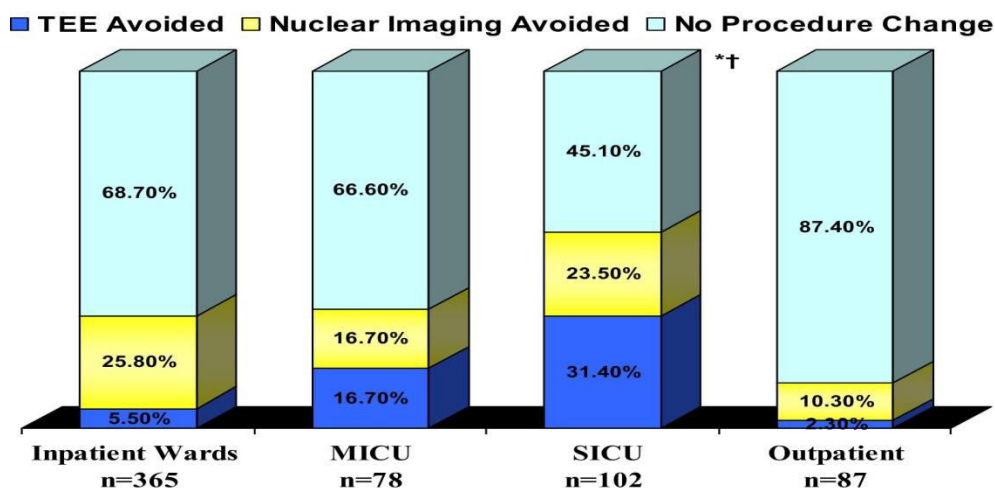
Εικόνα 9. Κορυφαία λήψη 4^{ων} κοιλοτήτων στη συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία (αριστερά), σε αρμονική απεικόνιση (κέντρο), σε προσθήκη σκιαγραφικών μέσων (δεξιά). Η αποσαφήνιση του ενδοκαρδιακού ορίου είναι εμφανής στην 3^η εικόνα (βέλη).

Ακολούθησαν άλλες 4 μελέτες με καταληκτικό σημείο την βελτίωση της απεικόνισης του ενδοκαρδιακού ορίου σε ασθενείς νοσηλευόμενους σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Συγκεκριμένα, το 2001 οι Nguyen et al σε πληθυσμό 40 ασθενών νοσηλευόμενων σε ICU με μη ικανοποιητική υπερηχογραφική εικόνα, αύξησαν το διαγνωστικό τμηματικό τοιχωματικό score από 4.5 σε 11.6 (μέγιστο σκορ: 12), καθιστώντας ως διαγνωστικές τις μελέτες σε ποσοστό 100%[18]. Με παρόμοια στρατηγική μελέτης αλλά διαφορετικό χρησιμοποιούμενο σκιαγραφικό

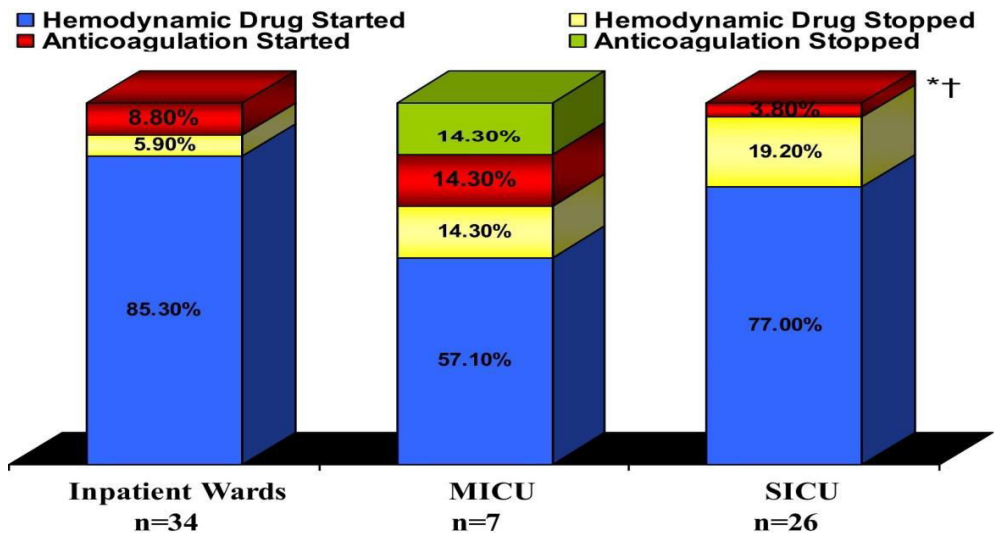
μέσο οι Nash et al(2003)[19] και Costa et al (2005)[20] κατέστησαν διαγνωστικές τις μελέτες των ασθενών στην πρώτη περίπτωση σε ποσοστό 51% (n=92) με τη χρήση Definity και οι δεύτεροι σε ποσοστό 77% με τη χρήση Sonicated albumin (n= 30). Επίσης, ο Makaryus την ίδια χρονιά κατέδειξε ότι ακόμα και οι νέοι, χωρίς μεγάλη εμπειρία, υπερηχογραφιστές με την προσθήκη σκιαγραφικών μέσων αυξάνουν το ποσοστό διαγνωστικών μελετών από 11% σε 81% σε 62 ασθενείς νοσηλευόμενους σε ICU[21].

Η μελέτη του Chen, σε αντίθεση με τις προαναφερθείσες μελέτες συνέκρινε την αρμονική απεικόνιση και την επιπρόσθετη επίδραση του σκιαγραφικού μέσου (Levovist) σε πλήθος 100 ασθενών, μη νοσηλευόμενων σε ICU, με μη ικανοποιητικές εικόνες συμβατικής υπερηχοκαρδιογραφίας και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι είναι δυνατή η μετατροπή μη διαγνωστικών σε διαγνωστικές μελέτες με την αρμονική απεικόνιση και τον σκιαγραφικό εμπλουτισμό σε ποσοστό 33% και 77% αντίστοιχα [22].

Τέλος το 2009, σε μια ιστορική προοπτική μελέτη[23] με μεγάλο πληθυσμό ασθενών (n =632) οι οποίοι είχαν αρχικά τεχνικά δυσχερείς ή μη ικανοποιητικές (suboptimal) υπερηχογραφικές μελέτες, μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού (Definity) οι μη διαγνωστικές μελέτες μειώθηκαν από 11.7% σε μόλις 0.3%, ενώ οι δυσχερείς τεχνικά μελέτες μειώθηκαν από 86.7% σε 9.8% (p<0.0001). Προ της έγχυσης σκιαγραφικού μόνο το (11.6 ± 3.3) των 17 συνολικά μυοκαρδιακών τμημάτων ήταν ικανοποιητικά απεικονιζόμενο έναντι των (16.8 ± 1.1) (p< 0.0001) μετά την έγχυση. Επίσης στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο πλάνο διαχείρισης των ασθενών με την προσθήκη σκιαγραφικών καθώς το 32.8% των ασθενών απέφυγε περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις (διάγραμμα 5) ενώ σε ποσοστό 10% τροποποιήθηκε η χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή (διάγραμμα 6).

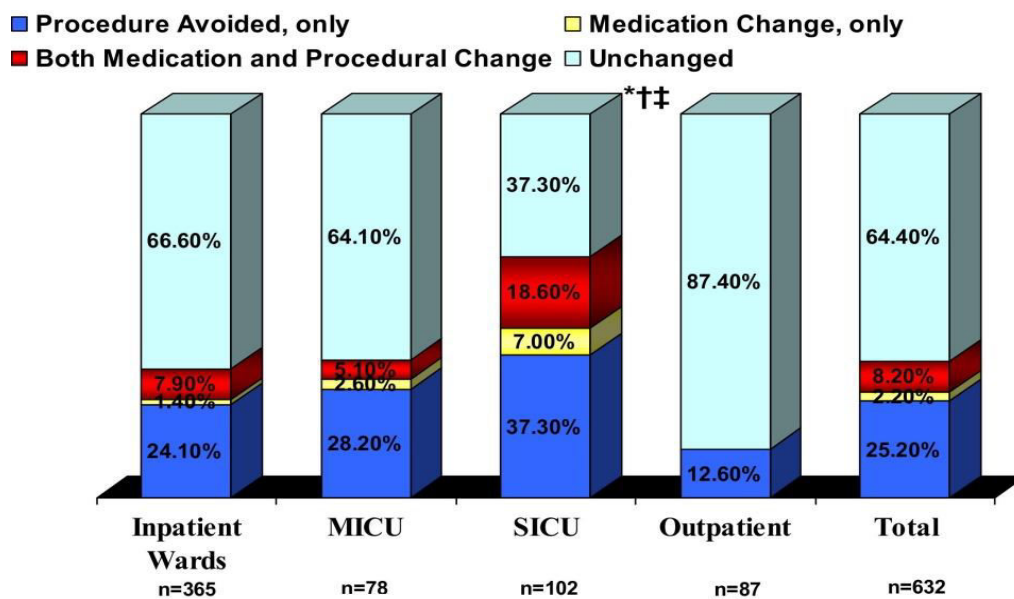


Διάγραμμα 5. Επίδραση της προσθήκης του σκιαγραφικού μέσου στην επιστράτευση ή μη περαιτέρω διαγνωστικών τεχνικών.



Διάγραμμα 6 . Επίδραση των σκιαγραφικών μέσων στο πλάνο χορηγούμενης θεραπευτικής αγωγής.

Μάλιστα, η ανάλυση κόστους-οφέλους ανέδειξε σημαντικό οικονομικό όφελος χρησιμοποιώντας το σκιαγραφικό μέσο (122 δόλ/ασθενή). Ακόμη, η ανάλυση των υποπληθυσμών της συγκεκριμένης μελέτης (νοσηλευόμενοι σε απλούς θαλάμους νοσηλείας / νοσηλευόμενοι σε ΜΕΘ παθολογικού τομέα / νοσηλευόμενοι σε ΜΕΘ χειρουργικού τομέα / εξωτερικοί ασθενείς) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η πλειοψηφία των μη διαγνωστικών αρχικά μελετών παρατηρήθηκε σε ασθενείς νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ (21%) έναντι των εξωτερικών ασθενών (5%), και επίσης το μεγαλύτερο όφελος χρήσης των σκιαγραφικών μέσων καταγράφηκε στους νοσηλευόμενους σε χειρουργικές ΜΕΘ (SICU)(διάγραμμα 7).

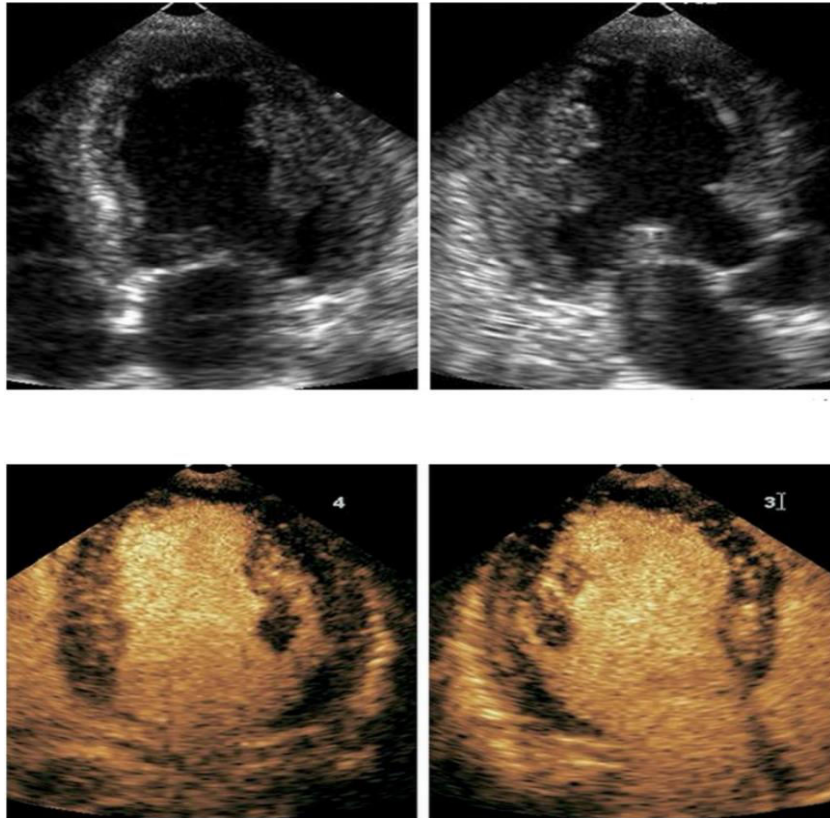


Διάγραμμα 7 . Επίδραση των σκιαγραφικών μέσων στο συνολικό πλάνο διαχείρισης του ασθενούς.

3.1.2 Εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης και όγκου της αριστερής κοιλίας

Καθώς η μέτρηση του όγκου και του κλάσματος εξώθησης (ejection fraction, EF) της αριστερής κοιλίας βασίζεται στην ιχνηλάτηση της ενδοκαρδιακής παρυφής, βάσει των προαναφερθεισών μελετών οι οποίες επικεντρώνονταν στην αποσαφήνιση του ενδοκαρδιακού ορίου έμμεσα εξάγεται το συμπέρασμα ότι η υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης ποσοτικοποιεί με μεγαλύτερη ακρίβεια τον όγκο και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Μάλιστα, πολλές από τις προαναφερθείσες μελέτες αξιολογούσαν ταυτόχρονα και την ικανότητα προσδιορισμού του κλάσματος εξώθησης. Παρόλα αυτά, κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανευρέθησαν 17 μελέτες με πρωτεύον καταληκτικό σημείο την αξιολόγηση του όγκου και του κλάσματος εξώθησης συγκριτικά με την μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR), το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου (SPECT) ή τη διοσοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφία (TOE).

Η υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς στους οποίους 2 ή περισσότερα γειτονικά μυοκαρδιακά τμήματα δεν απεικονίζονται ικανοποιητικά αλλά έχει αποδειχθεί όφελος ακόμα και σε ασθενείς στους οποίους η ποιότητα της εικόνας θεωρούνταν ικανοποιητική (εικόνα 10). Η ομάδα του Naygar μελέτησε 110 ασθενείς των οποίων οι συμβατικές υπερηχοκαρδιογραφικές εικόνες ήταν ικανοποιητικές για την αποσαφήνιση του ενδοκαρδιακού ορίου, χορηγώντας επιπρόσθετα σκιαγραφικό μέσο[24]. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων κατέδειξε ότι η εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης από διαφορετικούς υπερηχογραφιστές παρουσίασε μικρότερη διακύμανση όταν χρησιμοποιήθηκε σκιαγραφικό και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ακόμη και σε μελέτες με θεωρούμενη ως ικανοποιητική διαύγαση του ενδοκαρδιακού ορίου η προσθήκη σκιαγραφικού μέσου μειώνει την ασυμφωνία μεταξύ εξεταστών στην ποσοτικοποίηση του EF, και συνέστησε τη χρήση σκιαγραφικού ως ρουτίνα, ιδιαίτερα σε EF μεταξύ 20% και 50%.



Εικόνα 10. Ακόμα και σε ικανοποιητική υπερηχογραφική εικόνα η σκιαγραφική πλήρωση της LV βελτιώνει την ακριβή μέτρηση του κλάσματος εξώθησης.

Παρόμοια, οι Larsson et al, χορηγώντας σκιαγραφικό σε 192 ασθενείς με ικανοποιητικά ακουστικά παράθυρα κατέδειξαν καλύτερη αναπαραγωγιμότητα μέτρησης του κλάσματος εξώθησης συγκριτικά με τη συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία ακόμη και από τον ίδιο εξεταστή ανεξάρτητα εμπειρίας [25].

Επιτυγχάνοντας τον σαφή καθορισμό του ενδοκαρδιακού ορίου έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνεται η τόσο η ακρίβεια όσο και η αναπαραγωγιμότητα στην εκτίμηση του όγκου και του κλάσματος εξώθησης της ΑΡ κοιλίας [9][10]. Από τις 17 μελέτες οι οποίες ανευρέθησαν στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και οι οποίες συνέκριναν την υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης με τις υπόλοιπες απεικονιστικές τεχνικές για την εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης παρουσιάζονται η 1^η χρονολογικά και οι 5 με τον μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών και αναφορά στη διεθνή βιβλιογραφία.

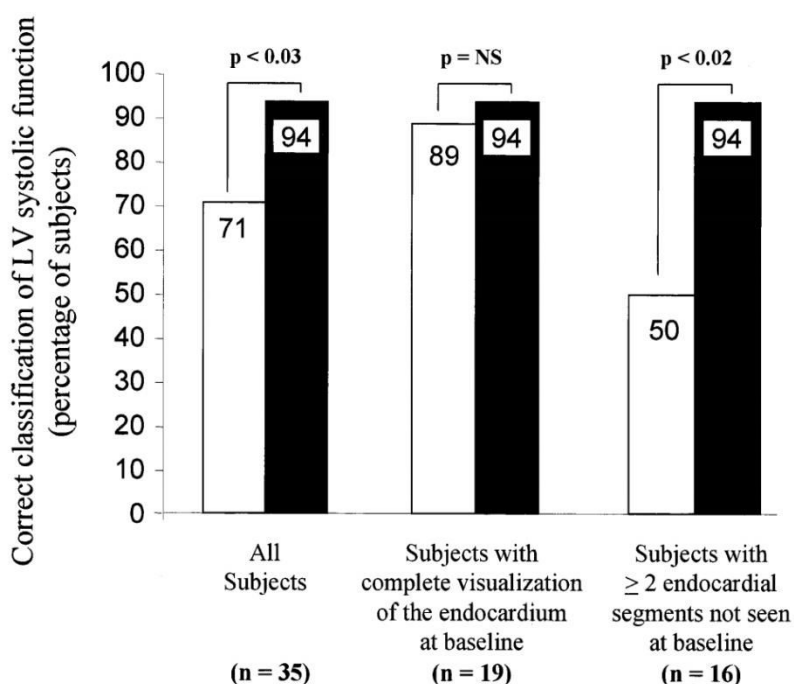
Η πρώτη μελέτη[26] πραγματοποιήθηκε από την ομάδα του Hundley το 1998 σκοπός της οποίας ήταν να αναδείξει το ρόλο των σκιαγραφικών στην εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης και του όγκου της αριστερής κοιλίας συγκρίνοντας τα υπερηχογραφικά αποτελέσματα με αυτά της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς. Γι'αυτό το σκοπό, 40 άτομα (29 άνδρες, 11 γυναίκες, από 24 έως 81 έτη) υπεβλήθησαν διαδοχικά σε CMR, σε συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία και τέλος σε υπερηχοκαρδιογραφία με χρήση σκιαγραφικού (EchoGen). Το σκιαγραφικό μέσο βελτίωσε την εκτίμηση του τελοδιαστολικού όγκου ($p < 0.02$), του τελοσυστολικού όγκου ($p < 0.01$) και του κλάσματος εξώθησης ($p < 0.03$), (πίνακας 5) και η σωστή ταξινόμηση των ασθενών ανάλογα με το κλάσμα εξώθησης

[(φυσιολογικό >50%, μέτρια μειωμένο (35% - 49%) ή σοβαρά μειωμένο (<35%)] αυξήθηκε από 71% σε 94%, ($p < 0.03$). Τα ευρήματα ήταν ιδιαίτερα εντυπωσιακά όταν 2 ή περισσότερα γειτονικά μυοκαρδιακά τμήματα δεν ήταν ορατά κατά την αρχική – προ έγχυσης σκιαγραφικού – μελέτη (διάγραμμα 6).

	Standard Echo-MRI	Contrast Echo-MRI	p Value
Heart rate (min^{-1})	3.0 ± 2.3	2.9 ± 2.4	0.44
Mean arterial pressure (mm Hg)	4.5 ± 4.7	4.9 ± 5.0	0.30
End diastolic volume (ml)	21 ± 13	15 ± 14	0.038
End systolic volume (ml)	17 ± 13	12 ± 9	0.015
LVEF	0.08 ± 0.06	0.05 ± 0.03	0.031

All values are mean \pm 1 SD. LVEF = left ventricular ejection fraction; MRI = magnetic resonance imaging.

Πίνακας 4. Απόλυτη διαφορά μετρήσεων τελοσυστολικού, τελοδιαστολικού όγκου και κλάσματος εξώθησης μεταξύ συμβατικής υπερηχογραφίας, υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης και μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς.



Διάγραμμα 7. Στους ασθενείς με πλήρη ενδοκαρδιακή διαύγαση, η χορήγηση σκιαγραφικού μέσου ήταν χωρίς στατιστικά σημαντικά όφελος σε αντίθεση με αυτούς, όπου 2 ή περισσότερα μυοκαρδιακά τμήματα δεν ήταν ορατά στη μελέτη ηρεμίας, η προσθήκη σκιαγραφικών βελτίωσε σημαντικά την σωστή ταξινόμηση των ασθενών με βάση το κλάσμα εξώθησης (φυσιολογικό, μετρίως μειωμένο, σοβαρά μειωμένο). Οι διαφανείς ράβδοι αντιστοιχούν στη συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία και οι αδιαφανείς στην υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης.

Μία από τις σημαντικότερες μελέτες για την ανάδειξη του ρόλου των σκιαγραφικών στην εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης και του όγκου της AP

κοιλίας υπήρξε η νορβηγική προοπτική μελέτη της ομάδας του Malm με πληθυσμό 110 ασθενών (2004)[27]. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν κατά σειρά σε υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη με χρήση αρμονικής απεικόνισης, σε υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη με χρήση σκιαγραφικού και σε μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, με την προσθήκη σκιαγραφικών στην υπερηχοκαρδιογραφία επετεύχθη μεγαλύτερη σύγκλιση με τα αποτελέσματα της CMR. Συγκεκριμένα, το κλάσμα εξώθησης από (-18.1 έως 8.3%) σε (-7.7% έως 4.1%), ο τελοδιαστολικός όγκος από (-98.2 έως -11.7 ml) σε (-59.0 έως 10.7 ml) και ο τελοσυστολικός όγκος από (-58.8 έως 21.8 ml) σε (-38.6 έως 23.9 ml). Το κλάσμα εξώθησης παρουσίαζε διαφορά $\geq 10\%$ σε 23 ασθενείς προ της έγχυσης σκιαγραφικού έναντι 0 ασθενών μετά τη χρήση σκιαγραφικού ($p < 0.001$). Επίσης η ανάλυση μεταξύ των εξεταστών αλλά και από τον ίδιο τον εξεταστή (intraobserver and interobserver analysis) με την προσθήκη σκιαγραφικού περιόρισε το εύρος τιμών του εκτιμώμενου EF για κάθε μελέτη. Συμπερασματικά, απεδείχθη ότι η υπερηχοκαρδιογραφική ποσοτικοποίηση του όγκου και του EF της AP κοιλίας ήταν πιο ακριβής και αναπαραγωγίσιμη με τη χρήση ηχοαντιθετικών παραγόντων και ότι χωρίς τη χρήση τους το κλάσμα εξώθησης και οι όγκοι υποεκτιμώνται σημαντικά.

Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξε και η επίσης μεγάλη ($n=120$) πολυκεντρική μελέτη των Hoffmann et al[28] όπου οι ασθενείς υπεβλήθησαν διαδοχικά κοιλιογραφία, σε μαγνητική τομογραφία καρδιάς, σε συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία και σε υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης με χρήση SonoVue. 50 ασθενείς (42%) είχαν ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, 43 ασθενείς είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική (36%) και 18 ασθενείς σε CABG (15%). Το κλάσμα εξώθησης ήταν ($56.2 \pm 18.3\%$) στην κοιλιογραφία, ($54.1 \pm 12.9\%$) στην MRI, ($50.9 \pm 15.3\%$) στη συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία και ($54.6 \pm 16.8\%$) μετά την προσθήκη σκιαγραφικών (πίνακας 6, 7). Η συσχέτιση του EF μεταξύ κοιλιογραφίας και υπερηχοκαρδιογραφίας αυξήθηκε από 0.72 χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού σε 0.83 στην υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης ($P < 0.05$). Παρόμοια, η συσχέτιση του EF μεταξύ της MRI και της υπερηχοκαρδιογραφίας αυξήθηκε από 0.60 σε 0.77 με την προσθήκη σκιαγραφικού ($P < 0.05$). Βάσει αυτών συμπεραίνεται ότι η συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία (χωρίς σκιαγραφικό μέσο) υποεκτίμησε το κλάσμα εξώθησης και υπήρξε μέτρια συσχέτιση με την MRI. Αντίθετα, η υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης συνέβαλε σε ακριβέστερη μέτρηση του EF και βελτίωσε τη συσχέτιση με την MRI. Μάλιστα, η προσθήκη σκιαγραφικών αύξησε τη συμφωνία μεταξύ των εξεταστών σε επίπεδο συγκρίσιμο με την MRI και υψηλότερο μάλιστα από την κοιλιογραφία.

	End-diastolic volume (mL)	End-systolic volume (mL)	Ejection fraction (%)	n
Cineventriculography, biplane	187 ± 105	90 ± 84	56.2 ± 18.3	100
Magnetic resonance imaging, SAX	174 ± 50	84 ± 45	54.1 ± 12.9	55
Unenhanced echocardiography	115 ± 53	62 ± 48	50.9 ± 15.3	115
Contrast-enhanced echocardiography	147 ± 60	73 ± 56	54.6 ± 16.8	115

Πίνακας 6. Μετρήσεις τελοδιαστολικού, τελοσυστολικού όγκου και κλάσματος εξώθησης μεταξύ συμβατικής υπερηχοκαρδιογραφίας, υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης, κοιλιογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς.

	Unenhanced echocardiography	Contrast-enhanced echocardiography	P	n
Ejection fraction				
Cine-angiography, biplane, %	-5.3 ± 12.9	-2.1 ± 10.3	<0.01	100
Magnetic resonance imaging, %	0.8 ± 10.6	4.6 ± 8.7	<0.01	55
End-diastolic volume				
Cine-angiography, biplane, mL	-72.7 ± 83.7	-39.7 ± 87.7	<0.001	100
Magnetic resonance imaging, mL	-72.3 ± 39.8	-42.3 ± 36.9	<0.001	55
End-systolic volume				
Cine-angiography, biplane, mL	-29.0 ± 50.5	-15.6 ± 52.7	<0.001	100
Magnetic resonance imaging, mL	-35.7 ± 32.5	-27.2 ± 27.4	<0.001	55

Reduction of differences by use of contrast-enhanced echocardiography [based on results of Offr 1 for cine-angiography, MRI (SAX), and echo readings (manual tracing, biplane assessment)].

Πίνακας 7. Απόλυτη διαφορά μετρήσεων τελοσυστολικού, τελοδιαστολικού όγκου και κλάσματος εξώθησης μεταξύ συμβατικής υπερηχογραφίας, υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης, κοιλιογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς.

Ο Mistry N. και η ομάδα του μελέτησαν[29] 150 ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου (STEMI) προ τριμήνου με 4 διαφορετικές απεικονιστικές τεχνικές την ίδια μέρα στον καθένα (συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία, υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης, MRI, SPECT) για τον προσδιορισμό του κλάσματος εξώθησης και του τελοδιαστολικού όγκου. Ενώ η μέτρηση του EF από τις 4 απεικονιστικές τεχνικές κατέδειξε γενικά μικρές διαφορές (πίνακας 8), η διαφορά στην μέτρηση του μέσου τελοδιαστολικού όγκου ωστόσο ήταν υψηλότερη στην MRI συγκριτικά με τη συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία (54.9 mL), την υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης (41.7 mL) και το SPECT (54.6 mL). Συμπερασματικά, υπήρξε καλύτερη συσχέτιση στην ποσοτικοποίηση του τελοδιαστολικού όγκου με την προσθήκη σκιαγραφικού μέσου έχοντας ως gold standard εξέταση την μαγνητική τομογραφία καρδιάς.

	Standard echo	Contrast echo	SPECT	MRI
EF (%)	56 (50-64)	57 (49-64)	64 (54-70)**	57 (50-63)
EDV (mL)	104 (86-135)	129 (102-145) [†]	102 (83-128)	162 (133-193)**
ESV (mL)	48 (34-62)	51 (38-70)	36 (25-57)	66 (50-92)

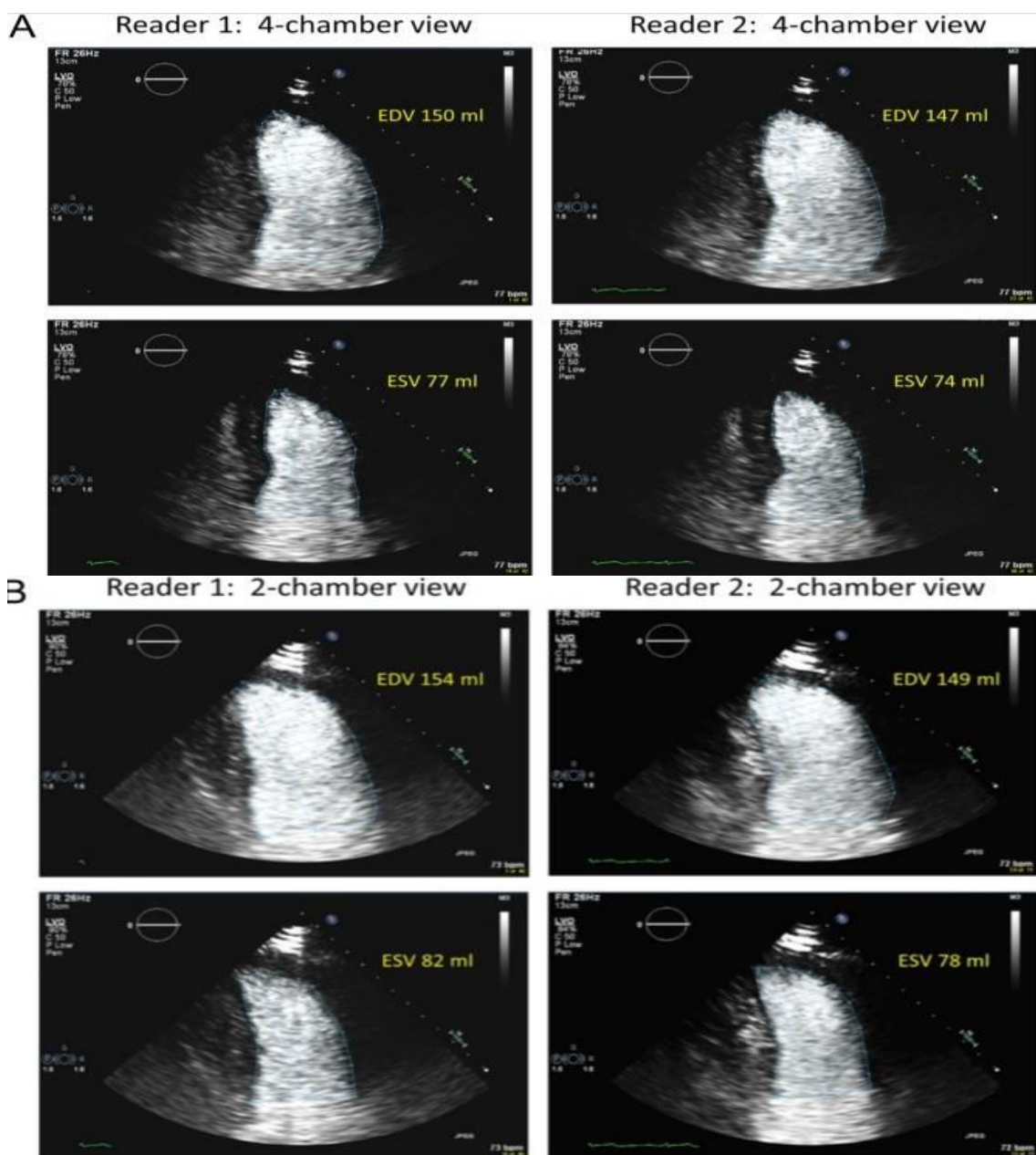
Values are given as medians (25th, 75th percentiles). EF, ejection fraction; EDV, end-diastolic volume; ESV, end-systolic volume; echo, echocardiography; SPECT, single-photon emission computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging.
^{**}P < 0.01 compared with the other methods.
[†]P < 0.01 compared with standard echo and SPECT.

Πίνακας 8. Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας και όγκοι μετρούμενοι με διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία, υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης, σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου και μαγνητική τομογραφίας καρδιάς (n=150).

Η ακρίβεια της αναπαραγωγιμότητας του εκτιμώμενου κλάσματος εξώθησης είναι κλινικά σημαντικότερη όταν οι ακριβείς μετρήσεις του EF και του όγκου της αριστερής κοιλίας θα καθορίσουν την εμφύτευση απινιδωτή,

αμφικολιακού καρδιακού επανασυγχρονισμού ή θα προσδιορίσουν τον κατάλληλο χρόνο επεμβατικής αντιμετώπισης μιας ασυμπτωματικής σοβαρής βαλβιδοπάθειας. Ακόμη, η σημασία της αναπαραγωγιμότητας του EF είναι εξαιρετική σε περιπτώσεις ογκολογικών ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν καρδιοτοξική χημειοθεραπεία για την ανίχνευση καρδιοτοξικότητας και προσαρμογή της θεραπείας.

Οι Tan Suwatanaviroj et al μελετώντας[30] 150 ογκολογικούς ασθενείς προσδιόρισαν στο 4% ως την ελάχιστη διαφορά στο κλάσμα εξώθησης (Simpson's μέθοδος) την οποία αξιόπιστα η υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης μπορεί να ανιχνεύσει και επιβεβαίωσαν ότι η χρήση σκιαγραφικών είναι ικανό και αξιόπιστο εργαλείο για την ανίχνευση καρδιοτοξικότητας (πτώση κλάσματος >10% ή πτώση σε επίπεδο <53%). Στη συγκεκριμένη μελέτη επαναληπτικές μετρήσεις των όγκων και του κλάσματος εξώθησης πραγματοποιήθηκαν από έναν υπερηχογραφοειστή και έναν καρδιολόγο (εικόνα 11).



Εικόνα 11. Η καταγραφή των ενδοκαρδιακών ορίων και των όγκων της αριστερής κοιλίας για τον υπολογισμό του EF ως 48% από τον έναν εξεταστή 1 και 49% από τον εξεταστή 2. . **(A)** 4 κοιλιοτήτων κορυφαία λήψη **(B)** 2 κοιλιοτήτων κορυφαία λήψη.

Τέλος, το 2018 ο Aws Alherbish[31] θέλησε να αξιολογήσει τη συμβολή της χρήσης σκιαγραφικών στο θεραπευτικό πλάνο ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, όπου η καταμέτρηση κλάσματος εξώθησης μικρότερου ή μεγαλύτερου από 35% θα καθορίσει την εμφύτευση ή όχι απινιδωτή. Συγκεκριμένα, στους 39 ασθενείς (από τους συνολικά 55 ασθενείς της μελέτης) οι οποίοι παρουσίαζαν μη ικανοποιητικές ποιοτικά υπερηχογραφικές εικόνες η προσθήκη των σκιαγραφικών συνέβαλε στη σωστή επαναταξινόμηση του κλάσματος εξώθησης από $\leq 35\%$ σε $> 35\%$ σε 5 (13%) ασθενείς και αντίστροφα από $> 35\%$ σε $\leq 35\%$ σε 2 (5%) ασθενείς έχοντας ως gold standard τις μετρήσεις από την μαγνητική τομογραφία καρδιάς (πίνακας 9, διάγραμμα 8). Συμπερασματικά, η χρήση σκιαγραφικών σε σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μη ικανοποιητικές υπερηχογραφικές εικόνες βοηθά στην καταλληλότερη διαχείριση των θεραπευτικών επιλογών αποφεύγοντας ταυτόχρονα άλλες ακριβότερες διαγνωστικές τεχνικές για τον ίδιο σκοπό.

	Non-contrast echo with optimal images (n = 16)	Non-contrast echo with suboptimal images (n = 39)	Contrast-enhanced echo (n = 39)
Agreement with CMR in LVEF $\leq 35\%$ vs $> 35\%$	15 (94%) ^a	30 (77%) ^b	35 (90%) ^c
Disagreement with CMR in LVEF $\leq 35\%$ vs $> 35\%$	1 (6%)	9 (23%)	4 (10%)
Overestimation by echo	1 (6%)	4 (10%)	2 (5%)
Underestimation by echo	0 (0%)	5 (13%)	2 (5%)

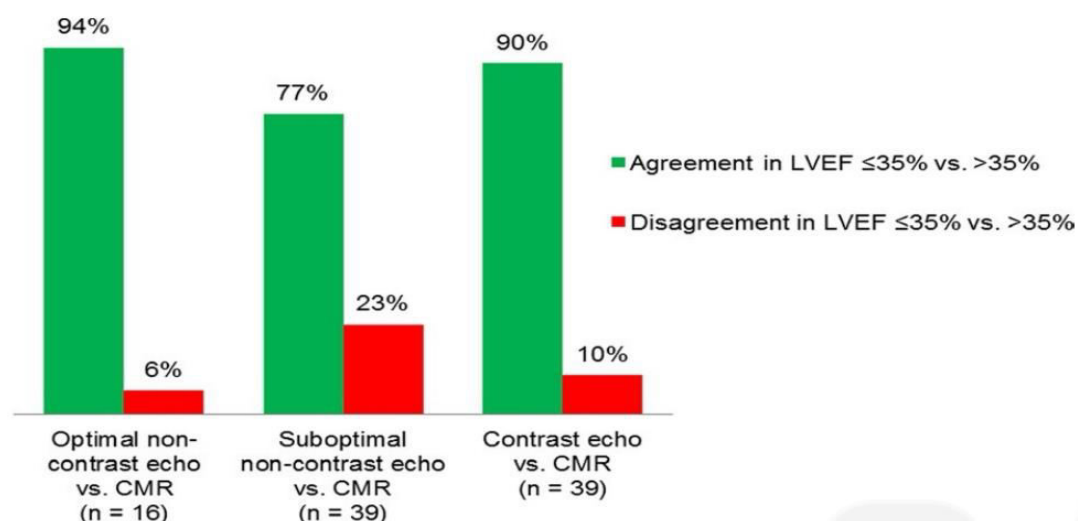
CMR = cardiac magnetic resonance; LVEF = left ventricular ejection function;

^a $\kappa = 0.862$.

^b $\kappa = 0.491$.

^c $\kappa = 0.769$.

Πίνακας 9. Συμφωνία στο κλάσμα εξώθησης $\leq 35\%$ vs $> 35\%$ μεταξύ υπερηχοκαρδιογραφίας με ή χωρίς έγχυση σκιαγραφικού μέσου και μαγνητική τομογραφία καρδιάς.



Διάγραμμα 8. Συμφωνία στον προσδιορισμό κλάσματος εξώθησης $\leq 35\%$ vs $>35\%$ μεταξύ μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς, υπερηχοκαρδιογραφίας με ικανοποιητικές ποιοτικά (optimal) εικόνες, υπερηχοκαρδιογραφίας με μη ικανοποιητικές ποιοτικά (suboptimal) εικόνες και υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης.

Αξίζει να σημειωθεί ότι κοινό δευτερεύον συμπέρασμα όλων των προαναφερθεισών μελετών υπήρξε η σοβαρή υποεκτίμηση των ενδοκαρδιακών όγκων (έως και 30–40%) στη συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία συγκριτικά με τις νεότερες απεικονιστικές τεχνικές.

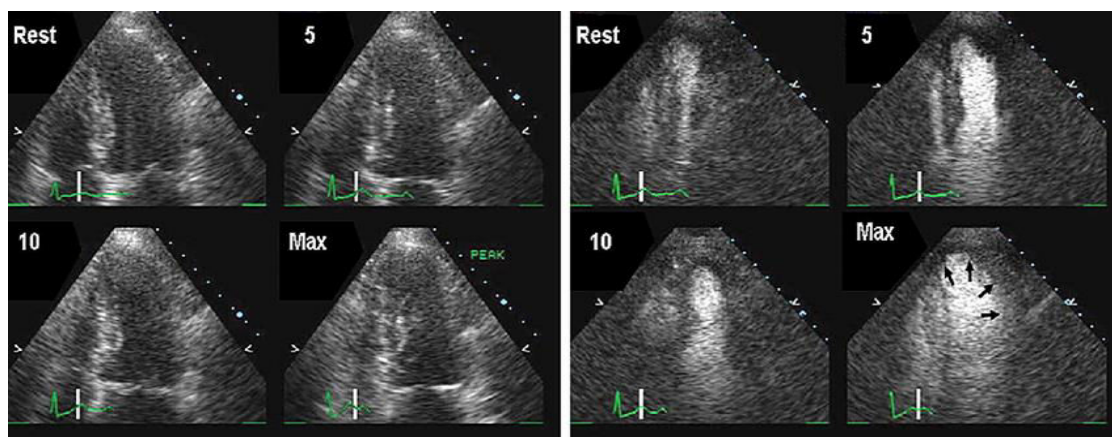
3.1.3 Κατά τη διενέργεια δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας (stress echocardiography)

Πλήθος μελετών έχει αποδείξει την ικανότητα των σκιαγραφικών μέσων να αυξάνουν το ποσοστό των διαγνωστικών μελετών βελτιώνοντας την απεικόνιση των τμηματικών υποκινησιών και τη βεβαιότητα του εξεταστή στην ερμηνεία της μελέτης. Η ομάδα του Malhotra V μελέτησε[32] 200 ασθενείς για να αξιολογήσει εάν η χρήση σκιαγραφικού (Optison) κατά τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία προσφέρει διαγνωστικό όφελος είτε χρησιμοποιείται η βασική υπερηχοκαρδιογραφία (n=52), είτε επιπρόσθετα της χρήσης αρμονικής απεικόνισης (n=148). Η βαθμολόγηση της απεικόνισης πραγματοποιήθηκε για 5 μυοκαρδιακά τμήματα (πρόσθιο, κατώτερο, διαφραγματικό, πλάγιο και την κορυφή) ως εξής: 0 → κανένα μυοκαρδιακό τμήμα ορατό, 1 → 1 μυοκαρδιακό τμήμα ορατό, 2 → 2 μυοκαρδιακά τμήματα ορατά, 3 → 3 μυοκαρδιακά τμήματα ορατά, 4 → 4 μυοκαρδιακά τμήματα ορατά, 5 → όλα τα μυοκαρδιακά τμήματα ορατά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η προσθήκη του σκιαγραφικού βελτίωσε σημαντικά την αποσαφήνιση του ενδοκαρδιακού ορίου τόσο στην ηρεμία όσο και στην κόπωση. Συγκεκριμένα, αποδείχθηκε όφελος είτε διενεργήθηκε βασική υπερηχοκαρδιογραφία (4.1 ± 1.0 έναντι 2.3 ± 1.3 , $P < .001$) είτε χρησιμοποιήθηκε αρμονική απεικόνιση (4.8 ± 0.5 έναντι 3.3 ± 1.1 , $P < .001$). Συμπερασματικά, ο συνδυασμός αρμονικής απεικόνισης και σκιαγραφικού μέσου συνέβαλε σε σχεδόν πλήρη και σταθερή αποσαφήνιση του ενδοκαρδίου σε ηρεμία και κόπωση και κατά συνέπεια οδήγησε σε ευχερέστερη εκτίμηση των τμηματικών υποκινησιών.

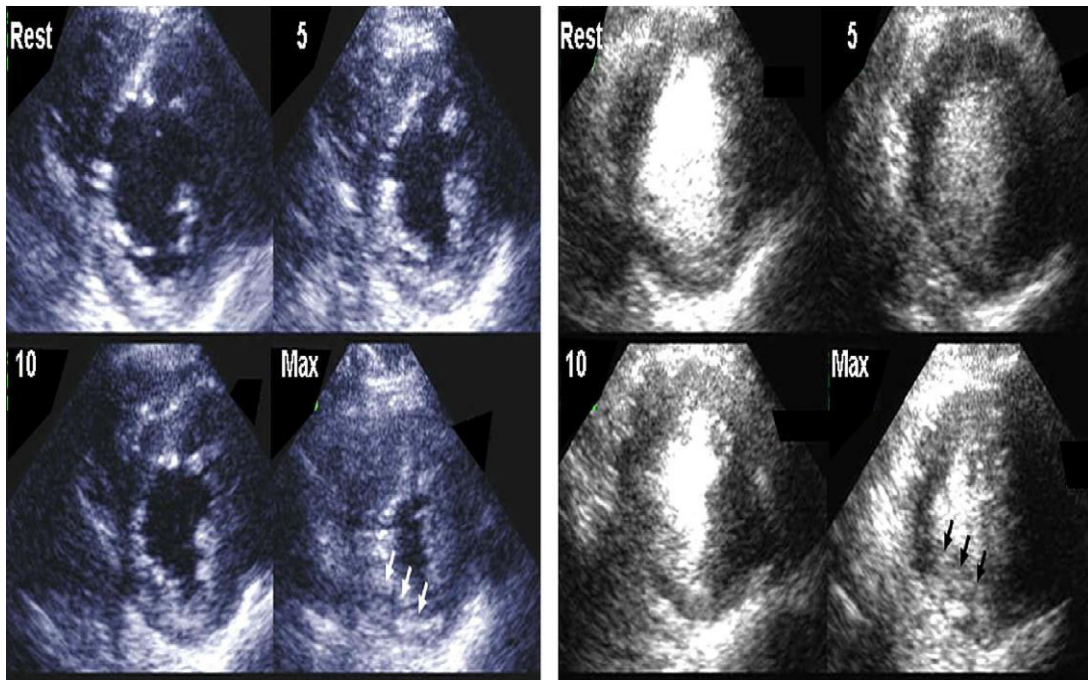
Ένα έτος αργότερα, ο Rainbird AJ και η ομάδα του[33] συνέκρινε επίσης την προσθήκη ή μη των σκιαγραφικών μέσων κατά τη διάρκεια δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας με χρήση δοβουταμίνης (dobutamine stress echocardiography). Η απεικόνιση της τμηματικής μυοκαρδιακής κινητικότητας, η ποιότητα της εικόνας και η βεβαιότητα της ερμηνείας της μελέτης αξιολογήθηκαν πριν και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού. Τόσο στην ηρεμία και όσο στη μέγιστη κόπωση, η προσθήκη του Optison κατέδειξε βελτίωση των προαναφερθέντων καταληκτικών σημείων και δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ποιότητας απεικόνισης από την ηρεμία στην κόπωση, όπως συνέβη χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού. Συμπερασματικά, αποδείχθηκε και πάλι η σημαντική βελτίωση της αποσαφήνισης του ενδοκαρδιακού ορίου και των τμηματικών υποκινησιών με την

προσθήκη σκιαγραφικών μέσων και στη φαρμακευτική δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία.

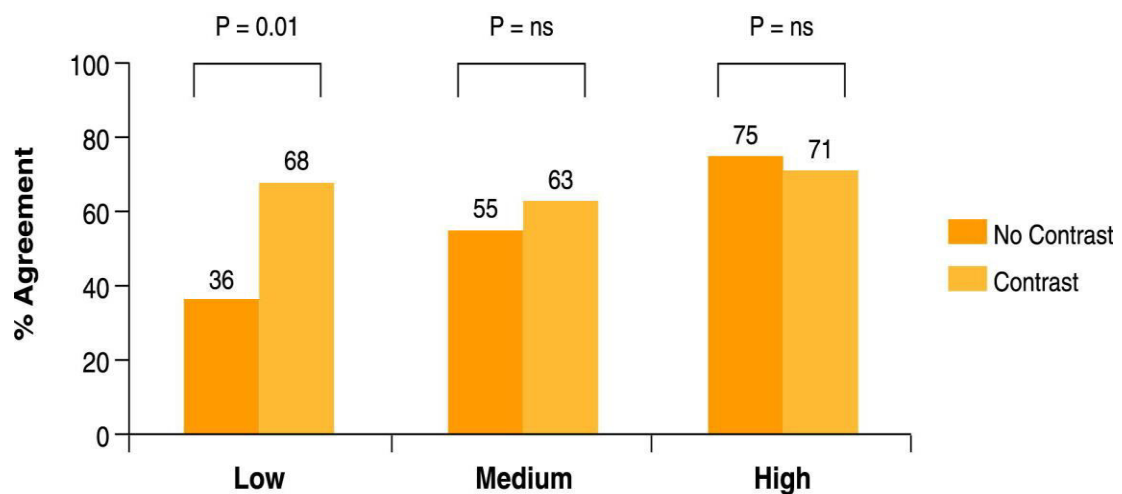
Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει καλύτερη συσχέτιση των αγγειογραφικών ευρημάτων των στεφανιαίων αγγείων με τα αποτελέσματα δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας, όταν χρησιμοποιήθηκε σκιαγραφικό μέσο. Σημαντική μελέτη προς αυτή την κατεύθυνση υπήρξε η τυχαίοποιημένη μελέτη "OPTIMIZE". Συγκεκριμένα, οι Plana et al[34] αξιολόγησαν την επίδραση της προσθήκης σκιαγραφικού στην ανίχνευση στεφανιαίας νόσου μελετώντας 101 ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν τόσο σε δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία χωρίς χρήση σκιαγραφικού μέσου όσο και με προσθήκη σκιαγραφικού (με χρονική διαφορά 4 ωρών τουλάχιστον έως 24 ωρών) επιτυγχάνοντας παρόμοια αιμοδυναμική κόπωση. Η χρήση του σκιαγραφικού μέσου βελτίωσε το ποσοστό των ικανοποιητικά απεικονιζόμενων τμημάτων (από 72+/-24% σε 95+/-8%) στην ηρεμία και περισσότερο σε κόπωση (67+/-28% σε 96+/-7%), ($p < 0.001$). Η βελτίωση της υπερηχογραφικής εικόνας ήταν μεγαλύτερη στις κορυφαίες λήψεις (εικόνες 12,13). Σε χωρίς χρήση σκιαγραφικού δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία, το 36% των μελετών ήταν αρνητικές, 50% ανέδεξαν ισχαιμία, ουλή στο 6% και 8% ήταν μη διαγνωστικές (ενώ όλες κατέστησαν διαγνωστικές με την προσθήκη σκιαγραφικού). Η κατανομή των μελετών με την προσθήκη σκιαγραφικού ήταν ως εξής: αρνητικές 40%, θετικές για ισχαιμία 55%, και ύπαρξη ουλής 5% ($p = 0.01$). Η μέση επαλήθευση της παρουσίας ή απουσίας στεφανιαίας νόσου στην στεφανιογραφία ήταν 57% για την απλή δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία και αυξήθηκε στο 68% με την προσθήκη σκιαγραφικού ($p = 0.06$). Η ευαισθησία και η ειδικότητα για ανίχνευση CAD αυξήθηκε από 75% και 51% αντίστοιχα σε 80% και 55% με την προσθήκη σκιαγραφικού, χωρίς να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά. Η ακριβής εντόπιση ισχαιμίας ήταν υψηλότερη με τη χρήση σκιαγραφικού (66% vs. 53%) ($p = 0.02$). Από την επιμέρους ανάλυση των υποκατηγοριών εξάγεται το συμπέρασμα ότι επί αυξημένης βεβαιότητας του εξεταστή στην ερμηνεία των μελετών DSE χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού μέσου δεν υπήρξε σημαντικό όφελος από την προσθήκη σκιαγραφικού στη συμφωνία με τα αγγειογραφικά αποτελέσματα. Αντίθετα, σημαντικό και μέτριο όφελος παρατηρήθηκε επί χαμηλής και μέτριας βεβαιότητας του εξεταστή αντίστοιχα (διάγραμμα 9) . Ακόμη, σημειώθηκε σημαντική επίδραση της χρήσης σκιαγραφικού μέσου όταν (>2) μυοκαρδιακά τμήματα δεν απεικονίζονταν ικανοποιητικά στις συμβατικές μελέτες (διάγραμμα 10).



Εικόνα 12. Τυπικό παράδειγμα επίδρασης του σκιαγραφικού μέσου κατά τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με χρήση δοβουταμίνης σε ασθενή με μη ικανοποιητική αρχικά αποσαφήνιση του ενδοκαρδίου.

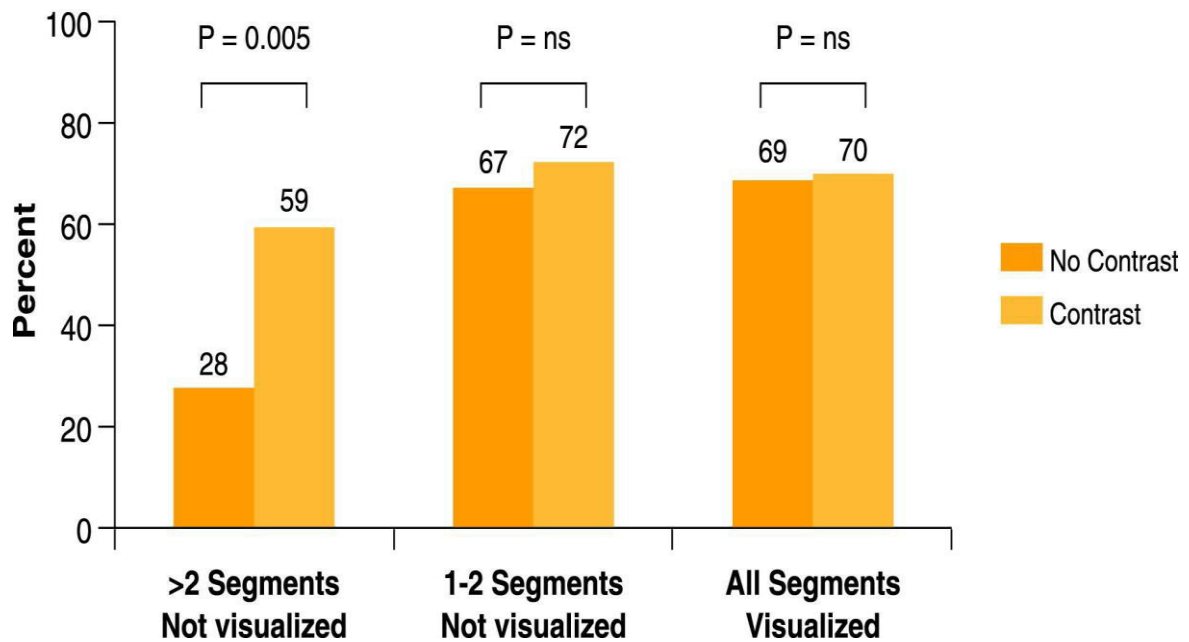


Εικόνα 13. Τυπικό παράδειγμα επίδρασης του σκιαγραφικού μέσου κατά τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με χρήση δοβουταμίνης σε ασθενή με άριστη αποσαφήνιση του ενδοκαρδίου και στις αρχικές εικόνες.



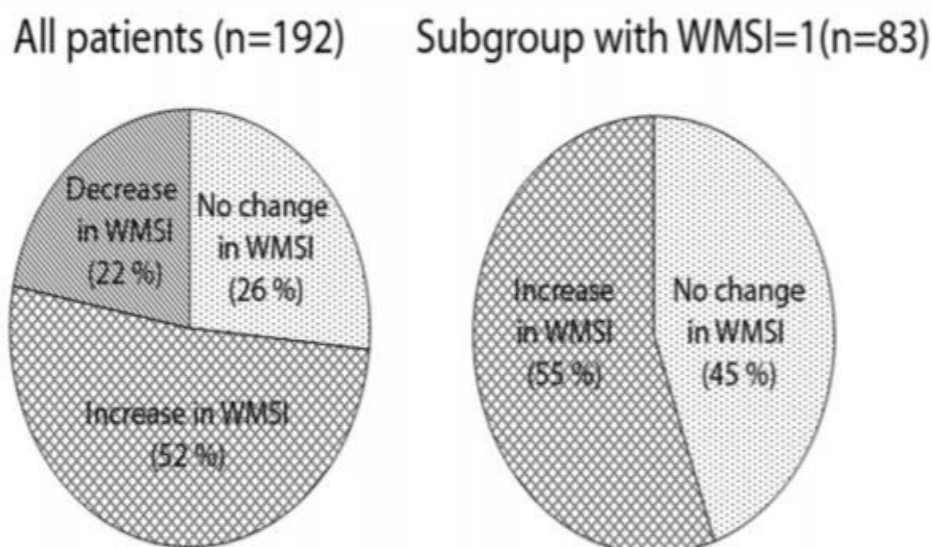
Confidence Score

Διάγραμμα 9. Επίδραση των σκιαγραφικών μέσων στην ακρίβεια της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας με δοβουταμίνη σε σχέση με τη βεβαιότητα ερμηνείας της συμβατικής μελέτης.



Διάγραμμα 10. Επίδραση των σκιαγραφικών μέσων στην ακρίβεια της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας με δοβουταμίνη σε σχέση με τον αριθμό των ικανοποιητικά απεικονιζόμενων μυοκαρδιακών τμημάτων. Παρατηρείται η σημαντική επίδραση της χρήσης σκιαγραφικού μέσου όταν >2 μυοκαρδιακά τμήματα δεν απεικονίζονται ικανοποιητικά στις συμβατικές μελέτες. Μικρότερη επίδραση παρατηρήθηκε όταν 1 με 2 μυοκαρδιακά τμήματα δεν απεικονίζονταν ενώ δε σημειώθηκε καμία διαφορά εάν όλα τα απεικονιζόμενα τμήματα ήταν ορατά.

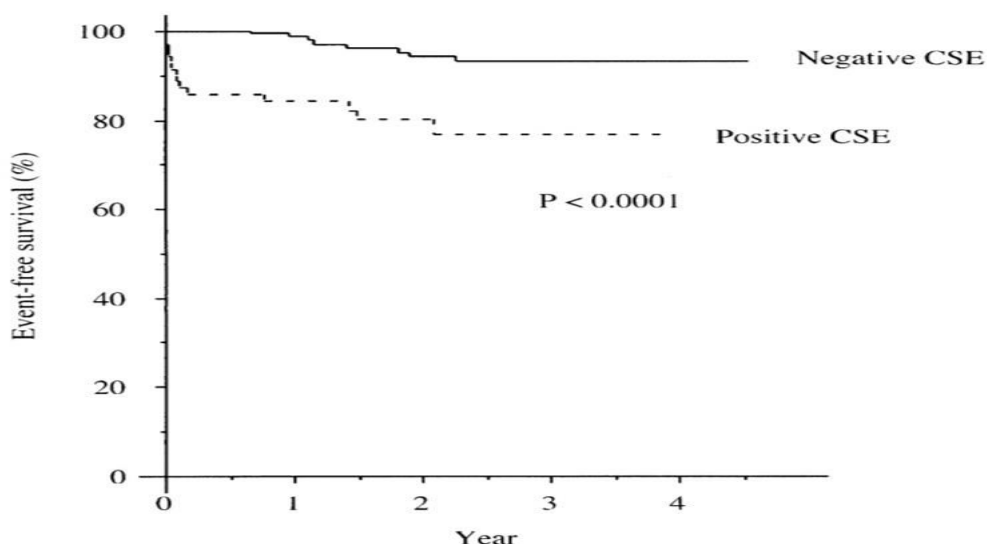
Τέλος, ακόμη και σε μελέτες δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας με ικανοποιητική ποιότητα της υπερηχογραφικής εικόνας, η προσθήκη σκιαγραφικών ανέδειξε τμηματικές υποκινησίες σε ποσοστό 55% των μελετών στις οποίες είχαν παραμείνει αδιάγνωστες σε προηγούμενη, χωρίς χρήση σκιαγραφικού, μελέτη (διάγραμμα 11) σύμφωνα με τη μελέτη του Larsson το 2016 [35].



Διάγραμμα 11 .Η αλλαγή στο wall motion score index (WMSI) στο 55% της αρχικής ομάδας

(26% του συνολικού αριθμού ασθενών) όπου δεν είχε παρατηρηθεί καμία τμηματική υποκινησία.

Η προγνωστική σημασία της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας με χρήση σκιαγραφικών μέσω μελετήθηκε σε 283 ασθενείς οι οποίοι είχαν μάλιστα δυσχερές ακουστικό παράθυρο προ της χορήγησης σκιαγραφικού από τον Ναογυκί Υοκογυατα και την ερευνητική ομάδα του[36]. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν (736 +/- 337) ημέρες και κατά την παρακολούθηση οι 24 (8.5%) βίωσαν καρδιακό σύμβαμα. Γενικά, η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία ήταν 60.9%, 76.8%, 19.7% και 95.5% αντίστοιχα. Οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier ασθενών με θετικές έναντι αρνητικών CSE (contrast stress echocardiography) φαίνονται στο διάγραμμα (12) ($P < 0.0001$). Επίσης, καταδείχθηκε ότι η θετική CSE είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας καρδιακών συμβαμάτων έπειτα από την ανίχνευση τμηματικών υποκινησιών σε ηρεμία (πίνακες 9, 10). Συμπερασματικά, η θετική δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με χρήση σκιαγραφικού προβλέπει επιτυχώς καρδιακά συμβάματα σε ασθενείς με πτωχή αρχικά υπερηχογραφική εικόνα ενώ η αρνητική υποδεικνύει καλή πρόγνωση.



Διάγραμμα 12 . Η Kaplan-Meier καμπύλη επιβίωσης ελεύθερης από καρδιακά συμβάματα σε ασθενείς με αρνητική και θετική (CSE).

Variable	RR (95% CI)	P value
Wall-motion abnormality at rest	5.2 (2.3-12)	.0001
Positive CSE	4.7 (2.1-11)	.0002
History of previous cardiac revascularization	4.1 (1.8-9.2)	.0011
Previous MI	3.2 (1.2-7.4)	.0186
Sex (male)	3 (1.3-8.4)	.0110
Rest LVEF	0.94 (0.92-0.97)	.0005

Variable	RR (95% CI)	P value
Positive CSE	3.7 (1.6-8.7)	.0019
Rest LVEF	0.95 (0.92-0.98)	.0053

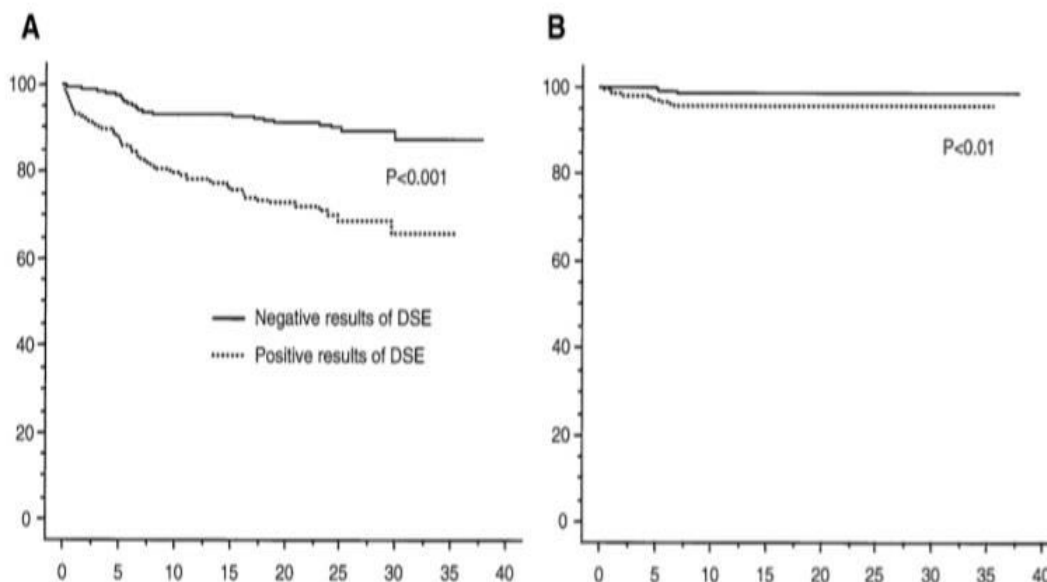
CI, Confidence interval; CSE, contrast stress echocardiography; LVEF, left ventricular ejection fraction; RR, risk ratio.

CI, Confidence intervals; CSE, contrast stress echocardiography; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; RR, risk ratio.

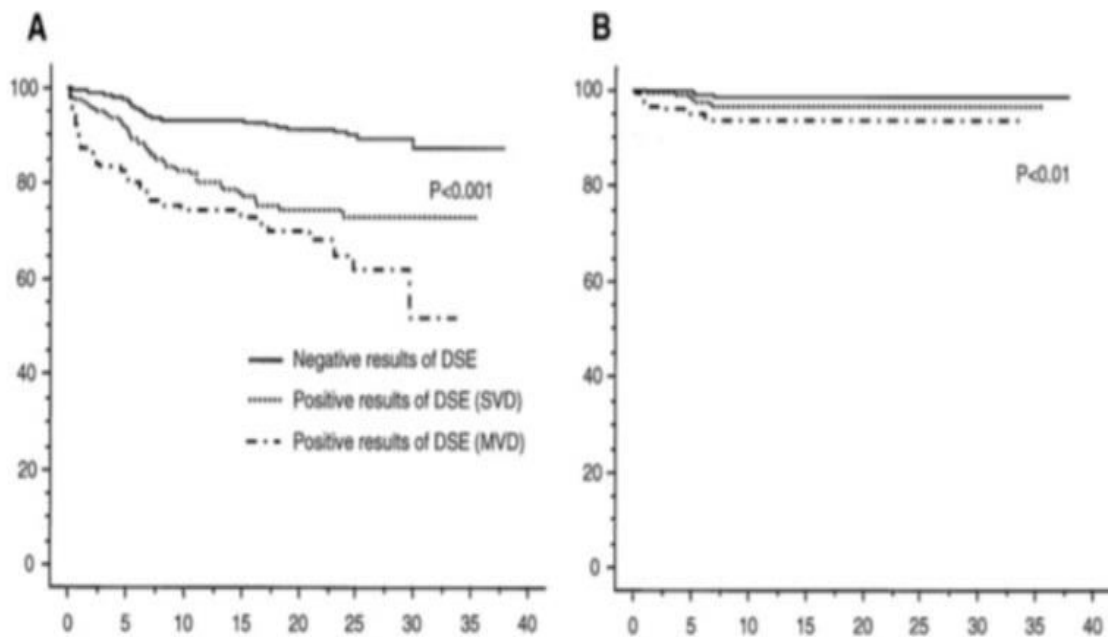
Πίνακας 10, 11. (Αριστερά, 10): Μίας μεταβλήτης προγνωστικοί παραγοντες καρδιακών συμβαμάτων. (Δεξιά, 11): Πολλών μεταβλητων προγνωστικοί παραγοντες καρδιακών συμβαμάτων.

Ακόμη μια μεγάλη μελέτη[37] (n = 893, μέση ηλικία: 66.581 άνδρες) με σκοπό την αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας της χρήσης σκιαγραφικών κατά τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία παρουσιάστηκε από την ομάδα του Ryutarō Wake το 2006. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς αφού υπεβλήθησαν σε δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με χρήση σκιαγραφικού μέσου παρακολουθήθηκαν για (15 +/- 10) μήνες και καταγράφηκε η επίπτωση των σκληρών (καρδιακός θάνατος, μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου) και του συνολικού αριθμού των καρδιακών συμβαμάτων (σκληρά καρδιακά συμβάματα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ασταθής στηθάγχη, επαναγγείωση). Διαπιστώθηκε ότι η τριετής επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς με θετική μελέτη δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας (ελεύθερη συμβαμάτων 3της επιβίωση: 66% σε θετική μελέτη, 87% σε αρνητική, ελεύθερη σκληρών καρδιακών συμβαμάτων: 96% σε θετική, 98% σε αρνητική) (διάγραμμα 13). Ακόμη, η ταξινόμηση των θετικών μελετών ανάλογα με την εκτιμώμενη έκταση κατανομής στεφανιαίας νόσου (1 αγγείο ή πολυαγγειακή νόσος) ανέδειξε ότι η ανεύρεση υποκινησιών κατά τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με κατανομή ενδεικτική πολυαγγειακής νόσου συνοδεύτηκε από σημαντικά χαμηλότερη τριετή επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων (διάγραμμα 14).

WAKE, ET AL.



Διάγραμμα 13. Ελεύθερη συμβαμάτων 3της επιβίωση **A:** συνολικά καρδιακά συμβάματα **B:** σκληρά καρδιακά συμβάματα, σύμφωνα με τη διάγνωση της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας με χρήση δοβουταμίνης.



Διάγραμμα 14 . Ελεύθερη συμβαμάτων 3τής επιβίωση **A**: συνολικά καρδιακά συμβάματα **B**: σκληρά καρδιακά συμβάματα, ασθενών με φυσιολογική μελέτη δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας με χρήση δοβουταμίνης ή θετική μελέτη ενδεικτικής νόσου ενός αγγείου ή θετική μελέτη ενδεικτικής πολυαγγειακής νόσου.

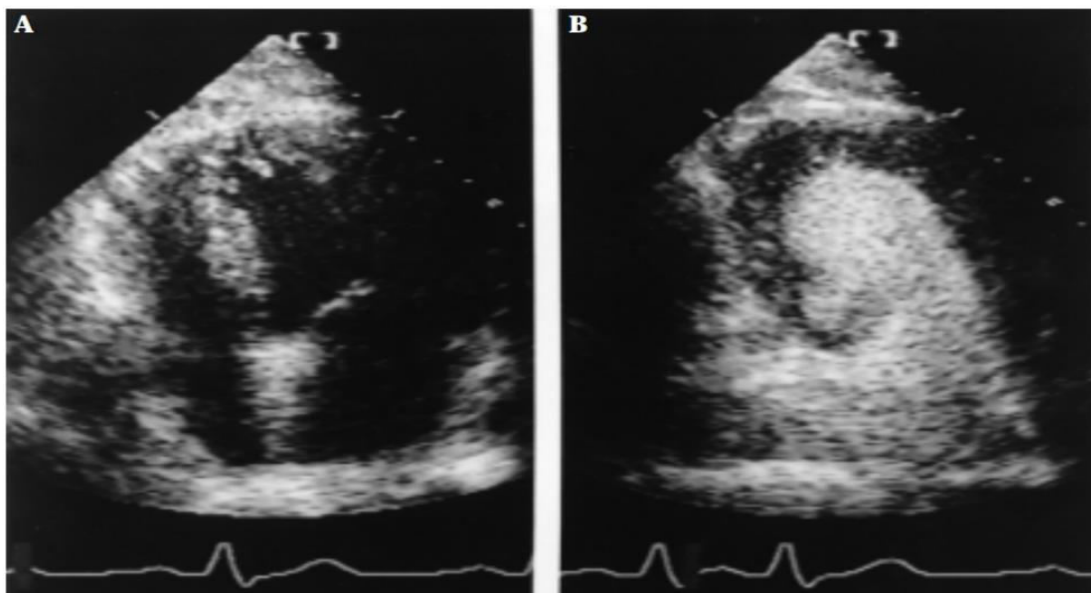
Μάλιστα, η θετική δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία ($P < 0.0001$, Hazard ratio: 2.48) και ο δείκτης μυοκαρδιακής κινητικότητας κατά την μέγιστη κόπωση (wall motion score index, WMSi) >1.5 ($P < 0.0001$, HR: 2.41) αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες των συνολικών καρδιακών συμβαμάτων ενώ για τα σκληρά καρδιακά συμβάματα αναδείχθηκε και πάλι ο δείκτης μυοκαρδιακής κινητικότητας κατά την μέγιστη κόπωση (wall motion score index, WMSi) >1.5 ($P < 0.0001$, HR: 6.65) και η ηλικία > 70 years ($P < 0.005$, HR: 3.27). Συμπερασματικά, η δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με την ταυτόχρονη χρήση σκιαγραφικών παρέχει σημαντικές πληροφορίες για μελλοντικά καρδιακά συμβάματα.

Ακόμη, με το συνδυασμό απεικόνισης της αιμάτωσης (perfusion) του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της κόπωσης συμπληρώνεται μια υψηλού επιπέδου αξιολόγηση της τμηματικής και συνολικής συστολικής λειτουργίας καθώς οριακές διαταραχές της μυοκαρδιακής πάχυνσης κατά την κόπωση εκτιμώνται καλύτερα όταν εντοπίζονται ταυτόχρονα υπενδοκαρδιακές διαταραχές άρδευσης. Οι λεπτομέρειες αυτής της τεχνικής θα αναλυθούν παρακάτω.

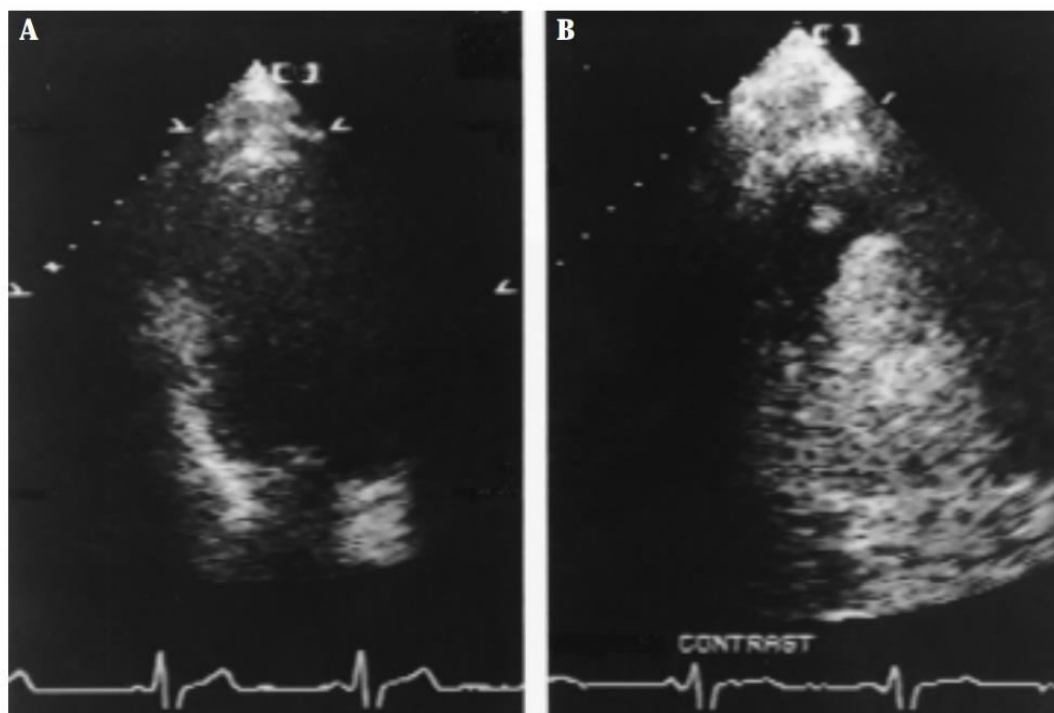
3.1.4 Αξιολόγηση της καρδιακής δομής (cardiac structure)

Η χρήση σκιαγραφικού μέσου είναι ιδιαίτερα σημαντική για την απεικόνιση παθολογίας εντοπιζόμενης στην κορυφή της αριστερής κοιλίας καθώς η πλήρης απεικόνιση της συχνά περιορίζεται εξαιτίας παρασίτων (near-field ring-down artefacts) και βράχυνσης του μακρού άξονα κατά την κορυφαία λήψη (foreshortening). Επίσης, παρά τη χρήση αρμονικής απεικόνισης, ιδιαίτερα σε λεπτά άτομα, η αποσαφήνιση της κορυφής παραμένει δυσχερής γιατί η ηχητική δέσμη απαιτείται να ταξιδέψει ικανή απόσταση προ της δημιουργίας αρμονικών συχνοτήτων.

Με την έγχυση σκιαγραφικού μέσου επιτρέπεται η πλήρης απεικόνιση της κορυφής ενώ σε ύπαρξη θρόμβου απεικονίζεται σαφές έλλειμμα πλήρωσης. Ιστορική μελέτη για την ανάδειξη αυτού του σημαντικού ρόλου των σκιαγραφικών πραγματοποιήθηκε το 1999 από την ομάδα του S Thanigaraj[38]. Συγκεκριμένα, αφού πραγματοποιήθηκαν απλές υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες σε 409 ασθενείς υπόπτων παρουσίας θρόμβου, οι 190 εξ' αυτών δεν έδωσαν σαφή απάντηση (46%), οπότε στους 48 από τους 190 ασθενείς ακολούθησε (εντός 1-4 ημερών) υπερηχοκαρδιογραφία με χρήση σκιαγραφικού μέσου. Στους 43 εκ των 48 ασθενών η υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης έδωσε σαφή απάντηση σχετικά με την παρουσία ή απουσία θρόμβου ($P < .0001$). Εκτός από την ανίχνευση (εικόνα 14) ή αποκλεισμό (εικόνα 13) παρουσίας θρόμβου ετέθησαν και άλλες διαγνώσεις (πίνακας 12), όπως η παρουσία υπετροφικής μυοκαρδιοπάθειας κορυφής, η ύπαρξη ψευδοτενόντιας χορδής και σπογγώδους μυοκαρδίου. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι 81 από τους 409 ασθενείς ήταν νοσηλευόμενοι σε μονάδες εντατικής θεραπείας και οι μη διαγνωστικές αρχικά μελέτες έγιναν διαγνωστικές σε ποσοστό 79%. Συμπερασματικά, η χρήση των σκιαγραφικών αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια παρουσίας ή μη θρόμβου σε ασθενείς με μη διαγνωστικές βασικές υπερηχογραφικές εικόνες και ιδίως σε ασθενείς νοσηλευόμενους σε κριτική κατάσταση.



Εικόνα 13. Δισδιάστατη διαθωρακική απεικόνιση απεικόνιση 4 κοιλιοτήτων (A) ύποπτη για παρουσία θρόμβου στην κορυφή. Μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού (B) αποσαφηνίζεται το ενδοκαρδιακό όριο και περιορίζονται τα παράσιτα κορυφής αποκλείοντας την ύπαρξη θρόμβου.



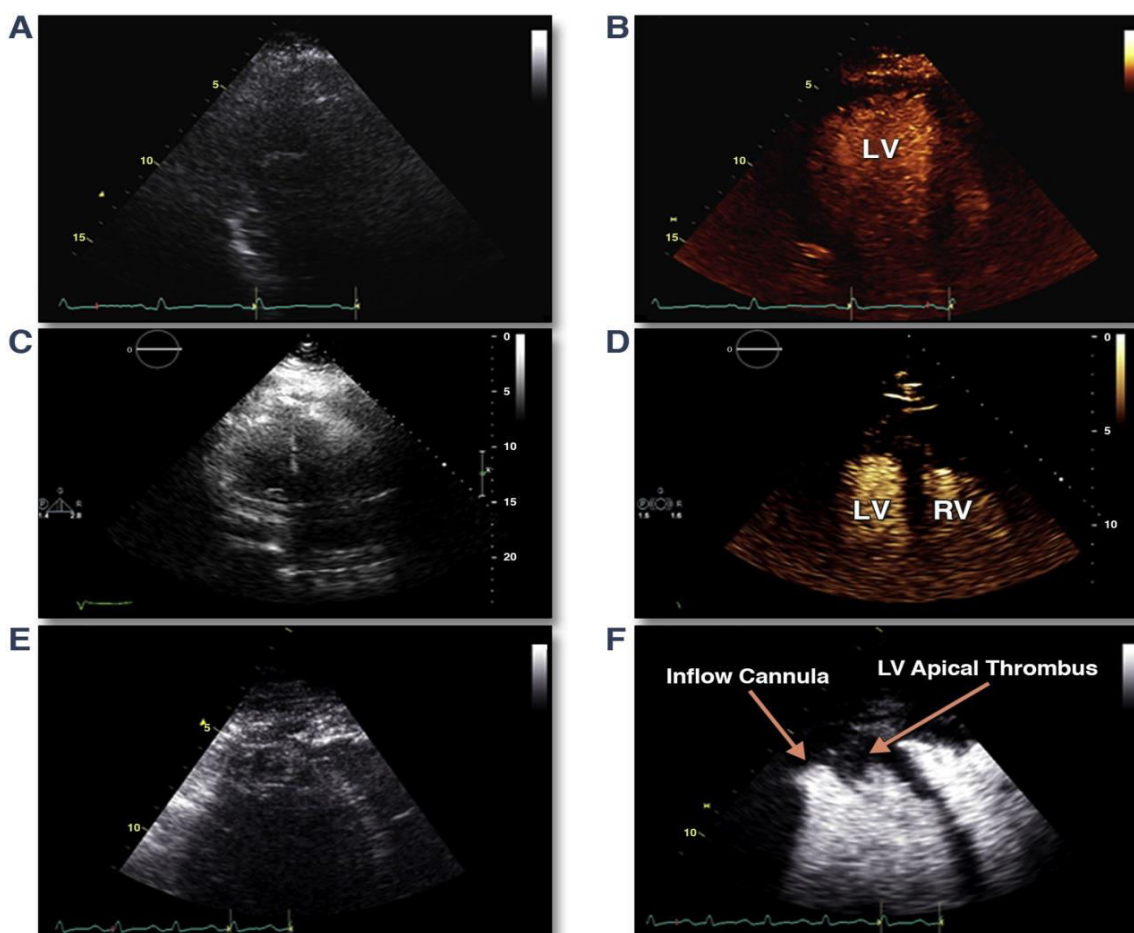
Εικόνα 14. (A) Δισδιάστατη διαθωρακική απεικόνιση 4 κοιλιοτήτων με μη ικανοποιητική υπερηχογραφική ποιότητα και υποψία θρόμβου. (B) Μετά τη χορήγηση σκιαστικού η παρουσία θρόμβου είναι σαφής.

	No. of patients (total = 48)	Precontrast finding	Postcontrast finding
1.	11	Probable LV thrombus	Definite evidence of thrombus
2.	2	Probable LV thrombus	Apical hypertrophy
3.	1	Probable LV thrombus	Prominent apical trabeculation
4.	1	Probable LV thrombus	False tendon
5.	28	Probable LV thrombus	No thrombus (ie, image artifacts)
6.	5	Probable LV thrombus	Probable LV thrombus

Πίνακας 12. Υπερηχογραφικά ευρήματα πριν και μετά τη χορήγηση σκιαστικού μέσου σε ασθενείς με υποψία παρουσίας θρόμβου.

Σε περιβάλλον κριτικής κατάστασης ασθενών με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια οι οποίοι φέρουν συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (Left Ventricle Assist Devices, LVAD), τα σκιαγραφικά μέσα εντοπίζουν ευχερέστερα προσκολλημένους θρόμβους στον χώρο εισδοχής και εκροής των συσκευών. Οι Fine NM et al[39] χρησιμοποίησαν σκιαγραφικά μέσα σε 12 από συνολικά 251 ασθενείς με LVAD οι οποίοι είχαν μη διαγνωστικές βασικές υπερηχογραφικές μελέτες.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι 10 (83%) μελέτες κατέστησαν διαγνωστικές (εικόνα 15) και στις 5 (42%) άλλαξε και η διαχείριση των περιστατικών είτε αναγνωρίζοντας ύπαρξη θρόμβου κοντά στο χώρο εισροής της συσκευής με συνακόλουθη τιτλοποίηση αντιπηκτικής αγωγής, είτε αυξάνοντας την ινóτροπη υποστήριξη λόγω αναγνώρισης μειωμένης λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας, είτε προσαρμόζοντας τη ταχύτητα εξώθησης της συσκευής. Επίσης αξίζει να σημειωθεί ότι η προσθήκη σκιαγραφικών μέσων δεν επηρέασε τις παραμέτρους λειτουργίας των συσκευών ούτε παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.



Εικόνα 15.

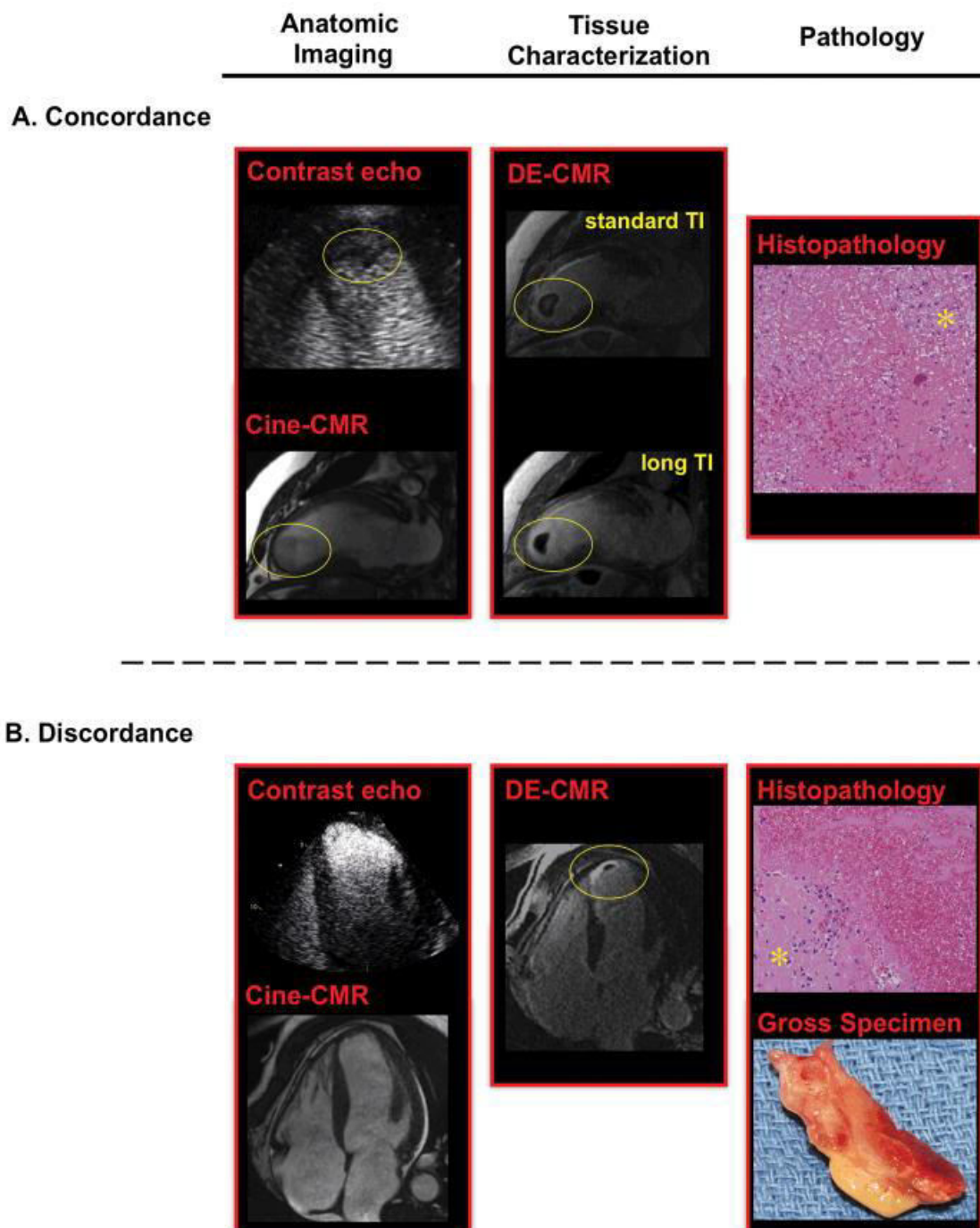
(A) (B). Υπερηχογραφικές λήψεις πριν **(A)** και μετά **(B)** τη χορήγηση σκιαγραφικών μέσων με αποσαφήνιση του ενδοκαρδιακού ορίου στη 2^η περίπτωση.

(C) (D). Υπερηχογραφικές λήψεις πριν **(C)** και μετά **(D)** τη χορήγηση σκιαγραφικών μέσων με αποκάλυψη διατεταμένης δεξιάς κοιλίας στη 2^η περίπτωση.

(E) (F). Υπερηχογραφικές λήψεις πριν **(E)** και μετά **(F)** τη χορήγηση σκιαγραφικών μέσων με αποκάλυψη θρόμβου κοντά στο χώρο εισροής της συσκευής LVAD στη 2^η περίπτωση.

Η ομάδα του Jonathan W Weinsaft συνέκρινε την ικανότητα της υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης και της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς για την αναγνώριση της παρουσίας θρόμβου σε 121 ασθενείς [40] αυξημένου κινδύνου για παρουσία θρόμβου λόγω ιστορικού εμφράγματος μυοκαρδίου και καρδιακής ανεπάρκειας. Ειδικότερα, συνέκρινε την ικανότητα της ανατομικής απεικόνισης (υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης, cine-CMR) με τον ιστικό χαρακτηρισμό (DE-CMR) ως προς την ικανότητα ανίχνευσης θρόμβων. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν διαδοχικά

σε συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία, υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης και μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Η προσθήκη σκιαγραφικού σχεδόν διπλασίασε την ευαισθησία (61% vs. 33%, $p < 0.05$) και αύξησε την ακρίβεια (92% vs. 82%, $p < 0.01$) έναντι της συμβατικής υπερηχοκαρδιογραφίας. Η υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης προσέγγισε τη μαγνητική τομογραφία καρδιάς κινούμενης ακολουθίας (cine-CMR) στην ανίχνευση θρόμβου ($\kappa = 0.79$, $p < 0.001$) αλλά όχι και τη μαγνητική τομογραφία καρδιάς με την τεχνική της καθυστερημένης ενίσχυσης, DE-CMR ($p < 0.05$) (εικόνα 16). Ειδικότερα, οι θρόμβοι που μπορεί να μην ανιχνευθούν με την προσθήκη σκιαγραφικών είναι κυρίως τοιχωματικοί και μικροί σε όγκο ($p < 0.05$). Αξίζει να σημειωθεί ότι η κλινική σημασία αυτού του είδους θρόμβων δεν έχει μελετηθεί.



Εικόνα 16. Θρόμβος κορυφής σε ανατομική και ιστικού χαρακτηρισμού απεικόνιση.

- (A) Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα θρόμβου κορυφής (κύκλος) εντοπιζόμενου τόσο με ανατομική απεικόνιση (αριστερά, contrast echo 4 κοιλοτήτων, cine-CMR 2 κοιλοτήτων) όσο και με ιστικό χαρακτηρισμό (κέντρο, DE-CMR).
- (B) Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα ασυμφωνίας ύπαρξης μικρού τοιχωματικού θρόμβου κορυφής (κύκλος) μεταξύ ανατομικής απεικόνισης (αριστερά, contrast echo 4 κοιλοτήτων, cine-CMR 4 κοιλοτήτων) και ιστικού χαρακτηρισμού (κέντρο, DE-CMR).

Και στα 2 παραδείγματα, η χειρουργική αφαίρεση επιβεβαίωσε την παρουσία θρόμβου βασιζόμενη σε ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά.

Άλλη σημαντική μελέτη η οποία ανέδειξε τη συμβολή της χρήσης σκιαγραφικών μέσων στην ανίχνευση ενδοκαρδιακών θρόμβων μετά από έμφραγμα και την επιλογή της αντιπηκτικής-αντιαιμοπεταλιακής αγωγής διενεργήθηκε από την ομάδα του Hans-Marc J Siebelink. Σε 156 ασθενείς[41] με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου (πρόσθιο στο 85%) στους οποίους η βασική υπερηχοκαρδιογραφία ήταν μη διαγνωστική στους 123 και στους 33 συνηγορούσε υπέρ της παρουσίας θρόμβου, πραγματοποιήθηκε υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης. Με την προσθήκη σκιαγραφικών και οι 123 μελέτες κατέστησαν διαγνωστικές: 14 με παρουσία θρόμβου, 109 ελεύθερες θρόμβου. Εκ των 33 ασθενών με την υποψία θρόμβου, αυτή επιβεβαιώθηκε στους 20 (61%) και στους υπολοίπους αποκλείστηκε. Ανάλογα τροποποιήθηκε και η φαρμακευτική αγωγή που ελάμβαναν οι ασθενείς έτσι ώστε σε 34 (68%) συνολικά ασθενείς να αναβαθμιστεί από αντιαιμοπεταλιακή σε αντιπηκτική και σε 13 από 33 (39%) αποφεύχθηκε η ταυτόχρονη χορήγηση αχρείαστης αντιπηκτικής αγωγής.

Ακόμη, με τη χρήση σκιαγραφικών μέσων σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς βελτιώνεται η διάγνωση μετεμφραγματικών επιπλοκών όπως είναι η ρήξη μυοκαρδίου αλλά και η ανεύρεση ανευρύσματος, ψευδοανεύρυσματος και θρόμβου. Η χρήση σκιαγραφικών είναι ιδιαίτερα σημαντική στη διαφορική διάγνωση μεταξύ αληθούς ανευρύσματος και ψευδοανευρύσματος καθώς τα δεύτερα προσδιορίζονται από την παρουσία στενού μίσχου και πλήρωσης του περικαρδιακού σάκου με σκιαγραφικό κατά τη συστολή. Ο R. Moreno μελέτησε 6 ασθενείς[42] με υποψία κοιλιακού ψευδοανευρύσματος μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου σύμφωνα με τη συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία. Ειδικότερα, χορηγήθηκε Levonist για να απεικονίσει ευχερέστερα τη ροή από την αριστερή κοιλία προς την κοιλότητα του ψευδοανευρύσματος και στους 2 από τους 6 ασθενείς η οριστική διάγνωση τέθηκε μόνο μετά την έγχυση του σκιαγραφικού.

Επίσης, ο Sumit Mittle ανέδειξε την αξία της χρήσης των σκιαγραφικών σε περίπτωση υποψίας ρήξης μυοκαρδίου, μίας επείγουσας και δυνητικά θανατηφόρας επιπλοκής μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου. Συγκεκριμένα, παρουσίασε 2 περιστατικά[43] με προηγηθέν έμφραγμα μυοκαρδίου όπου η προσθήκη των σκιαγραφικών μέσων στο ένα απέκλεισε την ύπαρξη ψευδοανευρύσματος καθώς δεν παρατηρήθηκε σκιαγραφικός εμπλουτισμός του περικαρδιακού σάκου, διάγνωση που επιβεβαιώθηκε με θωρακοτομή και κοιλιογραφία ενώ στο 2^ο περιστατικό συνετέλεσε στη σωστή διάγνωση της ρήξης του μυοκαρδίου μέσω του σκιαγραφικού εμπλουτισμού του περικαρδιακού σάκου.

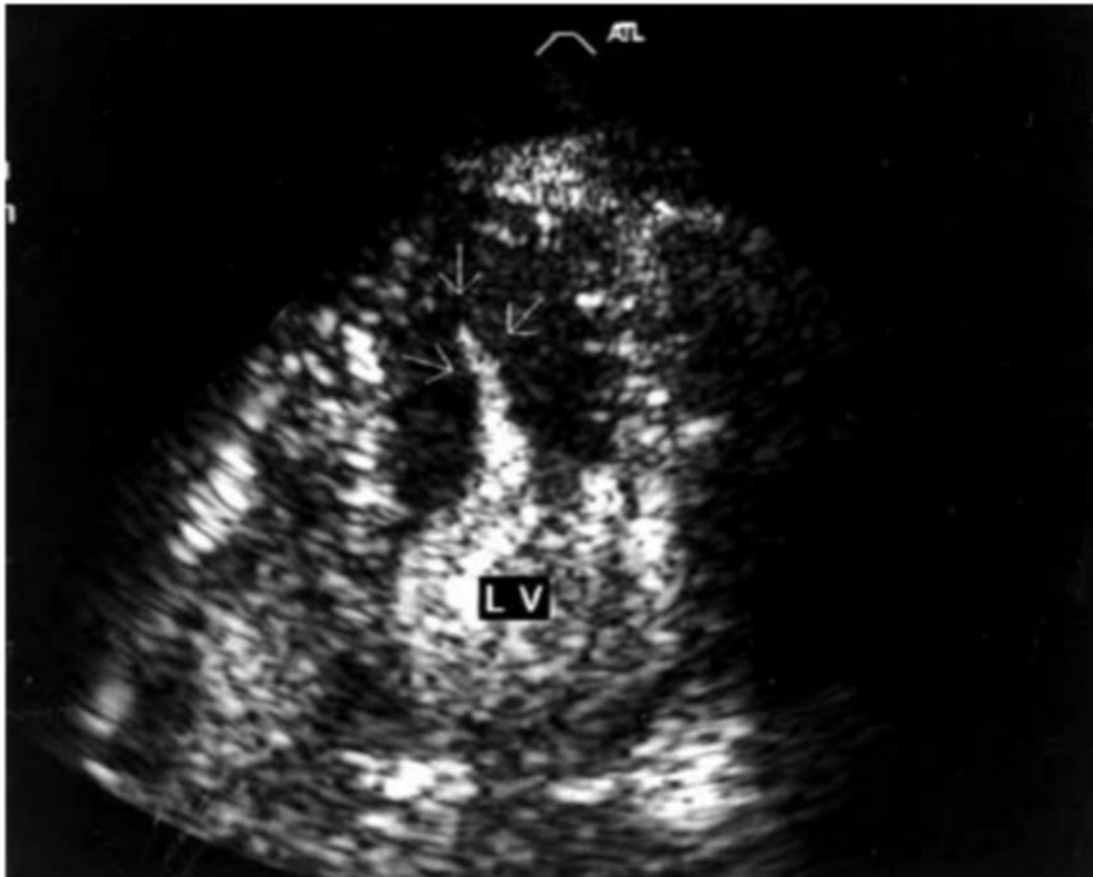
Ακόμη, μέσω απεικόνισης μυοκαρδιακής άρδευσης (perfusion) με χρήση πολύ χαμηλού MI σε συνδυασμό με flashes υψηλού MI μπορεί να διαφοροδιαγνωσθεί η ύπαρξη θρόμβου από ενδοκαρδιακό όγκο, μία τεχνική που θα αναλυθεί στο κεφάλαιο της μυοκαρδιακής άρδευσης.

Άλλες δομικές ανωμαλίες της κορυφής στις οποίες η υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης επιτρέπει τη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνουν την ύπαρξη ψευδοτενόντιας χορδής, την κορυφαία μετατόπιση θηλοειδών μυών και την αυξημένη δοκίδωση κορυφής (μη συμπαγές μυοκάρδιο).

Η πρώτη περιγραφή της συμβολής της υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης στην ευχερέστερη διάγνωση υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας αναφέρθηκε σε case report από την ομάδα του Prem Soman το 2001[44]. Συγκεκριμένα, στα πλαίσια της διερεύνησης στηθαγχικού άλγους σε 40χρονο ασθενή με σύνδρομο Down, μετά τη διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος που ανέδειξε ανεστραμμένα κύματα T στις πλάγιες απαγωγές ακολούθησε διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία με την απεικόνιση ακινητικής κορυφής (εικόνα 17) εν αντιθέσει με την υπόλοιπη φυσιολογικά συστέλλομενη κοιλία. Καθώς στη διαφορική διάγνωση συμπεριλαμβανόταν και η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, με το σκεπτικό της καλύτερης αποσαφήνισης του ενδοκαρδιακού ορίου πραγματοποιήθηκε υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης (Optison) η οποία και ανέδειξε σαφώς την χαρακτηριστική εικόνα (εικόνα 18) της πάχυνσης της κορυφής (δίκην πτυαρίου, spade-like appearance) και κατά συνέπεια δεν απαιτήθηκε περαιτέρω διαγνωστική εξέταση.



Εικόνα 17. 2D υπερηχοκαρδιογραφία. Το βέλος δείχνει την ακινητική κορυφή ενώ η υπόλοιπη κοιλία συστέλλεται φυσιολογικά.



Εικόνα 18. 2D υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης με έγχυση σκιαγραφικού μέσου 0.5 mL (Optison). Απεικονίζεται η κλασική απεικόνιση της HCM κορυφής δίκην πτυαρίου (spade-like appearance).

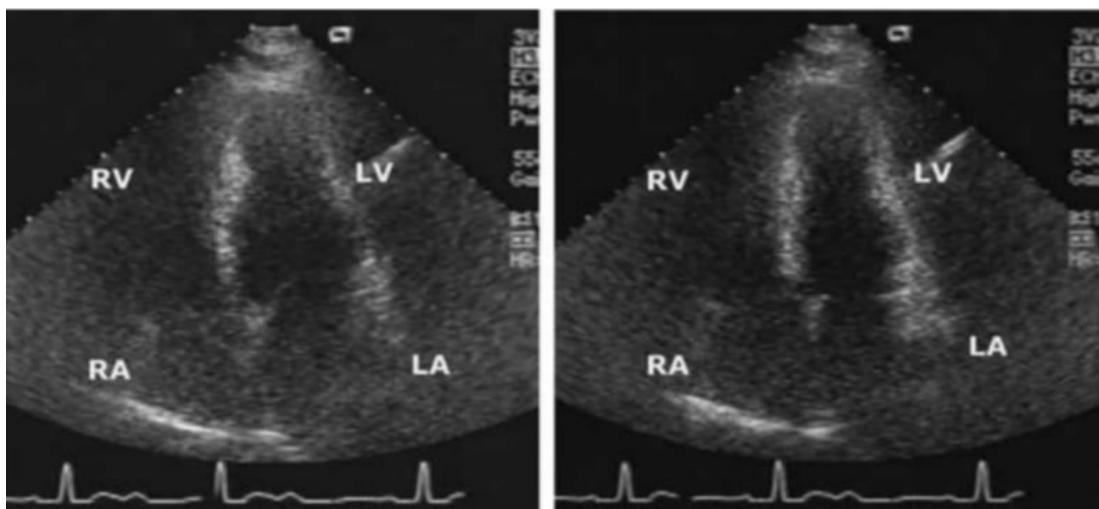
Ακολούθησε ένα χρόνο αργότερα η μελέτη του R Parker η οποία περιελάμβανε 26 ασθενείς με μη διαγνωστικό διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα για υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια[45]. Συγκεκριμένα, οι 6 ασθενείς παρουσίαζαν συμμετρικά αρνητικά T χωρίς κάποια σαφή εξήγηση, οι 10 ασθενείς είχαν φυσιολογικό ΗΚΓ και ελεύθερο ιστορικό υπέρτασης (υγιής ομάδα) και οι υπόλοιποι 10 ασθενείς είχαν ιστορικό υπέρτασης και ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια υπερτροφίας αριστερής κοιλίας. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης με χρήση Optison, αρμονική απεικόνιση, χαμηλό MI και μετρήθηκαν οι τελοδιαστολικές διαστάσεις του μυοκαρδιακού τοιχώματος στην κορυφή, το μεσοκοιλιακό και το οπίσθιο τοίχωμα και υπολογίστηκε ο λόγος του πάχους της κορυφής (A) προς το μεσοκοιλιακό (SW) ή το οπίσθιο τοίχωμα (PW)(εικόνα 19). Ασύμμετρη υπερτροφία ορίστηκε ως η ανεύρεση λόγου A/PW ή A/SW >1.5. Το πάχος της κορυφής υπήρξε αυξημένο (> 2 cm) και ο λόγος A/PW ή A/SW >1.5 και στους 6 ασθενείς με την υποψία HCM, ενώ στις υπόλοιπες 2 ομάδες το πάχος ήταν < 1.2 cm και οι λόγοι A/PW ή A/SW < 0.85. Συμπερασματικά, η μελέτη κατέδειξε ότι η χρήση σκιαγραφικών μέσων στην υπερηχοκαρδιογραφία επιτρέπει τη διάγνωση υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας σε ασθενείς με ύποπτες ΗΚΓ αλλοιώσεις αλλά μη διαγνωστικό συμβατικό διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα και κατά συνέπεια συστήνεται η χρήση

υπερηχοκαρδιογραφίας αντίθεσης προ της επιστράτευσης ακριβότερων διαγνωστικών τεχνικών.

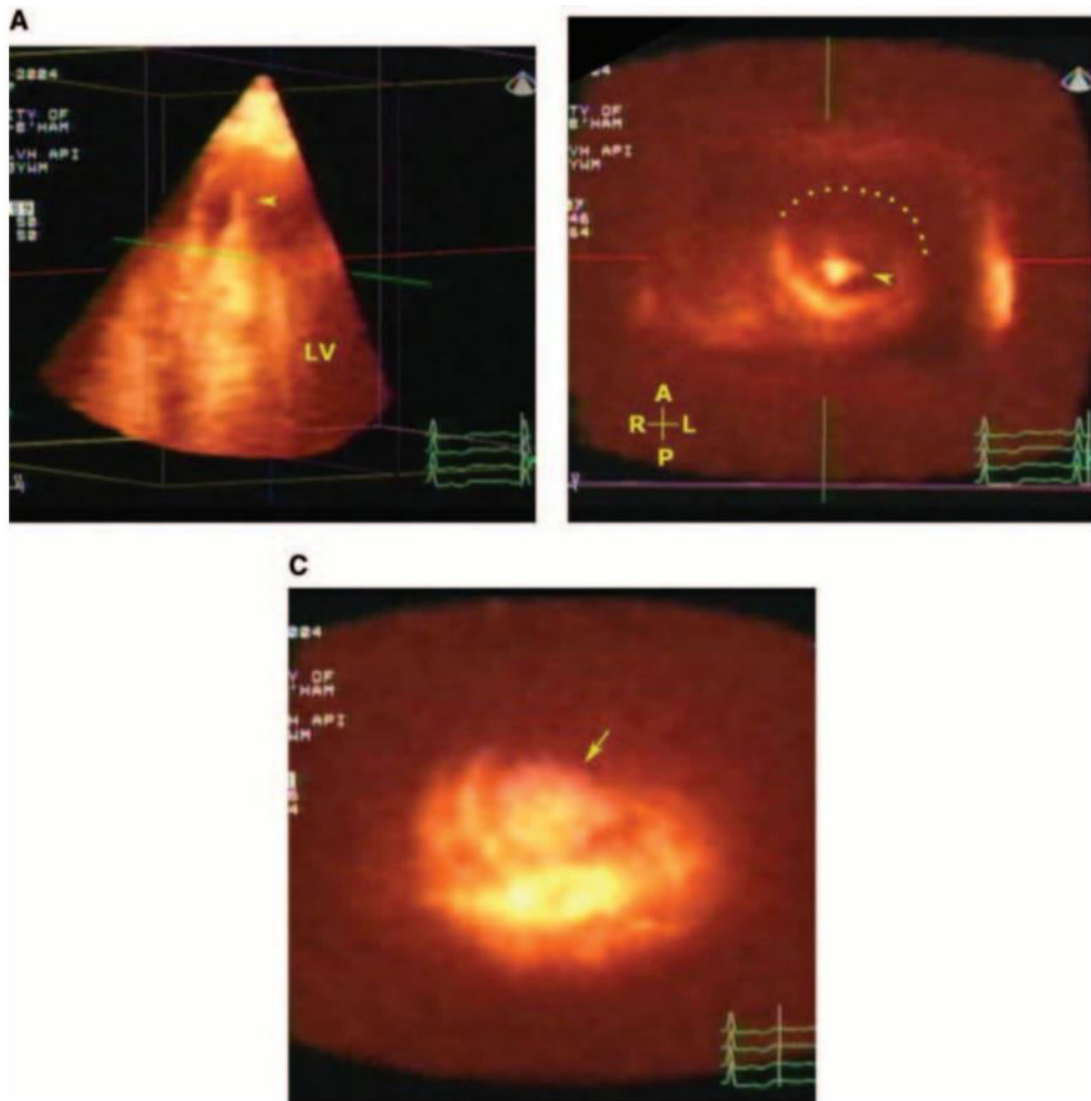


Εικόνα 19. Σύγκριση απεικόνισης (Α) υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας κορυφής, (Β) φυσιολογικής αριστερής κοιλίας και (Γ) υπερτροφίας αριστερής κοιλίας με χρήση σκιαγραφικού μέσου.

Έχει επίσης περιγραφεί το 2005 case report από την ομάδα του Frans EE το οποίο επισημαίνει τη συμβολή της χρήσης σκιαγραφικών μέσων και στην τρισδιάστατη (3D) υπερηχογραφική διάγνωση της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας[46]. Ειδικότερα, σε ασθενή με μη διαγνωστικό 2D (παρουσία υποκινητικής κορυφής πιθανώς λόγω κακού ακουστικού παραθύρου και έντονης υπερτροφίας) ή 3D διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, ακολούθησε η έγχυση σκιαγραφικού η οποία έθεσε τη διάγνωση της ασύμμετρης υπερτροφίας της κορυφής. Στις εικόνες (20) και (21) παρουσιάζεται αντίστοιχα η απεικόνιση με τη συμβατική αρμονική δισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία συγκριτικά με την σκιαγραφικώς εμπλουτιζόμενη τρισδιάστατη απεικόνιση.



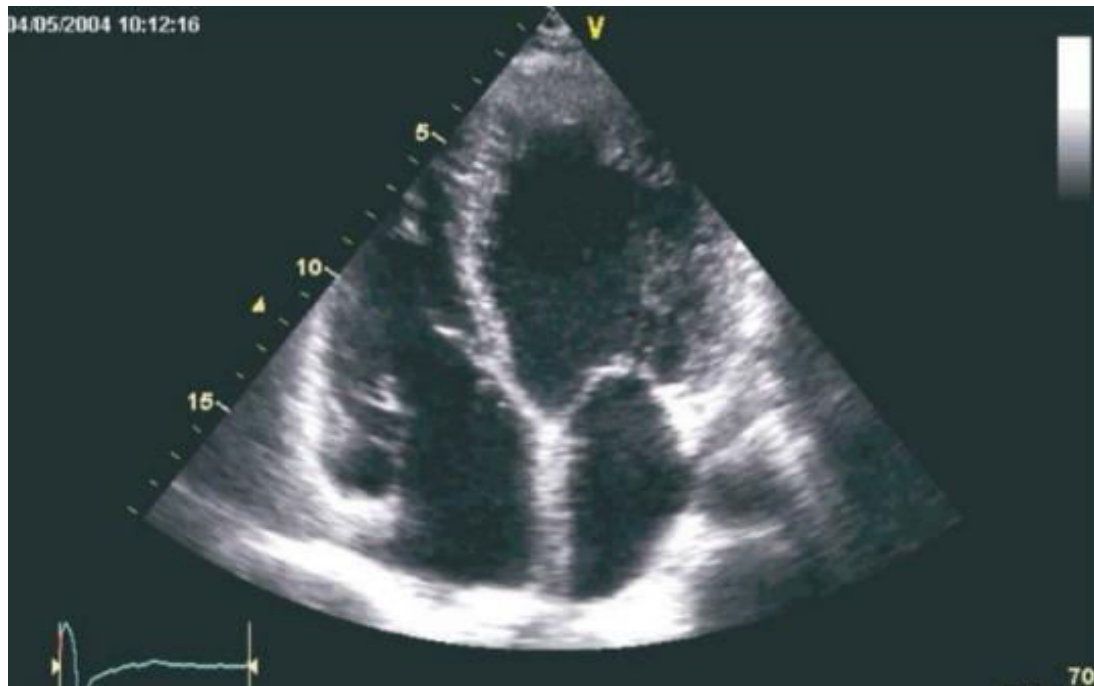
Εικόνα 20. Δύο διαστάσεων διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία με δυσχερή απεικόνιση της κορυφής στην τελosuστολή (αριστερά) και τελoδιαστολή (δεξιά) καταδεικνύοντας υποκινησία κορυφής αλλά χωρίς δυνατότητα προσδιορισμού υπερτροφίας.



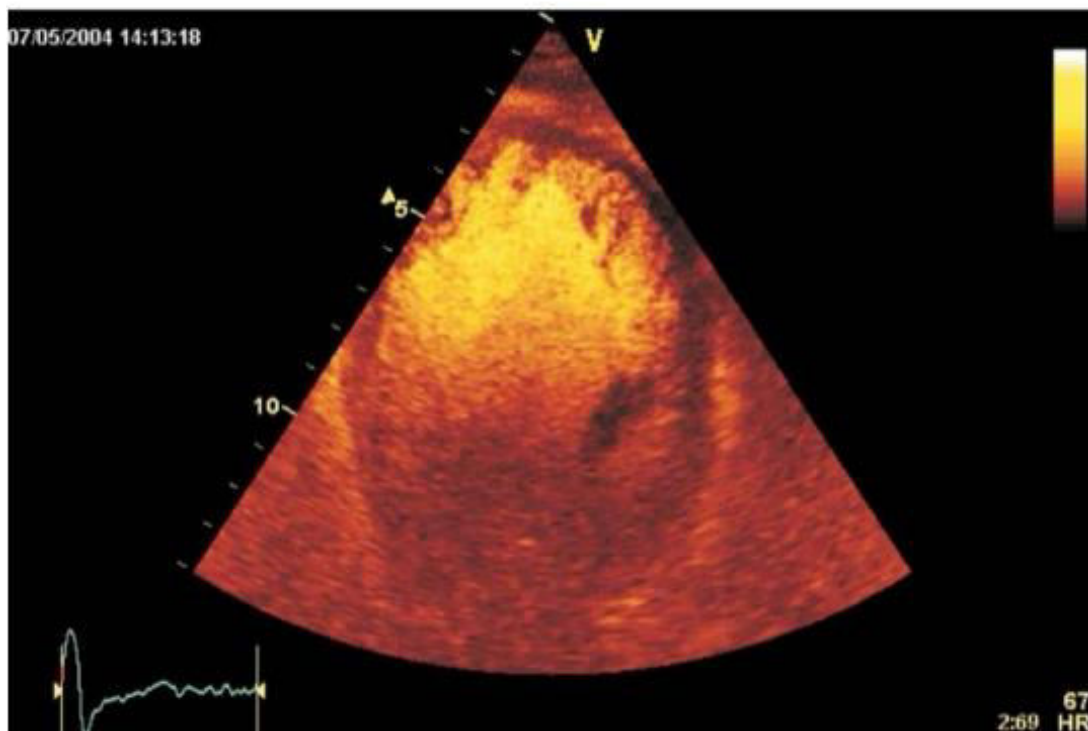
Εικόνα 21. Τριών διαστάσεων διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης σε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια κορυφής. Στις επιμέρους εικόνες **(A)** απεικονίζεται ευχερώς η λέπτυνση (βέλος, slit-like appearance) της κοιλότητας της αριστερής κοιλίας στην κορυφή περιβαλλόμενη από σημαντική υπερτροφία και στις **(B)** και **(C)** απεικονίζεται σε εγκάρσια τομή η καρδιακή κοιλότητα στο επίπεδο της κορυφής συγκριτικά με τα μεσαία τμήματα αντίστοιχα.

Η διάγνωση της σπογγώδους μυοκαρδιοπάθειας τίθεται όταν αποκαλύπτονται ευχερώς με τη χρήση σκιαγραφικού μέσου οι χαρακτηριστικές βαθιές εντομές και δοκιδώσεις του μη συμπαγούς ενδοκαρδίου. Συστήνεται η χρήση αρμονικής απεικόνισης με επίπεδο MI (0.3-0.5) και όχι χαμηλότερο γιατί έτσι σκιαγραφούνται ευκρινέστερα οι δοκιδώσεις. Η ανεύρεση λόγου του μη συμπαγούς προς το συμπαγές μυοκάρδιο $>2:1$ επιτρέπει τη διάγνωση κατά την υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης. Πολλαπλά case reports έχουν καταδείξει τη συμβολή των ηχοαντιθετικών παραγόντων στη διάγνωση της σπογγώδους μυοκαρδιοπάθειας, όπως απεικονίζεται στην εικόνα (22), όπου ο Andresen και η ομάδα του ανέδειξαν ευχερώς τις δοκιδώσεις στα κορυφαία και μεσαία τμήματα

της αριστερής κοιλίας ενός 55χρονου με καρδιακή ανεπάρκεια και ιστορικό Ebstein χρησιμοποιώντας Optison[47].



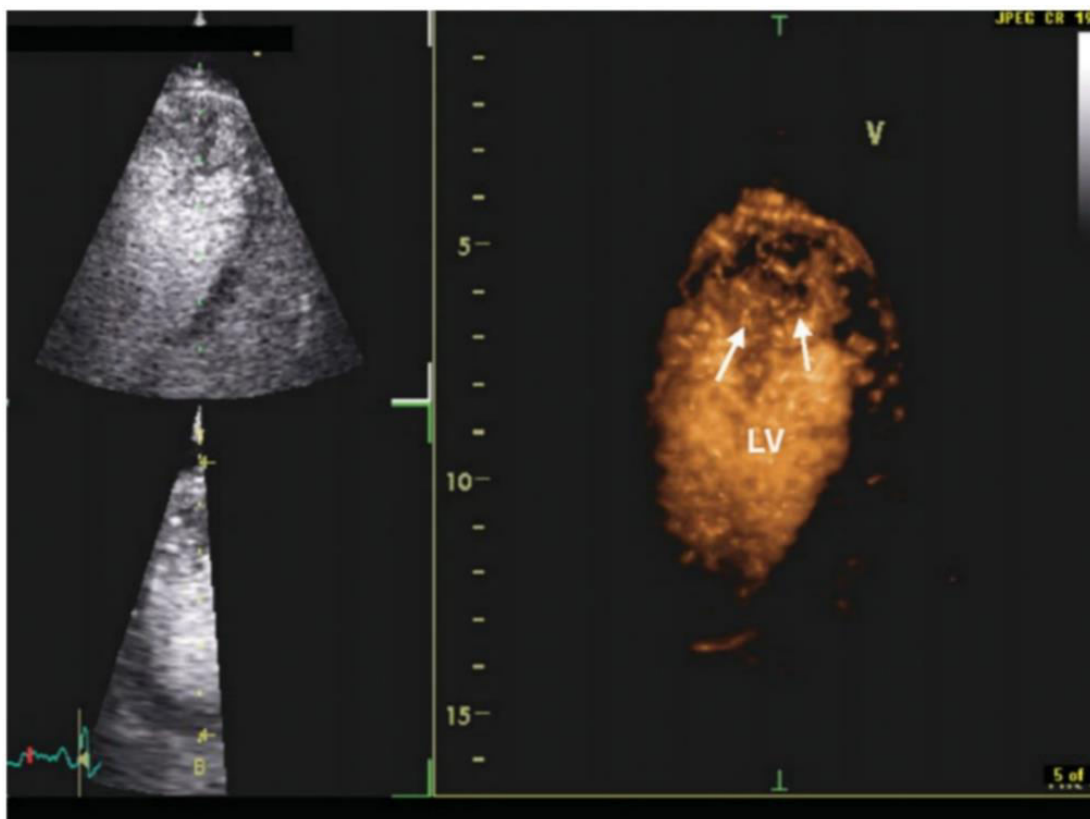
Εικόνα 22α. 2D διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα. Απεικονίζεται ανωμαλία Ebstein, διατεταμένη αριστερή κοιλία.



Εικόνα 22β. Εμφανής απεικόνιση του σπογγώδους μυοκαρδίου της ΑΡ κοιλίας μετά την έγχυση σκιαγραφικού μέσου.

Επίσης, οι Jose Baez-Escudero et al επεσήμαναν την αξία της τρισδιάστατης απεικόνισης σε συνδυασμό με τη χρήση σκιαγραφικών για την πλήρη

ανάδειξη των δοκιδώσεων και τον αποκλεισμό ύπαρξης θρόμβων (εικόνα 23) εφαρμόζοντας την τεχνική σε μία γυναίκα 62 ετών με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, υπέρτασης και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, η οποία προσήλθε στο νοσοκομείο λόγω δύσπνοιας[48].



Εικόνα 23. Τρισδιάστατη σκιαγραφικά εμπλουτιζόμενη διαθωρακική υπερηχογραφική απεικόνιση. Απεικονίζεται σαφώς το σπογγώδες μυοκάρδιο με απουσία θρόμβων.

3.1.5 Εκτίμηση μυοκαρδιακής άρδευσης (Myocardium Contrast Echocardiography, MCE)

3.1.5.1 Εισαγωγή

Καθώς οι μικροφουσαλλίδες των σκιαγραφικών μέσων παραμένουν πλήρως εντός των αγγείων και παρουσιάζουν παρόμοια φυσιολογία ροής με αυτή των ερυθροκυττάρων, συμπεριφέρονται ως ιδανικοί ιχνηλάτες της αιματικής ροής. Συνεπώς, είναι δυνατή η ταυτόχρονη αξιολόγηση της κινητικότητας των μυοκαρδιακών τοιχωμάτων αλλά και της άρδευσης τους με μία απλή, γρήγορη, οικονομική αλλά και διαθέσιμη παρά τη κλίση του ασθενούς τεχνική. Σύμφωνα με τον ισχαιμικό καταρράκτη, η ελλιπής άρδευση (perfusion) προηγείται των διαταραχών κινητικότητας των μυοκαρδιακών τμημάτων, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της επιπρόσθετης χρήσης της απεικόνισης της άρδευσης, ιδίως κατά τη διάρκεια της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας. Πολλαπλές μελέτες έχουν αποδείξει την προγνωστική αξία αυτού του συνδυασμού.

Η χρήση της απεικόνισης της μυοκαρδιακής άρδευσης βασίζεται στην μυοκαρδιακή τριχοειδική ροή. Κατά τη διαστολή σε ηρεμία, ο όγκος του αίματος εντός της στεφανιαίας κυκλοφορίας αντιστοιχεί περίπου σε 12 ml/100gr μυοκαρδίου και το 90% αυτού εντοπίζεται εντός των τριχοειδών[49]. Το λαμβανόμενο μυοκαρδιακό σήμα αντανακλά τη συγκέντρωση των μικροφυσσαλλίδων των σκιαγραφικών παραγόντων εντός του μυοκαρδίου και συνεπώς τον αιματικό τριχοειδικό όγκο[50]. Αφού προηγηθεί καταστροφή των μικροφυσσαλλίδων εντός του μυοκαρδίου μέσω της εκπομπής βραχείας διάρκειας ηχητικών δεσμών υψηλού MI, έπειτα παρατηρείται το φαινόμενο της μυοκαρδιακής επαναπλήρωσης (replenishment), της επανεμφάνισης δηλαδή των μικροφυσσαλλίδων εντός του μυοκαρδίου. Η πλήρης επαναπλήρωση του μυοκαρδίου απαιτεί περίπου 5 δευτερόλεπτα για την ολοκλήρωση της σε ηρεμία. Ωστόσο, οποιαδήποτε μείωση της μυοκαρδιακής αιματικής ροής επιμηκύνει τον απαιτούμενο χρόνο επαναπλήρωσης σε βαθμό ανάλογο με το μέγεθος της παρεμπόδισης ροής. Ουσιαστικά, η μυοκαρδιακή άρδευση είναι η ιστική αιμάτωση σε τριχοειδικό επίπεδο[51].

Η μυοκαρδιακή άρδευση μπορεί να αξιολογηθεί τόσο ποιοτικά αλλά και ποσοτικά. Η ποιοτική εκτίμηση βασίζεται προς το παρόν στην οπτική αξιολόγηση του σκιαγραφικού εμπλουτισμού του κάθε μυοκαρδιακού τμήματος από τον εξεταστή ενώ για την ποσοτική αξιολόγηση έχουν αρχίσει να αναπτύσσονται ειδικά προγράμματα λογισμικού.

3.1.5.2 Διάγνωση και πρόγνωση Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ)/ Coronary Artery Disease (CAD)

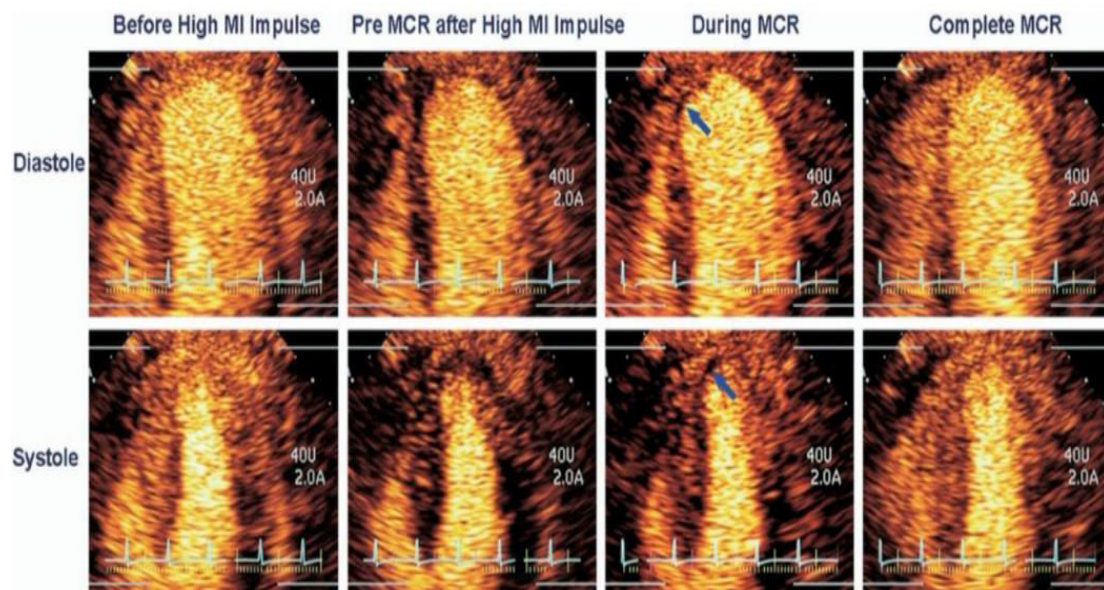
Η κύρια κλινική εφαρμογή της απεικόνισης της μυοκαρδιακής άρδευσης είναι η ανίχνευση στεφανιαίας νόσου. Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, μετά την καταστροφή των μικροφυσσαλλίδων στο φυσιολογικά αρδευόμενο μυοκάρδιο, ο χρόνος επαναπλήρωσης του σκιαγραφικού είναι 5 sec σε συνθήκες ηρεμίας, ενώ σε κόπωση είναι 1-2 sec. Η καθυστερημένη επανεμφάνιση του σκιαγραφικού σε συνδυασμό με τη μειωμένη συγκέντρωση του υπενδοκαρδιακά λόγω μειωμένης ταχύτητας αιματικής ροής και μειωμένου τριχοειδικού αιματικού όγκου αντίστοιχα, είναι η βασική ένδειξη παρουσίας στεφανιαίας αποφρακτικής νόσου. Η εντόπιση της ΣΝ βασίζεται στην απεικόνιση αναστρέψιμων διαταραχών άρδευσης στην κόπωση σε σχέση με την ηρεμία ενώ σε ιστορικό εμφράγματος παρατηρείται σταθερό έλλειμμα που αντιστοιχεί σε ουλή. Κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η μέση ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση αιμοδυναμικά σημαντικής ΣΝ είναι 83% και 80% αντίστοιχα. Η ανεύρεση φυσιολογικής τμηματικής κινητικότητας και μυοκαρδιακής άρδευσης έχει καλύτερο προγνωστικό αποτέλεσμα συγκριτικά με ασθενείς που έχουν παθολογική άρδευση παρά την ταυτόχρονη απουσία καταγραφής κινητικών διαταραχών. Μετανάλυση 8 μελετών ανέδειξε ότι η ευαισθησία της MCE για την ανίχνευση ΣΝ είναι μεγαλύτερη από το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου [52] το αποτελεί και την πιο ευρέως διαδεδομένη τεχνική εκτίμησης της μυοκαρδιακής αιμάτωσης. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να εξηγείται από το γεγονός ότι η MCE ανιχνεύει και την ταχύτητα ροής των

μικροφυσαλλίδων - ενώ το SPECT όχι - επιπρόσθετα της ανίχνευσης του μυοκαρδιακού αιματικού όγκου. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η ειδικότητα της MCE ήταν σταθερά χαμηλότερη σε σχέση με το SPECT. Η μυοκαρδιακή άρδευση μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο για τη διάγνωση σταθερής στεφανιαίας νόσου κατά τη διάρκεια δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας όσο και για τη διάγνωση οξείας ισχαιμίας σε ηρεμία κατά τη διάρκεια οξέος στεφανιαίου συνδρόμου.

3.1.5.2.1 Κατά τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία

Στο πλαίσιο της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας με χρήση δοβουταμίνης (DSE, Dobutamine Stress echocardiography) η ανάλυση της μυοκαρδιακής άρδευσης βελτίωσε την ανίχνευση στεφανιαίας νόσου σε σύγκριση με την μεμονωμένη ανάλυση της τοιχωματικής κινητικότητας. Η βελτίωση φαίνεται να σχετίζεται με τον ισχαιμικό καταρράκτη, όπου έχει αποδειχθεί ότι οι ανωμαλίες στην αιμάτωση εμφανίζονται πριν να γίνουν εμφανείς οι ανωμαλίες στην τοιχωματική κινητικότητα κατά τη διάρκεια των ισχαιμικών επεισοδίων. Άλλος παράγοντας που οδηγεί στη βελτιωμένη ευαισθησία είναι η δυνατότητα ανίχνευσης υποενδοκαρδιακών ανωμαλιών τοιχωματικής πάχυνσης κατά τη χρήση της τεχνικής αξιολόγησης της μυοκαρδιακής άρδευσης. Αυτό ήταν εμφανές πρωτίστως στη DSE, όπου η διατοιχωματική πάχυνση μπορεί να φαίνεται φυσιολογική παρά την ύπαρξη παθολογικής πάχυνσης του υποενδοκαρδιακού μυοκαρδιακού τμήματος, η οποία αποκαλύπτεται με έλλειμμα στην απεικονιζόμενη μυοκαρδιακή σκιαγραφική πλήρωση. Μη φυσιολογική μυοκαρδιακή άρδευση (καθυστερημένος ρυθμός επαναπλήρωσης μικροφυσαλλίδων) παρατηρήθηκε σε χαμηλότερη δόση δοβουταμίνης, ενώ η ανωμαλία της τοιχωματικής πάχυνσης παρατηρήθηκε μόνο σε υψηλές δόσεις δοβουταμίνης και επηρεάστηκε από τη σοβαρότητα της στένωσης.

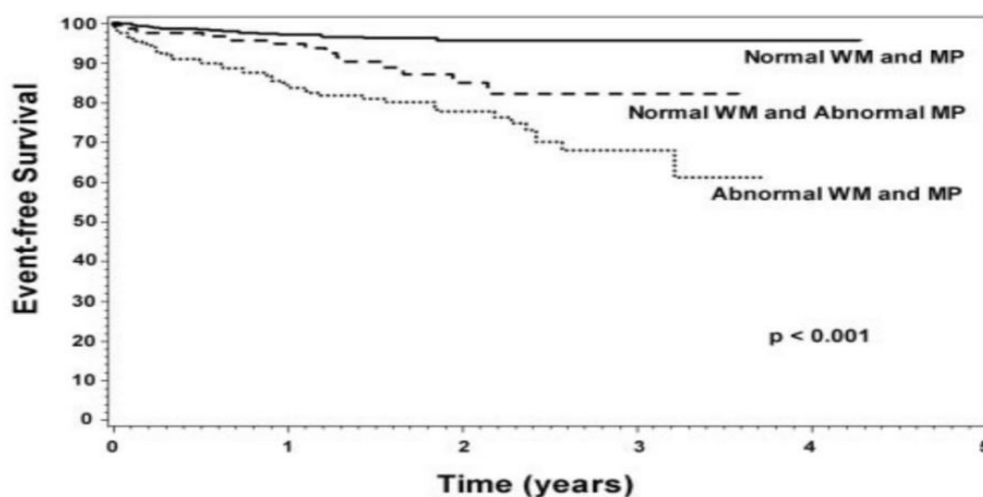
Ο Feng Xie και η ομάδα του αξιολόγησε εάν η εκτίμηση της μυοκαρδιακής άρδευσης σε πραγματικό χρόνο (RTMCE, Real Time Myocardial Contrast Echocardiography) κατά τη διάρκεια δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας με χρήση δοβουταμίνης επιτρέπει την απεικόνιση υπενδοκαρδιακής ισχαιμίας[53]. Συγκεκριμένα, 94 ασθενείς με φυσιολογική τοιχωματική πάχυνση σε ηρεμία υπεβλήθησαν σε συνδυασμό DSE και απεικόνισης μυοκαρδιακής άρδευσης σε πραγματικό χρόνο και τον επόμενο μήνα ακολούθησε στεφανιογραφικός έλεγχος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, 50 ασθενείς (91%) με στένωση LAD εμφάνισαν έλλειμμα μυοκαρδιακής άρδευσης στο μέγιστο στρες, και μάλιστα στους 45 εντοπιζόταν υπενδοκαρδιακά (εικόνα 24). Αντίθετα, η διατοιχωματική πάχυνση υπήρξε φυσιολογική σε 35 από τους 45 ασθενείς με τα υπενδοκαρδιακά ελλείμματα (78%). Συμπερασματικά, σε ασθενείς με σημαντική νόσο LAD, η RTMCE κατά τη διάρκεια της DSE ανιχνεύει υπενδοκαρδιακή ισχαιμία ακόμη και όταν η τοιχωματική κίνηση φαίνεται φυσιολογική.



Εικόνα 24. Γυναικά 65 ετών αιτιώμενη δύσπνοια.

Κορυφαία λήψη 4^{ωv} κοιλοτήτων (RTMCE) κατά τη διάρκεια δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας με δοβουταμίνη και χορήγηση flashes υψηλού MI. Η τοιχωματική τμηματική κίνηση ήταν φυσιολογική ενώ κατά τη διάρκεια της μυοκαρδιακής επαναπλήρωσης (MCR) παρατηρείται παθολογική υπενδοκαρδιακή πάχυνση, λόγω υπενδοκαρδιακού ελλείμματος πλήρωσης. Η υπενδοκαρδιακή πάχυνση ήταν 20%, ενώ η διατοιχωματική 50%. Σε πλήρη επαναπλήρωση (4 δευτερόλεπτα μετά τη χορήγηση flash υψηλού MI), το έλλειμμα εξαφανίστηκε.

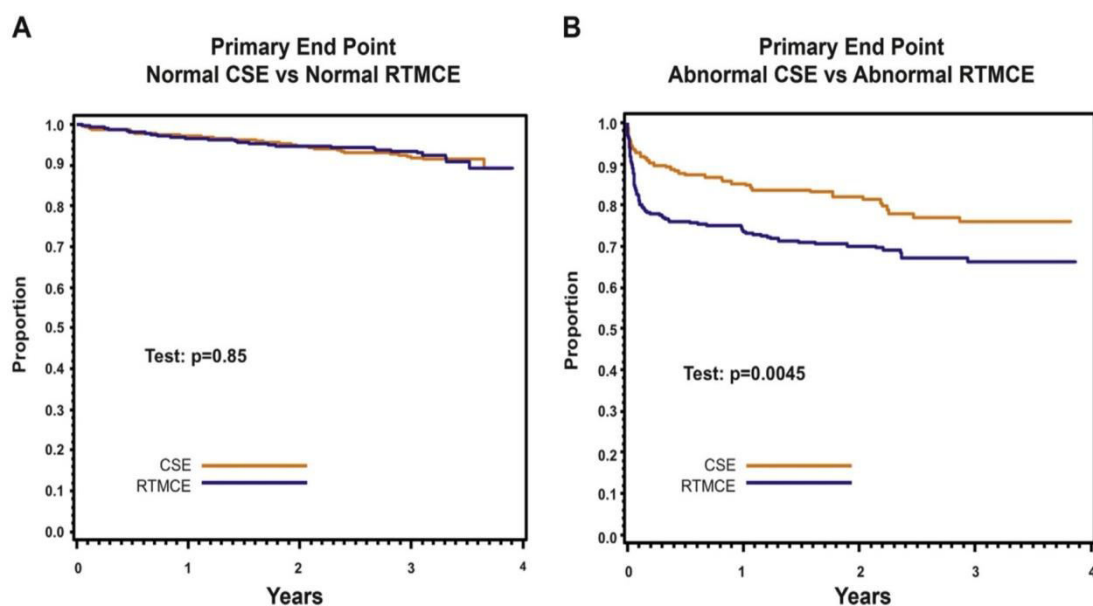
Οι Tsutsui et al δημοσίευσαν το 2005 μια μελέτη 788 ασθενών οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με χρήση δοβουταμίνης (DSE) σε συνδυασμό με εκτίμηση της μυοκαρδιακής άρδευσης (MCE) για την εκτίμηση της προγνωστικής αξίας του συνδυασμού των μεθόδων[54]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι ασθενείς με φυσιολογική άρδευση και φυσιολογική τοιχωματική κινητικότητα είχαν καλύτερη πρόγνωση (3ετής επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων 95%) από τους ασθενείς με φυσιολογική τοιχωματική κινητικότητα αλλά παθολογική άρδευση (3ετής επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων 82 %)(διάγραμμα 15). Ακόμη, η παθολογική μυοκαρδιακή άρδευση αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θανάτου και εμφράγματος μυοκαρδίου.



Διάγραμμα 15. Καμπύλη Kaplan-Meier βασιζόμενη στο συνδυασμό τοιχωματικής κίνησης (WM) και μυοκαρδιακής άρδευσης (MP) curves based on the combination of and data. Η διαφορά ανάμεσα στις καμπύλες είναι στατιστικά σημαντική ($P < 0.001$).

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε πληθυσμούς ηλικιωμένων ασθενών, σε διαβητικούς καθώς και σε προχωρημένη ηπατική νόσο.

Ο Thomas R Porter και οι συνεργάτες του το 2013 συνέκριναν προοπτικά την έκβαση ασθενών ($n=2.063$) που υπεβλήθησαν σε RTMCE έναντι αυτών που υπεβλήθησαν σε συμβατική δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία (είτε με δοβουταμίνη είτε με σωματική κόπωση σε κυλιόμενο τάπητα), όπου τα σκιαγραφικά μέσα χρησιμοποιήθηκαν μόνο για τη βελτιστοποίηση της απεικόνισης της τοιχωματικής κίνησης (CSE, Contrast stress echocardiography)[55]. Ο θάνατος, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και η επαναιμάτωση καταγράφηκαν κατά την παρακολούθηση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η προσθήκη της RTMCE βελτιώνει την ανίχνευση του CAD κατά τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία είτε με φαρμακευτική είτε με σωματική άσκηση και προσδιορίζει αυτούς που είναι πιο πιθανό να υποβληθούν σε επαναγγείωση μετά από μια μη φυσιολογική μελέτη (διάγραμμα 16).

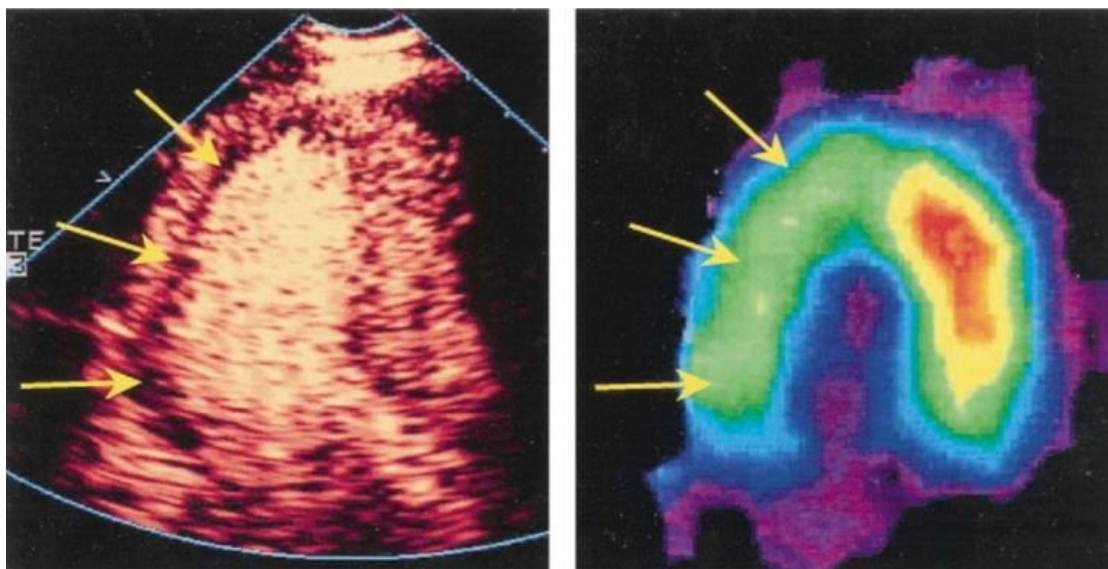


Διάγραμμα 16. Διαφορά στην πρόγνωση καρδιακών συμβαμάτων (A) μεταξύ φυσιολογικών μελετών CSE και RTMCE και σε (B) μεταξύ παθολογικών μελετών CSE και RTMCE.

Η αύξηση της προγνωστικής αξίας του συνδυασμού της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας με την μυοκαρδιακή άρδευση επιβεβαιώθηκε και με μια πρόσφατη μεταανάλυση του Jiancheng Xiu. Η μετανάλυση περιελάμβανε 11 μελέτες με σύνολο 4.045 ασθενών[56]. Η συνολική ανάλυση κατέδειξε ότι οι ασθενείς με παθολογική μυοκαρδιακή άρδευση ήταν σε υψηλότερο κίνδυνο συνολικών καρδιακών συμβαμάτων (RR, 5.58; 95% CI, 3.64–8.57; $P < .001$), με μικρή ετερογένεια μεταξύ των μελετών, και ήταν επίσης σε υψηλότερο κίνδυνο (RR, 4.99; 95% CI, 1.75–14.32; $P = .003$) και για σκληρά καρδιακά συμβάματα αλλά με μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($I^2 = 81.48\%$, $Q = 21.59$, $P < .001$).

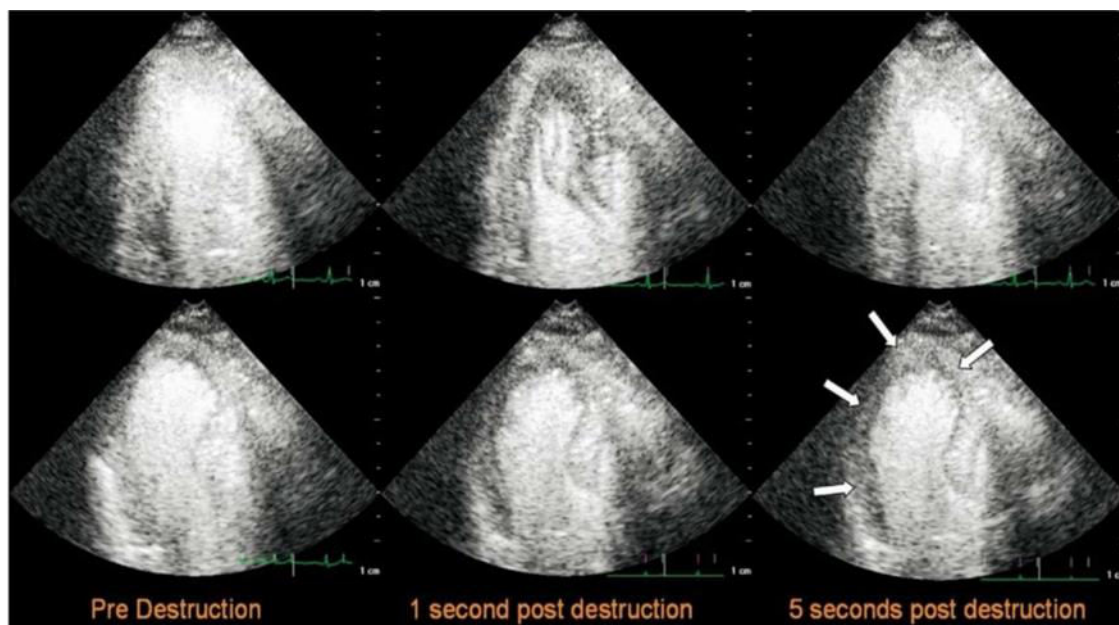
Παρόμοια με τη χρήση ινοτρόπων, αναρίθμητες μελέτες έχουν διαπιστώσει την ικανότητα, την ασφάλεια, τη διαγνωστική και προγνωστική αξία της ανίχνευσης της μυοκαρδιακής άρδευσης σε πραγματικό χρόνο με χρήση αγγειοδιασταλτικών κατά τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία. Μάλιστα η χρήση αγγειοδιασταλτικών στην απεικόνιση της μυοκαρδιακής άρδευσης φαίνεται να παρέχει ισοδύναμες πληροφορίες για την ανίχνευση στεφανιαίας νόσου σε σύγκριση με τη χρήση ινοτρόπων, με το πλεονέκτημα της ταχύτερης διαδικασίας και πιθανώς της καλύτερης ποιότητας εικόνας λόγω της χαμηλότερης καρδιακής συχνότητας (συχνά δεν υπερβαίνει τα 100 παλμούς / λεπτό) και συνεπώς λιγότερης καρδιακής κίνησης (Εικόνα 7). Ωστόσο, η ανίχνευση τμηματικών τοιχωματικών υποκινησιών σε στρες μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να είναι λιγότερο ευαίσθητη επειδή ο μηχανισμός του στρες δεν εξαρτάται από την μυοκαρδιακή ζήτηση οξυγόνου. Διάφορα αγγειοδιασταλτικά έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες με αντικείμενο την RTMCE. Συγκεκριμένα, αυτά περιλαμβάνουν την αδενοσίνη, τη διπυριδαμόλη και πιο πρόσφατα το regadenoson με τα δύο πρώτα να αποτελούν τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα.

Αρκετές μελέτες συνέκριναν την ικανότητα της RTMCE (με χρήση αγγειοδιασταλτικών) με το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου για την ανίχνευση στεφανιαίας νόσου. Ειδικότερα, το 2004 ο Peltier αξιολόγησε 35 ασθενείς που είχαν παραπεμφθεί για στεφανιογραφία με RT-MCE και σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου (τεχνητίο-99m SPECT) πριν και μετά τη χορήγηση 0,84 mg/kg διπυραδαμόλης[57]. Πραγματοποιήθηκε ποιοτική και ποσοτική ανάλυση και αποδείχθηκε ότι η απεικόνιση της μυοκαρδιακής άρδευσης ήταν εξίσου υψηλά ευαίσθητη και ειδική για την ανίχνευση της στεφανιαίας νόσου. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η RTMCE με διπυριδαμόλη μπορεί να καθορίσει την παρουσία και τη σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου με τρόπο συγκρίσιμο με το SPECT.



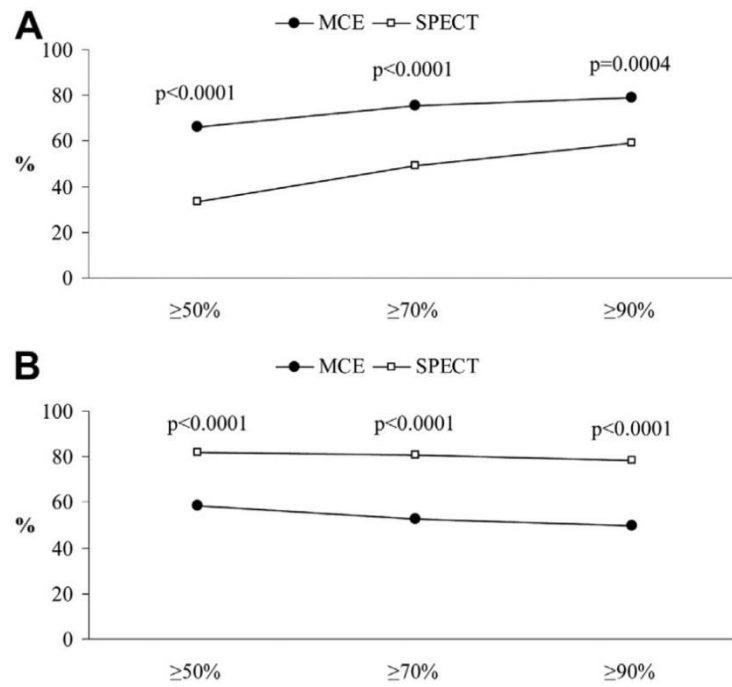
Εικόνα 25. RTMCE με διπυριδαμόλη (αριστερά) και η αντίστοιχη απεικόνιση με σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου (δεξιά) σε ασθενή με >90% στένωση περισπώμενης στεφανιαίας αρτηρίας.

Παρόμοια, το 2006 η ερευνητική ομάδα του Jeetley P υπέβαλε 123 ασθενείς, οι οποίοι είχαν προγραμματιστεί να υποβληθούν σε στεφανιογραφία, σε ενδιάμεσο μηχανικού δείκτη (0,5) MCE και SPECT σε ηρεμία και μετά από χορήγηση αγγειοδιασταλτικών[58]. Το 78% των ασθενών είχαν ≥ 1 στεφανιαίο αγγείο σημαντικά στενωμένο ($> 50\%$). Η MCE (εικόνα 26) και το SPECT ανέδειξαν παρόμοια ευαισθησία (84% έναντι 82%) και ειδικότητα (56% έναντι 52%) για την ανίχνευση στεφανιαίας νόσου και σε αυτήν την ομάδα υψηλού κινδύνου.

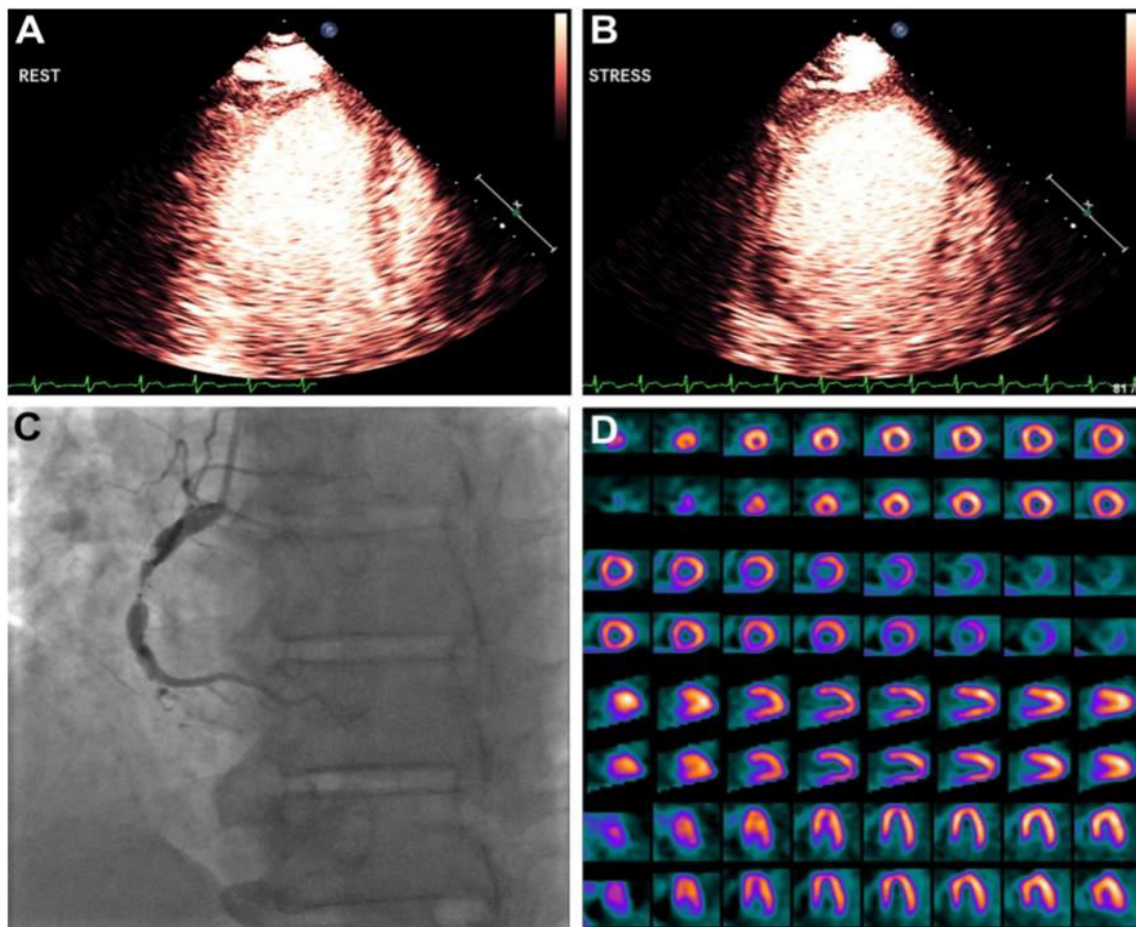


Εικόνα 26. Κορυφαία λήψη $3^{\text{ου}}$ κοιλοτήτων η οποία απεικονίζει αναστρέψιμο έλλειμα πλήρωσης στο οπίσθιο τοίχωμα, την κορυφή και το διάφραγμα σε ασθενή με πολυαγγειακή νόσο (κάτω σειρά εικόνων). Η πάνω σειρά απεικονίζει την αντίστοιχη αλληλουχία εικόνων της μελέτης σε ηρεμία, με φυσιολογική μυοκαρδιακή άρδευση.

Αντίθετα, στη μεγάλη ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη, από την ερευνητική ομάδα του Roxy Senior, η οποία περιελάμβανε 628 ασθενείς καταδείχθηκε υψηλότερη ευαισθησία της MCE με χρήση χαμηλής δόσης δυπυριδαμόλης στο στρες και χορήγηση SonoVue (75.2% vs 49.1% αντίστοιχα $p < 0.0001$), αλλά χαμηλότερη ειδικότητα (52.4% vs 80.6% αντίστοιχα, $p < 0.0001$) από το SPECT για τη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής ($\geq 70\%$) στεφανιαίας νόσου[59]. Επίσης, η ευαισθησία της MCE ήταν υψηλότερη και για ανίχνευση νόσου ενός μόνο αγγείου ή νόσου ($\geq 70\%$) εγγύς αγγείου (72.5% vs 42.7%, αντίστοιχα, $p < 0.0001$ και 80% vs 58%, αντίστοιχα)(διάγραμμα 17, εικόνα 16).



Διάγραμμα 17. Η ευαισθησία (A) της MCE ήταν σημαντικά υψηλότερη για ανίχνευση στεφανιαίας νόσου για όλες τις βαθμίδες στένωσης (>50%, >70%, >90%), αλλά η ειδικότητα (B) ήταν χαμηλότερη. Η ευαισθησία και των 2 τεχνικών αυξάνει με το βαθμό της στένωσης, ενώ η ειδικότητα πέφτει.



Εικόνα 27. 52 ετών άνδρας με σημαντικό αναστρέψιμο έλλειμμα στο κατώτερο τοίχωμα όπως απεικονίζεται στην MCE σε (A) ηρεμία και (B) υπό στρες, (Γ) σύμφωνο με 80% στένωση στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία, στη στεφανιογραφία που ακολούθησε ενώ το SPECT (Δ) δεν είχε αναδείξει παθολογικά ευρήματα.

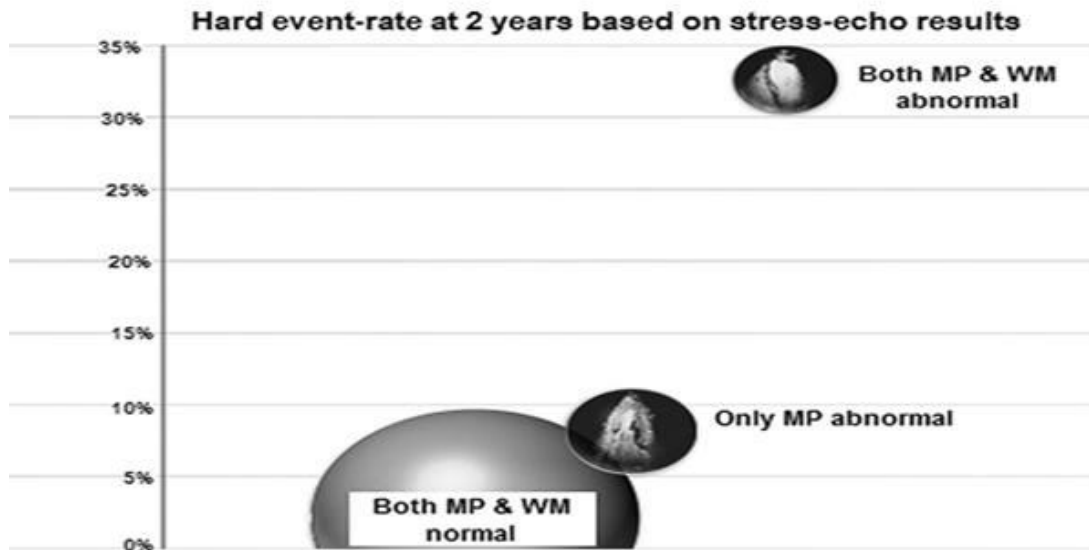
Η προγνωστική αξία της RTMCE (με χρήση διπυριδαμόλης) για την πρόβλεψη σκληρών καρδιακών συμβαμάτων σε μεγάλο αριθμό ασθενών μελετήθηκε από την ερευνητική ομάδα του Gaibazzi το 2012[60]. Συγκεκριμένα, 1252 ασθενείς υπεβλήθησαν σε RTMCE (με χρήση διπυριδαμόλης) και παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 25 μηνών. Η προγνωστική αξία της απεικόνισης της μυοκαρδιακής άρδευσης σχετικά με το θάνατο και το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου προσδιορίστηκε και συσχετίστηκε με την τοιχωματική κίνηση (WM), τους κλινικούς παράγοντες κινδύνου και το κλάσμα εξώθησης στην ηρεμία με τη χρήση μοντέλων αναλογικού κινδύνου Cox (διάγραμμα 18). Συνολικά, 59 σκληρά καρδιακά συμβάντα (4,7%) εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (24 θάνατοι, 35 εμφράγματα του μυοκαρδίου). Η 2ετής επιβίωση χωρίς συμβάν ήταν 97,9% σε ασθενείς με φυσιολογική άρδευση και φυσιολογική τοιχωματική κίνηση, 91,9% σε ασθενείς με αναστρέψιμα ελλείμματα άρδευσης αλλά φυσιολογική WM και 67,4% σε ασθενείς με αμφότερη παθολογική μυοκαρδιακή άρδευση και τοιχωματική κίνηση ($P < 0,001$). Μέσω πολυπαραγοντικής ανάλυσης, καταδείχθηκε ότι η απεικόνιση της μυοκαρδιακής άρδευσης σε πραγματικό χρόνο με χορήγηση διπυριδαμόλης (διάγραμμα 19) παρέχει ανεξάρτητες, και μάλιστα αυξημένες προγνωστικές πληροφορίες για πιθανά καρδιακά συμβάματα σε ασθενείς με γνωστή ή υποψία στεφανιαίας νόσου.

	HR (95% CI)	P
Univariate analysis		
Age	1.05 (1.03–1.08)	<0.001
Male sex	1.92 (1.08–3.40)	0.026
Known CAD (MI/PCI/CABG)	1.66 (0.99–2.77)	0.053
Family history of CAD	0.85 (0.47–1.52)	0.577
Smoke	0.62 (0.31–1.22)	0.165
Hypercholesterolemia	1.28 (0.75–2.17)	0.368
Diabetes mellitus	1.86 (1.10–3.16)	0.021
Hypertension	1.35 (0.74–2.46)	0.324
Obesity	0.65 (0.26–1.64)	0.365
ACE-I/ARBs at enrollment	1.197 (0.70–2.03)	0.504
Statin at enrollment	1.477 (0.87–2.50)	0.147
β -blockers at enrollment	1.377 (0.81–2.33)	0.235
Aspirin at enrollment	2.46 (1.332–4.567)	0.004
LVEF reduction (<50%)	1.78 (1.04–3.04)	0.034
Rest WM abnormality	1.35 (0.81–2.26)	0.25
Inducible WM abnormalities*	14.27 (8.53–23.89)	<0.001
Fixed WM abnormalities	1.58 (0.93–2.69)	0.093
Inducible MP abnormalities	9.56 (5.49–16.67)	<0.001
Multivariate analysis		
Age	1.05 (1.02–1.08)	0.001
Male sex	2.36 (1.32–4.23)	0.004
Diabetes mellitus	1.63 (0.96–2.77)	0.07
LVEF reduction (<50%)	1.58 (0.92–2.70)	0.097
Inducible WM abnormalities*	4.51 (2.25–9.07)	<0.001
Inducible MP abnormalities	3.88 (1.83–8.21)	<0.001

CAD indicates coronary artery disease; CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; PCI/CABG, percutaneous/surgical coronary revascularization; ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; LVEF, left ventricle ejection fraction; WM, wall motion; and MP, myocardial perfusion.

*All patients with inducible WM abnormalities also had reversible MP defects.

Διάγραμμα 18. Ανάλυση των κύριων κλινικών και απεικονιστικών προγνωστικών παραγόντων για καρδιακά συμβάματα.



Διάγραμμα 19. Κίνδυνος εμφάνισης σκληρών καρδιακών συμβαμάτων (θάνατος ή OEM) στα 2 χρόνια ανάλογα με τα απεικονιστικά ευρήματα σε ασθενείς οι οποίοι σε επαναματώθηκαν κατά την παρακολούθηση. Το διαφορετικό μέγεθος των φυσαλλίδων αντιπροσωπεύει και το διαφορετικό μέγεθος πληθυσμού κάθε υποκατηγορίας (φυσιολογικοί: 846, αποκλειστικά (MP) παθολογική μυοκαρδιακή άρδευση: 137, αμφότερες παθολογικές (MP) μυοκαρδιακή άρδευση και (WM) τοιχωματική κίνηση: 85).

3.1.5.2.2 Διάγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ) / Acute Coronary Syndrome (ACS)

Η επιπρόσθετη χρήση της MCE πέραν της κλασικής τριάδας (κλινική εξέταση-ιστορικό, μη διαγνωστικό ΗΚΓ, αρνητικά μυοκαρδιακά ένζυμα) βελτίωσε τη διάγνωση του ΟΣΣ και ήταν ισοδύναμη προγνωστικά με το SPECT με τη διαφορά ότι είναι η μόνη τεχνική η οποία επιτρέπει την ταχεία αξιολόγηση της τοιχωματικής κινητικότητας και της μυοκαρδιακής αιμάτωσης παρά τη κλίση του ασθενούς. Συγκεκριμένα, ο Kaul S και η ομάδα του υπέβαλαν στα πλαίσια πολυκεντρικής μελέτης 203 ασθενείς, που προσήλθαν στα επείγοντα λόγω θωρακικού άλγους, χωρίς να συνοδεύεται από ανάσπαση διαστήματος ST, σε MCE για αξιολόγηση της τμηματικής μυοκαρδιακής κινητικότητας και μυοκαρδιακής άρδευσης (perfusion) και σε σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου. Κατεγράφησαν για τις πρώτες 48 ώρες τα καρδιακά συμβάντα (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, επείγουσα επανααιμάτωση και καρδιακός θάνατος)[61]. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων κατέδειξε ότι τόσο η MCE όσο και το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου ανάλογα με τον αριθμό των δυσλειτουργικών τμημάτων του μυοκαρδίου είναι ικανά να παρέχουν διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες για πρώιμα καρδιακά συμβάματα σε ασθενείς που προσέρχονται στα επείγοντα με θωρακικό άλγος χωρίς να συνοδεύεται από ανάσπαση ST. Η συμφωνία μεταξύ MCE και SPECT ήταν (77%) για όλες τις περιοχές της αγγειακής κατανομής με υψηλότερη συμφωνία για το πρόσθιο τοίχωμα (84%). Ειδικότερα, η MCE συνέβαλε στην αυξημένη θετική προγνωστική αξία καρδιακών συμβαμάτων κατά 17% ($P = 0.009$, $n = 203$) και το SPECT κατά 23.5% ($P = 0.020$, $n =$

163) συγκριτικά με τα κλασικά δημογραφικά, κλινικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά δεδομένα.

Η άριστη προγνωστική αξία της MCE επιτρέπει μάλιστα την αναγνώριση ασθενών πολύ χαμηλού κινδύνου, κατάλληλων για άμεση δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία ή ακόμη και για αποδέσμευση. Σε αυτούς τους ασθενείς η αρνητική δυναμική MCE προβλέπει άριστη έκβαση. Στη μελέτη των Tong KL et al που περιελάμβανε σχεδόν 1000 ασθενείς (n=957), οι οποίοι προσήλθαν στα επείγοντα με θωρακικό άλγος και παρουσίαζαν μη διαγνωστικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, διενεργήθηκε MCE με ταυτόχρονη αξιολόγηση τμηματικής κινητικότητας και μυοκαρδιακής άρδευσης[62]. Παράλληλα, αξιολογήθηκε το πιθανό οξύ στεφανιαίο σύνδρομο βάσει του ευρέως χρησιμοποιούμενου TIMI score (Thrombolysis In Myocardial Infarction) τόσο με τις μεταβλητές που ήταν διαθέσιμες πριν να είναι γνωστά τα αποτελέσματα των τροπονινών όσο και μετά. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για άμεσα (<24ωρες), μεσοπρόθεσμα (<30 ημέρες) και μακροπρόθεσμα πρωτοπαθή (θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου) και δευτεροπαθή καρδιακά συμβάματα (ασταθία στηθάγχη, επαναϊμάτωση). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η υπερηχοκαρδιογραφία με τη χρήση σκιαγραφικών ήταν ικανή να προβλέψει ταχέως και με ακρίβεια την άμεση, μεσοπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα πρόγνωση των ασθενών που προσήλθαν στα επείγοντα ακόμη και πριν να είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα της τροπονίνης. Επίσης, η αξιολόγηση της τμηματικής κινητικότητας παρείχε καλύτερη προγνωστική συσχέτιση συγκριτικά με το TIMI score για τα μέσο- και μακροπρόθεσμα καρδιακά συμβάματα. Μάλιστα στους ασθενείς με την παθολογική τμηματική κινητικότητα, ήταν δυνατή η περαιτέρω ταξινόμηση τους σε μέσου και υψηλού κινδύνου με βάση την αξιολόγηση της μυοκαρδιακής άρδευσης.

Επίσης, η αξία της MCE στην αξιολόγηση ασθενών που προσέρχονται με πιθανό οξύ στεφανιαίο σύνδρομο παρουσιάζοντας μη διαγνωστικό ηλεκτροκαρδιογράφημα και αρνητική τροπονίνη επιβεβαιώθηκε και από την μελέτη της ομάδας του Jeetley το 2007[63]. Συγκεκριμένα, 148 ασθενείς με αυτές τις προϋποθέσεις συμπεριελήφθησαν στη μελέτη και υπεβλήθησαν σε δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία (είτε με φαρμακευτική είτε με άσκηση), σε απλό τεστ κοπώσεως, σε MCE και επίσης εκτιμήθηκαν προγνωστικά με τη χρήση του (TIMI) score. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για (8 +/- 5 μήνες) για εκδήλωση καρδιακών συμβαμάτων. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι αυτοί με την παθολογική απεικόνιση μυοκαρδιακής άρδευσης με τη χρήση σκιαγραφικών μέσων παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα καρδιακών συμβαμάτων έναντι των φυσιολογικών μελετών (59% έναντι 7%, $p < 0.0001$). Επίσης, τα σκληρά καρδιακά συμβάματα (θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου) ήταν πολύ περιορισμένα (3%) στους ασθενείς με φυσιολογική MCE. Ακόμη, η παθολογική MCE είχε καλύτερη θετική προγνωστική αξία τόσο από το υψηλού κινδύνου TIMI score (59% έναντι 33%, $p = 0.0023$), όσο και από το απλό τεστ κοπώσεως (80% vs 57%, $p = 0.0003$), ενώ σε σχέση με τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

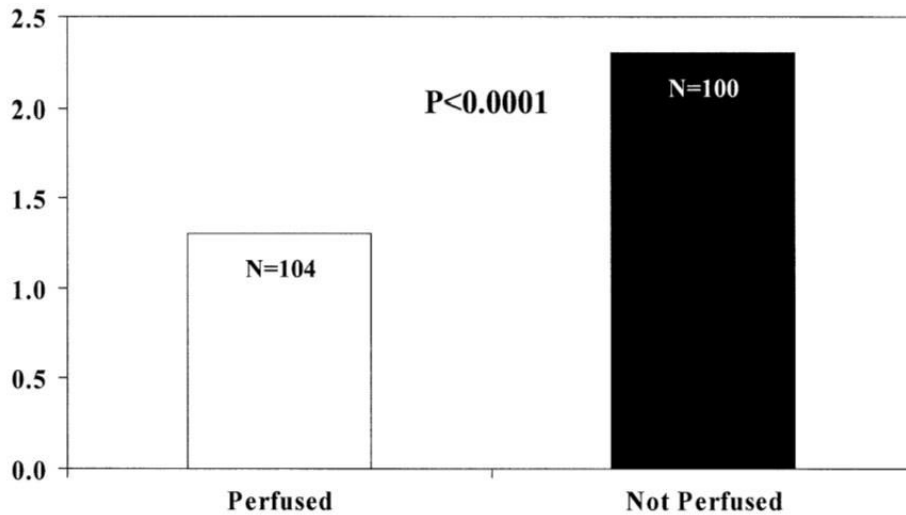
Πιο πρόσφατα, οι Wei et al μελέτησαν 1.166 ασθενείς που παρουσιάστηκαν στα επείγοντα με παρατεταμένο πόνο στο στήθος. Ένα μοντέλο

διαστρωμάτωσης κινδύνου αναπτύχθηκε σε αυτούς τους ασθενείς και περιελάμβανε ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές, ανίχνευση τοιχωματικών τμηματικών υποκινησιών και αξιολόγηση της μυοκαρδιακής άρδευσης[64]. Η ανεύρεση μη φυσιολογικής τοιχωματικής τμηματικής κινητικότητας με φυσιολογική άρδευση (OR 3.5, 95% CI.1.8–6.5, P <.001) και επίσης ο συνδυασμός παθολογικής τμηματικής κινητικότητας και παθολογικής μυοκαρδιακής άρδευσης (OR 9.6; 95% CI, 5.8–16.0, P <.001) ήταν ανώτεροι προγνωστικοί παράγοντες από τις ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές του ST-διαστήματος (OR 2.9, 95% CI, 1.7-4.8, P <.001) σε πρόβλεψη μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιακού θανάτου.

Επιπλέον, οι Wyrick et al αξιολόγησαν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της MCE σε 957 ασθενείς οι οποίοι προσήλθαν στα επείγοντα νοσοκομείου με υποψία μυοκαρδιακής ισχαιμίας και μη διαγνωστικό ΗΚΓ. Αν και το 67% των ασθενών εισήχθησαν στο νοσοκομείο χρησιμοποιώντας παραδοσιακά κλινικά κριτήρια (ιστορικό, φυσική εξέταση, ΗΚΓ και καρδιακά ένζυμα) με μέσο όρο κόστους νοσηλείας 5.000 \$, οι συγγραφείς υπολόγισαν δυνητικά εξοικονόμηση 900 \$ ανά ασθενή με την ενσωμάτωση της MCE στην κλινική πράξη. Συγκεκριμένα, 523 ασθενείς είχαν φυσιολογικά ευρήματα στην MCE και, δεδομένου του επακόλουθου πολύ χαμηλού ποσοστού καρδιακών συμβάντων (0,6%), θα μπορούσαν να είχαν αποδεσμευθεί απευθείας από τα επείγοντα, μειώνοντας το συνολικό ποσοστό εισαγωγών κατά 45%.

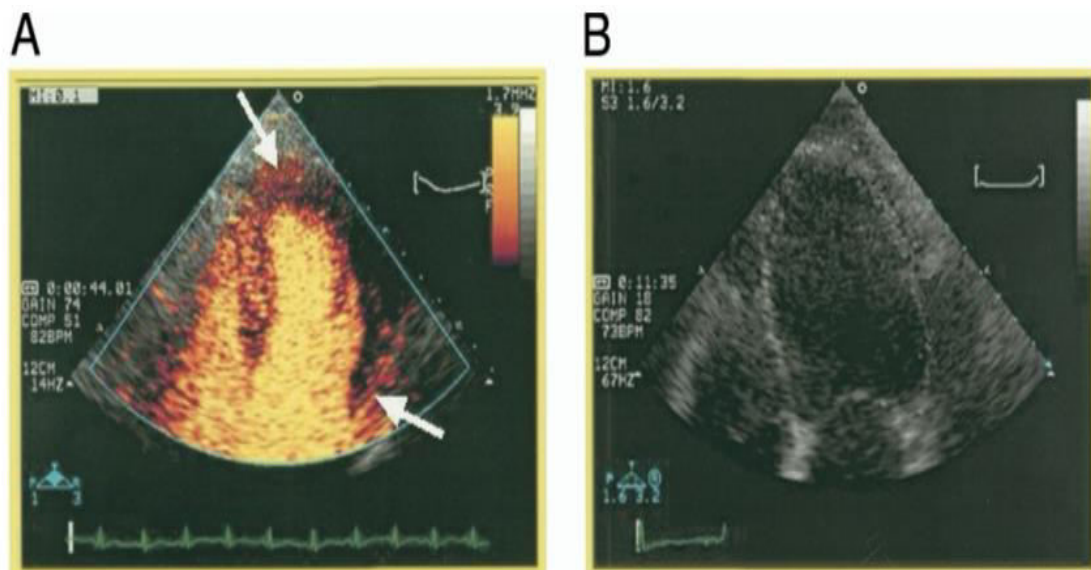
3.1.5.2.3 Προγνωστική αξία αμέσως μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (OEM)

Η παρατηρούμενη συστολική δυσλειτουργία μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου μπορεί να οφείλεται είτε στην προκληθείσα μυοκαρδιακή νέκρωση είτε σε παρουσία απόπληκτου μυοκαρδίου. Η σημασία της απεικόνισης της μυοκαρδιακής άρδευσης στην αναγνώριση απόπληκτου μυοκαρδίου αξιολογήθηκε από τους Main et al το 2001[65]. 34 ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου υπεβλήθησαν εντός 48 ωρών σε διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία για την αναγνώριση τοιχωματικών τμηματικών υποκινησιών σύμφωνα με την κατανομή του ενόχου αγγείου και ταυτόχρονη αξιολόγηση της μυοκαρδιακής άρδευσης. Οι ίδιοι ασθενείς υπεβλήθησαν σε επαναληπτική υπερηχοκαρδιογραφία 55 ημέρες αργότερα για να εκτιμηθεί η επάνοδος του κλάσματος εξώθησης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η μυοκαρδιακή άρδευση η οποία ήταν ενδεικτική της παρουσίας απόπληκτου μυοκαρδίου προέβλεψε με ευαισθησία 77%, ειδικότητα 83% και θετική προγνωστική αξία 90% την ανάκαμψη της συστολικής λειτουργίας (διάγραμμα 20).

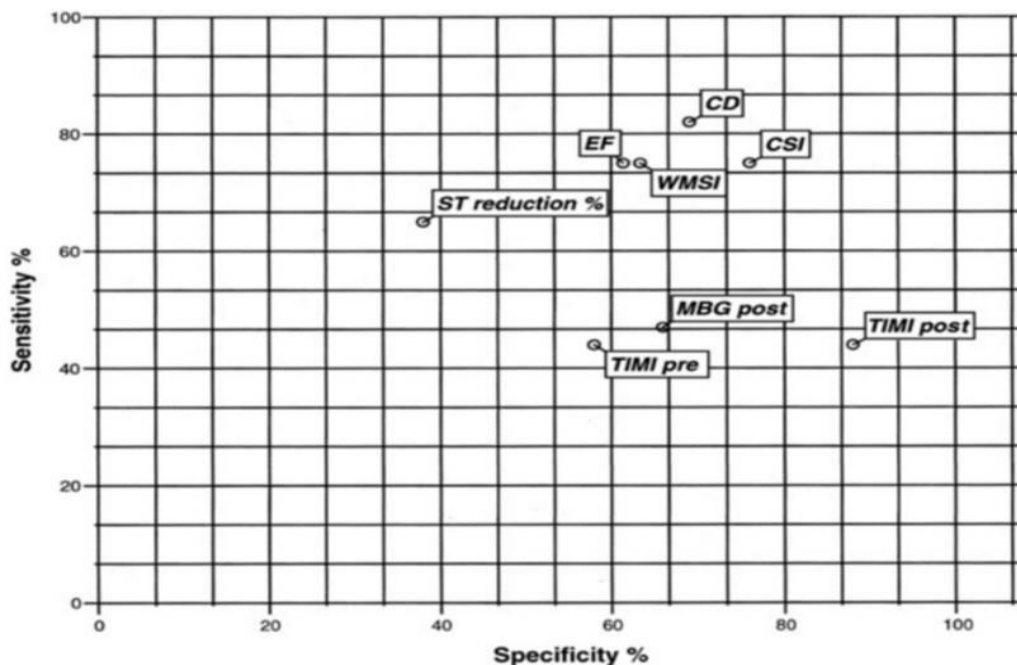


Διάγραμμα 20. Σύγκριση του μέσου Wall Motion Score index (δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας) κατά την επαναληπτική αξιολόγηση των αρχικά ακινητικών τμημάτων ανάλογα με το αν ανιχνευόταν (perfused) μυοκαρδιακή άρδευση ή όχι (not perfused). Παρατηρείται ότι στα αρχικώς ακινητικά τμήματα αλλά με ικανοποιητική (perfused) μυοκαρδιακή άρδευση (απόπληκτο μυοκάρδιο) παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερο WMS. **x άξονας:** ακινητικά τμήματα στην αρχική μελέτη, **y άξονας:** δείκτης τοιχωματικής τμηματικής κινητικότητας.

Η πρώτη πολυκεντρική μελέτη για την προγνωστική αξία της MCE σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου πραγματοποιήθηκε από την ομάδα του Galiuto L, η οποία απέδειξε σε 110 ασθενείς ότι η μικροαγγειακή ακεραιότητα στην MCE είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της ανάστροφης αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας σε σύγκριση με άλλες κλινικές παραμέτρους (μέγιστη τιμή της κρεατινικής κινάσης, μείωση της ανάσπασης ST κατά >70%, μυοκαρδιακό blush grade)[66]. Ακόμη, μεταξύ ασθενών με TIMI ροή 3, η ανεύρεση ελλείμματος (εικόνα 28) στην μυοκαρδιακή σκιαγραφική άρδευση υπήρξε ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ανάστροφης αναδιαμόρφωσης αριστερής κοιλίας (διάγραμμα 21).



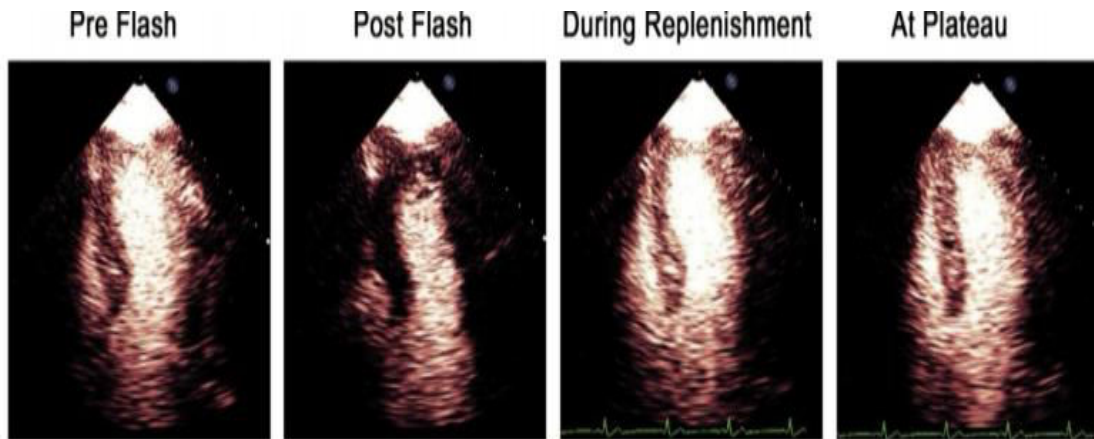
Εικόνα 28 . (A) Απεικόνιση μυοκαρδιακής άρδευσης σε λήψη 4^{ωv} κοιλοτήτων την 1^η ημέρα από το STEMI, η οποία υποδεικνύει εκτεταμένο έλλειμμα στο πλάγιο τοίχωμα (μεταξύ των βελών) με φυσιολογικό τελοδιαστολικό όγκο **(B)** Συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία στον ίδιο ασθενή, 6 μήνες μετά, αποκαλύπτοντας διατεταμένη αριστερή κοιλία.



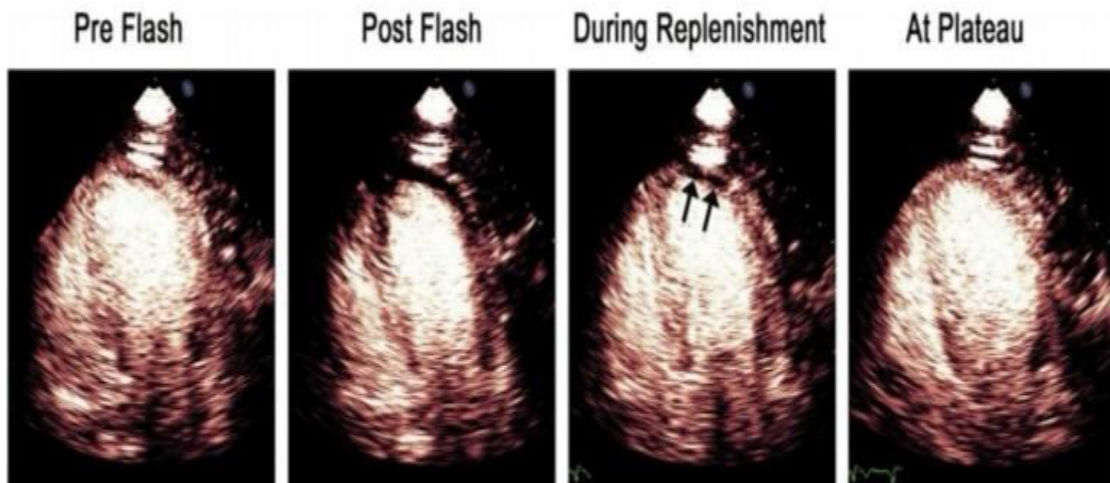
Διάγραμμα 21. Πρόγνωση ανάστροφης αναδιαμόρφωσης αριστερής κοιλίας.

Ευαισθησία και ειδικότητα διαφορετικών παραμέτρων για την πρόγνωση ανάστροφης αναδιαμόρφωσης αριστερής κοιλίας. EF: κλάσμα εξώθησης, CD: σκιαγραφικό έλλειμμα, CSI: σκιαγραφικός δείκτης, MBG: μυοκαρδιακό blush grade, TIMI score, WMSI: δείκτης τοιχωματικής κινητικότητας.

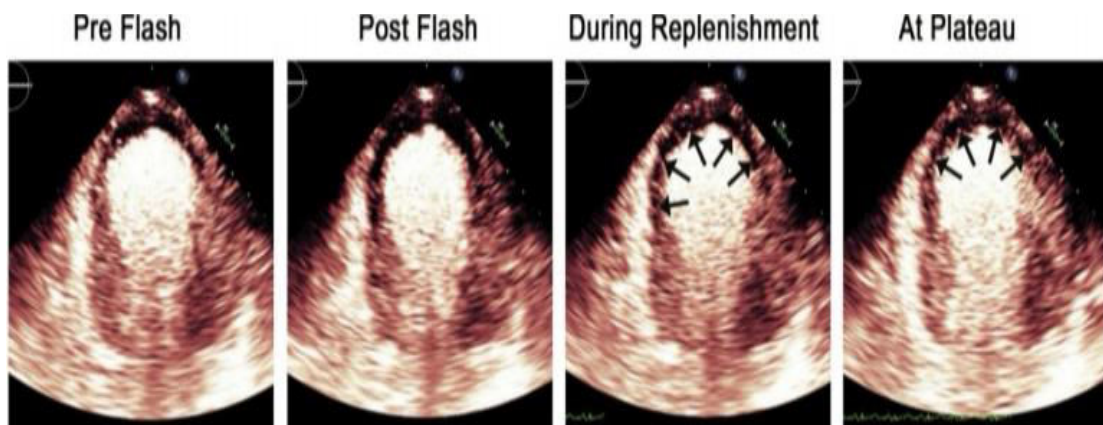
Η MCE εντοπίζει όχι μόνο την ισχαιμική περιοχή σε κίνδυνο κατά τη διάρκεια του OEM αλλά αξιολογεί επίσης την επιτυχία της επαναϊμάτωσης και ενδέχεται να χρησιμοποιηθεί ως μια τεχνική παρά τη κλίνη του ασθενούς ικανή να διερευνεί φαινόμενα “no-reflow” έπειτα από επαναγγείωση. Σε μία πρόσφατη (2018) μελέτη των Aggarwal S et al, 170 ασθενείς με STEMI που αντιμετωπίστηκε με επιτυχημένη τεχνικά αγγειοπλαστική, υπεβλήθησαν σε MCE εντός 24-48 ωρών από το συμβάν[67]. Παρατηρήθηκαν 3 διαφορετικά πρότυπα επαναπλήρωσης του σκιαγραφικού μετά την καταστροφή των μικροφυσαλλίδων μέσω χορήγησης ηχητικών δεσμών υψηλού MI. Συγκεκριμένα, στην εμφραγματική περιοχή υπήρξε πρότυπο φυσιολογικής επαναπλήρωσης (<4 sec) (Ομάδα Α - 36% , εικόνα 29Α), ή καθυστερημένης επαναπλήρωσης αλλά φυσιολογικής μέγιστης έντασης σκιαγραφικού εμπλουτισμού (ομάδα Β - 29%, εικόνα 29Β) και στην ομάδα Γ (35%, εικόνα 29Γ) υπήρξε και καθυστερημένη επαναπλήρωση και μειωμένη μέγιστη ένταση σκιαγραφικού εμπλουτισμού (μικροαγγειακή απόφραξη). Οι ομάδες Β και Γ παρουσίαζαν τον ίδιο βαθμό έκπτωσης του κλάσματος εξώθησης κατά το εξιτήριο αλλά η επάνοδος του κλάσματος εξώθησης 6 μήνες αργότερα ήταν τετραπλάσια στην ομάδα Β από την ομάδα Γ (διάγραμμα). Συμπερασματικά, το πρότυπο της καθυστερημένης επαναπλήρωσης συγκριτικά με την μικροαγγειακή απόφραξη παρουσιάζει καλύτερη επάνοδο και κλινική έκβαση.



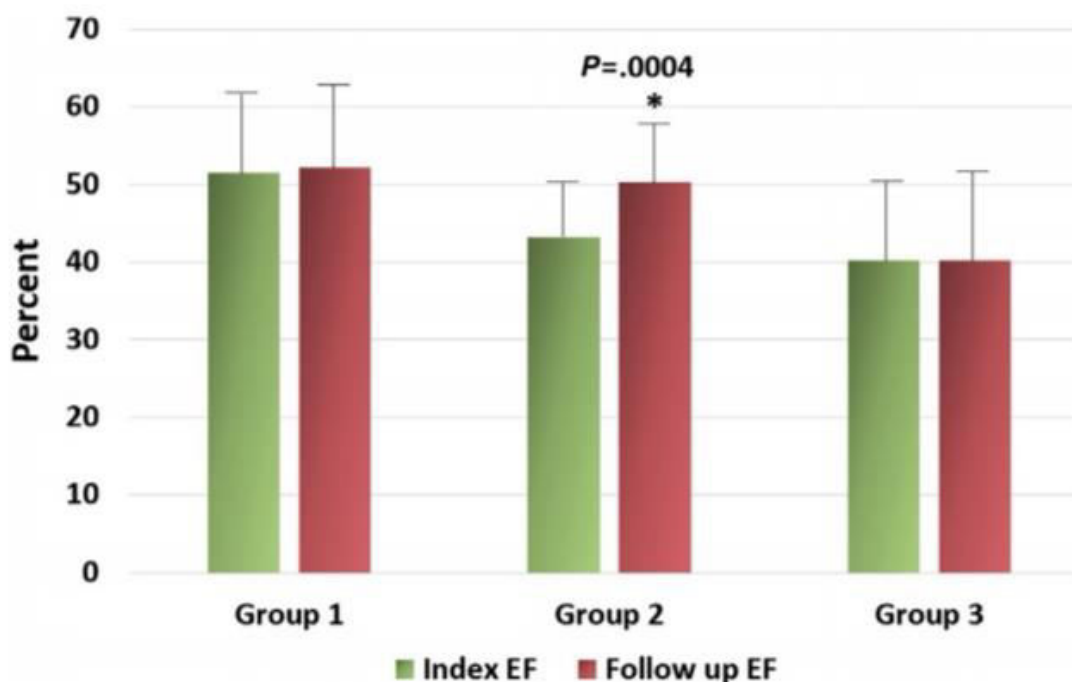
Εικόνα 29Α. Απεικόνιση της φυσιολογικής επαναπλήρωσης σκιαγραφικού μετά από επιτυχημένη αγγειοπλαστική σε STEMI LAD. Οι εικόνες από αριστερά προς τα δεξιά είναι προ της χορήγησης ηχητικής δέσμης υψηλού MI, αμέσως μετά τη χορήγηση ηχητικής δέσμης υψηλού MI, κατά τη διάρκεια επαναπλήρωσης (περίπου 4 χτύποι μετά τη χορήγηση της ηχητικής δέσμης υψηλού MI), και η plateau ένταση (περίπου 10 χτύποι μετά τη χορήγηση της ηχητικής δέσμης υψηλού MI).



Εικόνα 29Β. Απεικόνιση της καθυστερημένης επαναπλήρωσης σκιαγραφικού (βέλη) σε RTMCE μετά από επιτυχημένη αγγειοπλαστική σε STEMI LAD. Οι εικόνες από αριστερά προς τα δεξιά είναι προ της χορήγησης ηχητικής δέσμης υψηλού MI, αμέσως μετά τη χορήγηση ηχητικής δέσμης υψηλού MI, κατά τη διάρκεια επαναπλήρωσης (περίπου 4 χτύποι μετά τη χορήγηση της ηχητικής δέσμης υψηλού MI), και η plateau (μέγιστη) ένταση (περίπου 10 χτύποι μετά τη χορήγηση της ηχητικής δέσμης υψηλού MI).



Εικόνα 29Γ. Απεικόνιση εμμένουσας μικροαγγειακής απόφραξης (βέλη) ακόμη και στην plateau εικόνα (10 χτύποι μετά τη χορήγηση της ηχητικής δέσμης υψηλού MI) στην κατανομή του LAD RTMCE μετά από επιτυχημένη αγγειοπλαστική σε STEMI LAD.



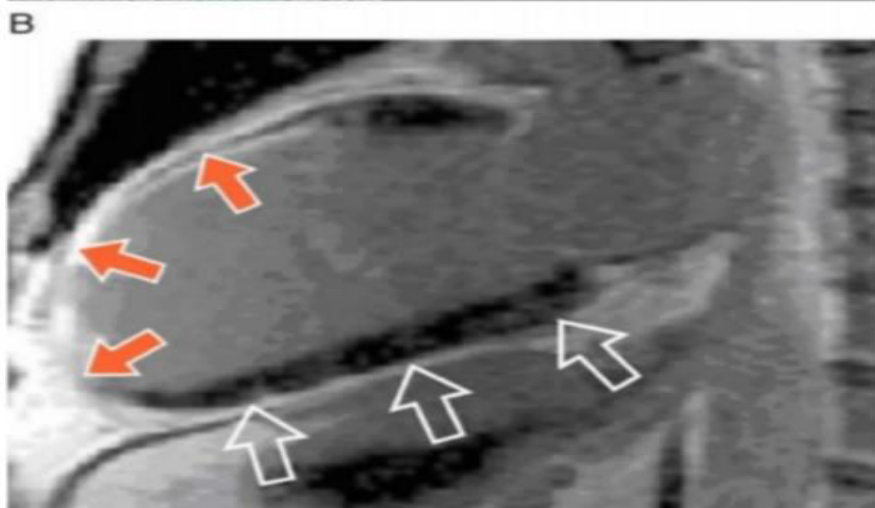
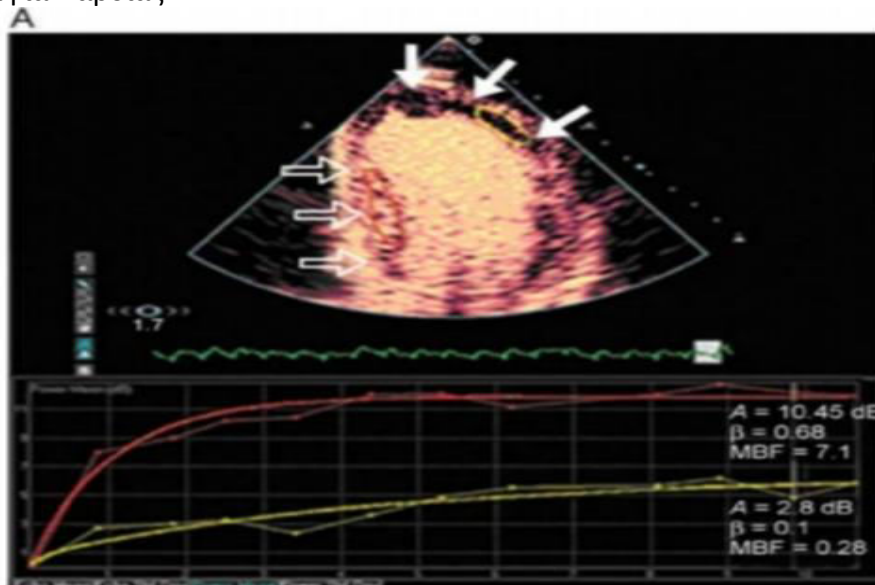
Διάγραμμα 22. Αλλαγή στο κλάσμα εξώθησης μεταξύ του αρχικού (24 - 48 ώρες μετά το έμφραγμα) και 6 μήνες μετά. **Group 1:** με φυσιολογική μυοκαρδιακή άρδευση, **group 2** με καθυστερημένη επαναπλήρωση και **group 3** με μικροαγγειακή απόφραξη (MVO, microvascular obstruction). Παρατηρείται ότι η μόνη σημαντική αλλαγή στο (EF) υπήρξε στο group 2.

3.1.5.3 Αξιολόγηση μυοκαρδιακής βιωσιμότητας (myocardial viability)

Η μέγιστη επιτευχθείσα μυοκαρδιακή συγκέντρωση σκιαγραφικού η οποία αντανάκλα τον τριχοειδικό αιματικό όγκο είναι αντιστρόφως ανάλογη με την παρουσία κολλαγόνου. Συγκεκριμένα, η ομάδα του Shimoni το 2001 σε μια πολύ σημαντική μελέτη απέδειξαν την άριστη συσχέτιση μεταξύ της έντασης σήματος του σκιαγραφικού μέσου και της πυκνότητας των αγγείων στην αντίστοιχη μυοκαρδιακή περιοχή [68]. Ειδικότερα, 20 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και συστολική δυσλειτουργία υπεβλήθησαν σε υπερηχοκαρδιογραφία με χρήση σκιαγραφικών μέσων εντός 24 ωρών προς της διενέργειας προγραμματισμένης CABG, όπου και ελήφθησαν 36 μυοκαρδιακές βιοψίες. Ακολούθως, ποσοτικοποιήθηκε στα δείγματα αυτά η πυκνότητα των αγγείων (συνολικών, αρτηριακών, φλεβικών) και του κολλαγόνου. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν συσχέτιση της μέγιστης έντασης του σκιαγραφικού μυοκαρδιακού εμπλουτισμού στην υπερηχοκαρδιογραφία με την μικροαγγειακή πυκνότητα ($P < 0.001$), την τριχοειδική περιοχή ($P < 0.001$) και αντιστρόφως αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση με το ποσοστό κολλαγόνου

($P < 0.01$). Μάλιστα, αυτές οι παράμετροι αποδείχθηκε ότι μπορούν προβλέψουν τη λειτουργική αποκατάσταση κατόπιν επαναιμάτωσης.

Πειραματικά μοντέλα έχουν αποδείξει ότι η ανεύρεση ελλείμματος αιμάτωσης (απουσία πρόσληψης σκιαγραφικού) 10-15 sec μετά την έγχυση σκιαγραφικού αντιστοιχεί σε εμφραγματικό μυοκάρδιο (ουλή) και συνεπώς σε απουσία βιώσιμου μυοκαρδίου [69]. Αυτό επιβεβαιώθηκε και σε ασθενείς μετά από OEM. Η αξιολόγηση της MCE μετά από OEM αποτυπώνει την διατοχωματική έκταση της μυοκαρδιακής νέκρωσης σε συγκρίσιμο επίπεδο με την μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR) και εκτιμά την ύπαρξη βιώσιμου μυοκαρδίου. Αυτά διαπιστώθηκαν το 2005, όταν οι Janardhanan et al πραγματοποίησαν υπερηχοκαρδιογραφία με έγχυση σκιαγραφικών μέσων και μαγνητική τομογραφία καρδιάς (εικόνα 30) σε 42 ασθενείς 7 με 10 ημέρες μετά από θρομβόλυση για STEMI [70]. Η αξιολόγηση της απεικόνισης της μυοκαρδιακής άρδευσης με τη χρήση σκιαγραφικού μέσου παρουσίασε αντίστροφη συσχέτιση με τη διατοχωματική έκταση του εμφράγματος. Συμπερασματικά, αποδείχθηκε ότι η χρήση σκιαγραφικών στην υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί να αποτυπώσει τη διατοχωματική έκταση ενός οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου και να προβλέψει την ύπαρξη συστολικής εφεδρείας (contractile reserve) παρόμοια με την μαγνητική τομογραφία καρδιάς.



Εικόνα 30. Παράδειγμα ασθενούς με ιστορικό πρόσθιου εμφράγματος μυοκαρδίου.

A. Απουσία σκιαγραφικού εμπλουτισμού στην κορυφή και το πρόσθιο τοίχωμα, τα οποία ήταν ακινητικά (αδιαφανή βέλη). Τα τμήματα με τη φυσιολογική κινητικότητα παρουσιάζουν φυσιολογικό σκιαγραφικό εμπλουτισμό (διαφανή βέλη). Παράλληλα, στο κάτω τμήμα της εικόνας φαίνονται οι καμπύλες επαναπλήρωσης στα ακινητικά τμήματα (κίτρινη καμπύλη) παρουσιάζοντας πολύ χαμηλή μέγιστη συγκέντρωση σκιαγραφικού (A), ταχύτητα μικροφουσαλλίδων (h) και μυοκαρδιακή αιματική ροή συγκριτικά με φυσιολογικά τμήματα (κόκκινη καμπύλη).

B. Αντίστοιχη εικόνα στη μαγνητική τομογραφία καρδιάς που παρουσιάζει >75% διατοιχωματική έκταση (καθυστερημένος υπερεμπλουτισμός) εμφράγματος στα ακινητικά (αδιαφανή βέλη) τμήματα και απουσία εμφράγματος στα φυσιολογικά κινούμενα (διαφανή βέλη) μυοκαρδιακά τμήματα.

Παρόμοια σύγκριση έγινε και με το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου και μάλιστα διαπιστώθηκε ότι η MCE είναι πιο ακριβής στην πρόβλεψη και αναγνώριση διατοιχωματικού εμφράγματος. Συγκεκριμένα, ο Hayat SA υπέβαλε 40 ασθενείς σε MCE, σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου και μαγνητική τομογραφία καρδιάς κατά την 7^η με 10^η ημέρα μετά από προηγηθείσα θρομβόλυση[71]. Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς χρησιμοποιήθηκε ως gold standard και βάσει αυτής ανάλογα με την διατοιχωματική έκταση του εμφράγματος οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 5 ομάδες: : (0%), (1% - 25%), (26% - 50%), (51% - 75%), και (76% - 100%). Αντίστοιχα, η MCE και το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου συγκρίθηκαν ως προς την αξιολόγηση της διατοιχωματικής έκτασης του εμφράγματος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η ακρίβεια της MCE ήταν 77% στο να προβλέπει μεγαλύτερη από 50% διατοιχωματική εμφραγματική έκταση, και μάλιστα με στατιστικά σημαντική ανωτερότητα σε σχέση με το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου (p=0.02, 70%). Ακόμη, η MCE είχε υψηλότερη ευαισθησία στο να διακρίνει εμφραγματική έκταση μεταξύ ≤25% και >25% συγκριτικά με το SPECT.

Σημαντική μελέτη που ανέδειξε την προγνωστική αξία του σκιαγραφικού εμπλουτισμού του μυοκαρδίου όσον αφορά τα σκληρά καρδιακά συμβάματα μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου πραγματοποίησε η ομάδα Dwivedi το 2007[72]. Συγκεκριμένα, 95 ασθενείς υπεβλήθησαν σε υπερηχοκαρδιογραφία με χρήση σκιαγραφικού για ανίχνευση μυοκαρδιακής άρδευσης 7±2 ημέρες μετά από προηγηθέν STEMI (το 87% αυτών αντιμετωπίστηκαν με θρομβόλυση) και παρακολουθήθηκαν για 46±16 μήνες. Η έκταση της υπολειπόμενης μυοκαρδιακής βιωσιμότητας προέβλεψε σκληρά καταληκτικά σημεία όπως ο καρδιακός θάνατος και και το επανέμφραγμα.

Επίσης, η μετα-ανάλυση από την ομάδα του Shah BN η οποία περιελάμβανε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια συνέκρινε την ευαισθησία και ειδικότητα των απεικονιστικών μεθόδων στην αναγνώριση χειμάζοντος μυοκαρδίου σε ασθενείς που παρουσίαζαν τμηματικές τοιχωματικές υποκινησίες[73]. Όπως φαίνεται από τον πίνακα (13), η ευαισθησία της MCE είναι παρόμοια με αυτή του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου και μάλιστα είναι τεχνική ικανή για χρήση παρά την κλίση του ασθενούς για την αξιολόγηση μυοκαρδιακής βιωσιμότητας. Την μεγαλύτερη ειδικότητα για την ανίχνευση χιμάζοντος μυοκαρδίου κατέδειξε η δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με χρήση δοβουταμίνης αλλά η ευαισθησία της

τεχνικής μπορεί να αυξηθεί με τη χρήση MCE. Η διατήρηση της μυοκαρδιακής άρδευσης (πρόσληψη σκιαγραφικού) είναι ακριβής ένδειξη βιώσιμου χειμάζοντος (hibernating) μυοκαρδίου και έχει αποδειχθεί ότι η MCE έχει επιπρόσθετο όφελος για την ανίχνευση βιώσιμου μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια χαμηλής δόσης δοβουταμίνης δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας. Η MCE αναγνώρισε βιωσιμότητα του μυοκαρδίου σε σημαντικό αριθμό τμημάτων που δεν ανταποκρίνονται σε χορήγηση δοβουταμίνης. Έτσι, η χρήση της MCE βελτιώνει την ευαισθησία χωρίς να διακυβεύεται η ειδικότητα. Όπως φαίνεται από τον πίνακα, η ευαισθησία της MCE είναι παρόμοια με αυτή του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου και μάλιστα είναι τεχνική ικανή για χρήση παρά την κλίση του ασθενούς για την αξιολόγηση μυοκαρδιακής βιωσιμότητας. Την μεγαλύτερη ειδικότητα για την ανίχνευση χειμάζοντος μυοκαρδίου κατέδειξε η δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με χρήση δοβουταμίνης αλλά η ευαισθησία της τεχνικής μπορεί να αυξηθεί με τη χρήση MCE. Η διατήρηση της μυοκαρδιακής άρδευσης (πρόσληψη σκιαγραφικού) είναι ακριβής ένδειξη βιώσιμου χειμάζοντος (hibernating) μυοκαρδίου και έχει αποδειχθεί ότι η MCE έχει επιπρόσθετο όφελος για την ανίχνευση βιώσιμου μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια χαμηλής δόσης δοβουταμίνης δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας. Η MCE αναγνώρισε βιωσιμότητα του μυοκαρδίου σε σημαντικό αριθμό τμημάτων που δεν ανταποκρίνονται σε χορήγηση δοβουταμίνης. Έτσι, η χρήση της MCE βελτιώνει την ευαισθησία χωρίς να διακυβεύεται η ειδικότητα. Γενικά, η ευαισθησία της MCE για την ανίχνευση βιώσιμου μυοκαρδίου είναι 85%.

Technique	No. of studies	No. of patients	Mean EF (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Dobutamine echocardiography-total	41	1421	25-48	80	78
Low-dose DbE	33	1121	25-48	79	78
High-dose DbE	8	290	29-38	83	79
Myocardial contrast echocardiography-total	10	268	29-38	87	50
Thallium scintigraphy-total	40	1119	23-45	87	54
Tl-201 rest-redistribution	28	776	23-45	87	56
Tl-201 re-injection	12	343	31-49	87	50
Technetium scintigraphy-total	25	721	23-54	83	65
Without nitrates protocol	17	516	23-52	83	57
With nitrates protocol	8	205	35-54	81	69
Positron emission tomography-total	24	756	23-53	92	63
Cardiovascular magnetic resonance-total	14	450	24-53	80	70
Low-dose dobutamine protocol	9	272	24-53	74	82
Late gadolinium-enhancement protocol	5	178	32-52	84	63

Πίνακας 13. Σύγκριση (ευαισθησίας και ειδικότητας) των διαφόρων απεικονιστικών τεχνικών στην ανίχνευση χειμάζοντος μυοκαρδίου (hibernating myocardium).

Τέλος, αξιοσημείωτη είναι η ανάλυση η οποία κατέδειξε ότι η MCE παρουσιάζει ευαισθησία 85% και ειδικότητα 70% για την πρόβλεψη μυοκαρδιακής βιωσιμότητας[4]. Ειδικότερα, περιελάμβανε συνολικά 804 ασθενείς, από 23 μελέτες οι οποίες εκτείνονταν χρονολογικά από το 1997 έως το 2011, παρουσιάστηκε στις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης το

2017 και κατέδειξε την ικανότητα της MCE να προβλέπει την επάνοδο της συστολικής λειτουργίας κατόπιν επανααιμάτωσης (Πίνακας).

Patients (n)	Sensitivity	Specificity	Author	Year
23	100	90	Agati et al. ¹⁸⁶	1997
34	77	83	Main et al. ¹⁸⁷	2001
46	69	85	Main et al. ¹⁸⁸	2002
35	94	87	Lepper et al. ¹⁸⁹	2002
19	68	88	Swinburn et al. ¹⁹⁰	2002
96	62	83	Senior et al. ¹⁸⁵	2003
35	80	67	Hillis et al. ¹⁹¹	2003
15	88	74	Greaves et al. ¹⁹²	2003
50	92	75	Janardhanan et al. ¹⁹³	2003
18	90	63	Shimoni et al. ¹⁹⁴	2003
34	88	61	Aggeli et al. ¹⁹⁵	2003
33	86	44	Hillis et al. ¹⁹⁶	2003
30	96	18	Bolognese et al. ¹⁹⁷	2004
50	95	52	Sbano et al. ¹⁹⁸	2005
42	82	83	Janardhanan et al. ¹⁸²	2005
56	83	78	Hickman et al. ¹⁹⁹	2007
34	83	82	Huang et al. ²⁰⁰	2005
31	98	32	Abe et al. ²⁰¹	2005
32	81	88	Korosoglou et al. ²⁰²	2005
26	78	72	Tousek et al. ²⁰³	2008
18	95	79	Shentu et al. ²⁰⁴	2008
23	87	67	Hickman et al. ¹⁸⁴	2010
24	74	60	Fernandes et al. ²⁰⁵	2011
Total: 804				
Mean	85	70		

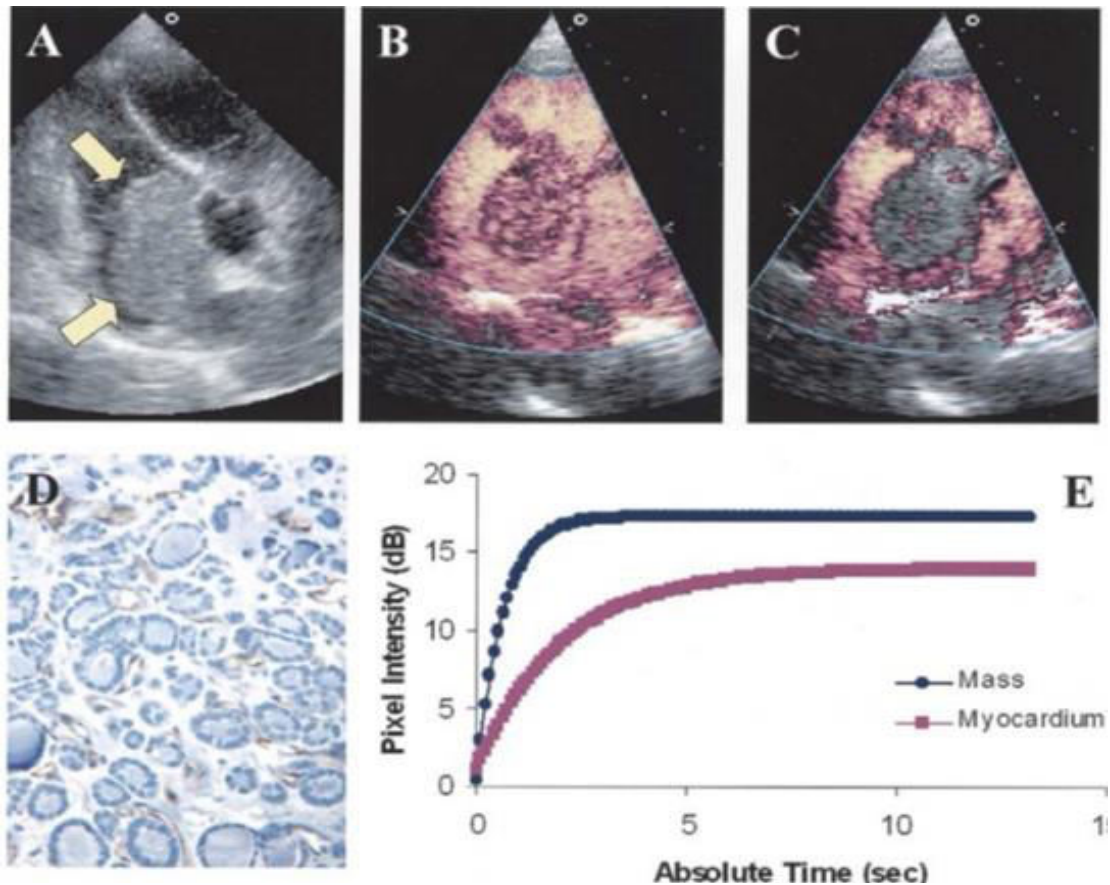
Πίνακας 14. Η ευαισθησία και ειδικότητα της απεικόνιση της μυοκαρδιακής άρδευσης στην αξιολόγηση της μυοκαρδιακής βιωσιμότητας.

Όσον αφορά την κλινική σημασία της ανίχνευσης βιωσιμότητας πολλαπλές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η αξιολόγηση μυοκαρδιακής βιωσιμότητας (χιμάζοντος μυοκαρδίου) σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία μπορεί να καθορίσει την ανάγκη επανααιμάτωσης, όταν δεν υπάρχει ουλή. Το 2002, μια μετα-ανάλυση αποτελούμενη από 24 μελέτες κατέληξε στο συμπέρασμα της μείωσης της ετήσιας θνητότητας κατά 80% σε ασθενείς με χιμάζον μυοκάρδιο οι οποίοι υπεβλήθησαν σε επανααιμάτωση συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν αποκλειστικά φαρμακευτική αγωγή[74].

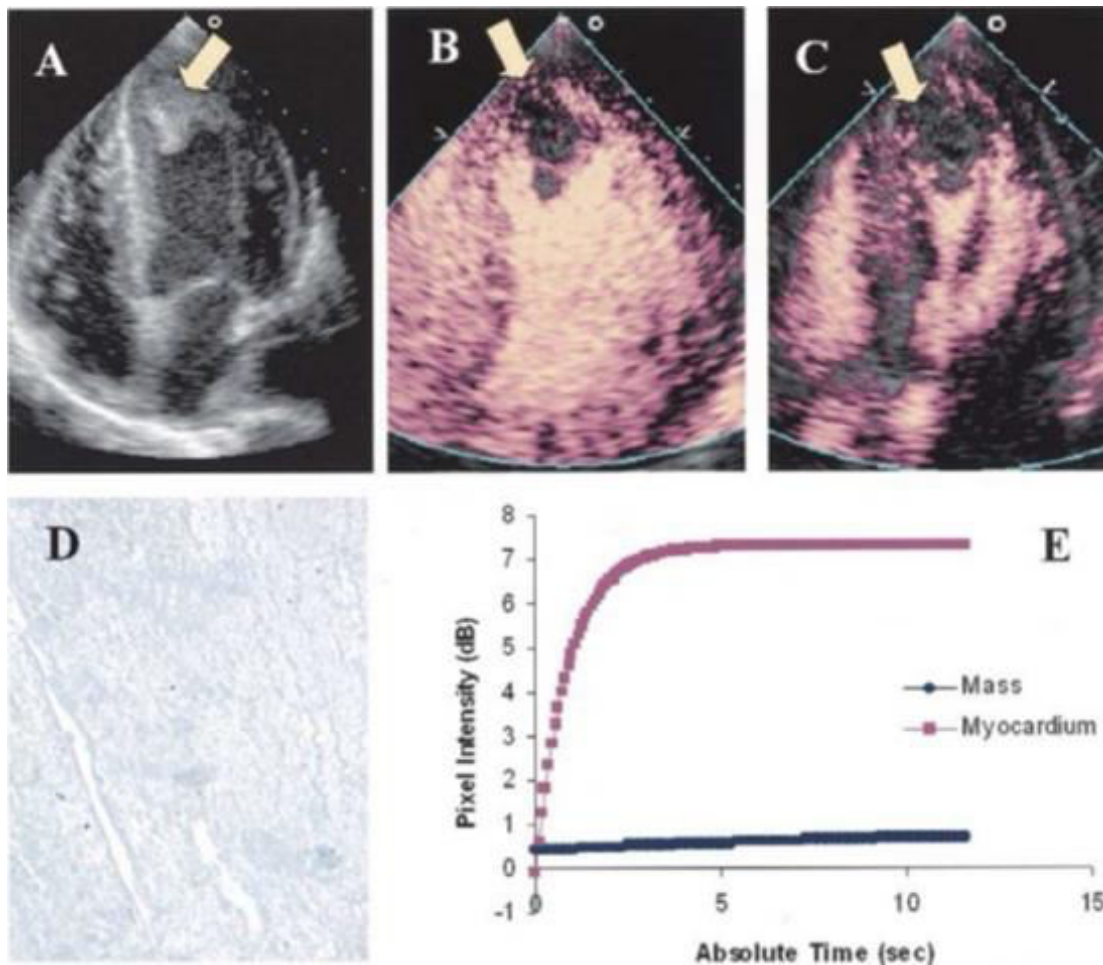
3.1.5.4 Διαφορική διάγνωση καρδιακών μαζών

Μέσω απεικόνισης της μυοκαρδιακής άρδευσης (perfusion) με χρήση πολύ χαμηλού MI σε συνδυασμό με βραχύτατες (flashes) ηχητικές δέσμες υψηλού

MI μπορεί να διαφοροδιαγνωσθεί η ύπαρξη θρόμβου από ενδοκαρδιακό όγκο ή ακόμα και να αναγνωρισθεί ως πιθανά κακοήθης ή καλοήθης. Η τεχνική αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι οι θρόμβοι στερούνται αγγείων και συνεπώς δε σημειώνεται σκιαγραφικός εμπλουτισμός εν αντιθέσει με τους ενδοκαρδιακούς όγκους οι οποίοι παρουσιάζουν εμπλουτισμό ανάλογο με το βαθμό αγγείωσης τους. Συγκεκριμένα, ο Kirkpatrick και η ομάδα του αφού μελέτησαν 16 ασθενείς με καρδιακές μάζες με RTMCE ανέλυσαν οπτικά αλλά και με λογισμικό την ανευρισκόμενη ηχογένεια των μαζών συγκριτικά με το μυοκάρδιο και ακολούθησε βιοψία και ιστολογική διάγνωση ενώ είχε προηγηθεί και η χορήγηση αντιπηκτικών[75]. Επίσης, όταν ανευρισκόταν αυξημένος σκιαγραφικός εμπλουτισμός της μάζας, χορηγείτο ηχητική δέσμη υψηλού MI για την καταστροφή των μικροφυσαλλίδων ώστε να αποκλειστεί και η πιθανότητα ψευδώς αυξημένου εμπλουτισμού λόγω ρυθμίσεων υψηλού gain (saturation artifact). Στους (n=7) ασθενείς από τους 16 παρατηρήθηκε έντονος σκιαγραφικός εμπλουτισμός και σύμφωνα με την ιστολογική διάγνωση που ακολούθησε οι 6 κατηγοριοποιήθηκαν ως κακοήθεις (εικόνα 31) και 1 ως καλοήθης αγγειακός. Από τις 9 μάζες που επέδειξαν μειωμένο σκιαγραφικό εμπλουτισμό συγκριτικά με το μυοκάρδιο, οι 2 αναγνωρίστηκαν ιστολογικά ως μυξώματα και 5 ως θρόμβοι (εικόνα 32), ενώ 2 υποχώρησαν πλήρως με τη χορήγηση αντιπηκτικών. Βάσει των αποτελεσμάτων, διαπιστώνεται ότι η χρήση σκιαγραφικών μέσων συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση των καρδιακών μαζών και ότι οι κακοήθεις και αγγειακοί όγκοι εμπλουτίζονται εντονότερα με το χορηγηθέν σκιαγραφικό μέσο σε αντίθεση με τους θρόμβους και τους στρωματικούς όγκους.



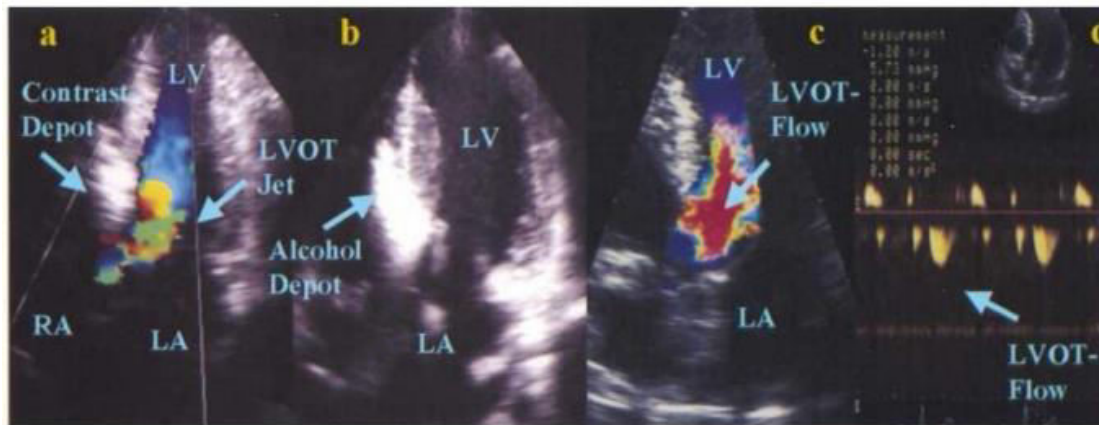
Εικόνα 31. (A) Μάζα καταλαμβάνουσα τον δεξιό κόλπο (κορυφαία λήψη 5 κοιλοτήτων). (B) Η μάζα υπερεμπλουτίζεται με το χορηγηθέν σκιαγραφικό μέσο συγκριτικά με το γειτονικό μυοκάρδιο. (C) Δεν υπήρξε εμπλουτισμός της μάζας ή του γειτονικού μυοκαρδίου μετά τη χορήγηση υψηλού ηχητικής δέσμης υψηλού μηχανικού δείκτη η οποία κατέστρεψε τις μικροφυσαλλίδες του σκιαγραφικού μέσου, αποκλείοντας έτσι την “ψευδώς-θετική” άρδευση της μάζας. (D) Η ιστολογική διάγνωση κατέδειξε θυλακιώδες θυρεοειδικό καρκίνωμα. Τα αγγεία επισημαίνονται με αντίσωμα CD31. (E) Καμπύλες άρδευσης της μάζας και του μυοκαρδίου, οι οποίες απεικονίζουν την ένταση του σκιαγραφικού μέσου συναρτήσει του χρόνου. Παρατηρείται σταθερά υψηλότερη καμπύλη για τη μάζα.



Εικόνα 32 .(A) Μάζα καταλαμβάνουσα την κορυφή της αριστερής κοιλίας (κορυφαία λήψη 4^{ωv} κοιλοτήτων). (B) Η μάζα δεν εμπλουτίζεται με το χορηγηθέν σκιαγραφικό μέσο συγκριτικά με το γειτονικό μυοκάρδιο. (C) Δεν υπήρξε εμπλουτισμός της μάζας ή του γειτονικού μυοκαρδίου μετά τη χορήγηση υψηλού ηχητικής δέσμης υψηλού μηχανικού δείκτη η οποία κατέστρεψε τις μικροφυσαλλίδες του σκιαγραφικού μέσου. (D) Η ιστολογική διάγνωση δεν κατέδειξε επισήμανση με αντίσωμα CD34 και υπήρξαν ελάχιστα κύτταρα, στοιχεία ενδεικτικά θρόμβου. (E) Καμπύλες άρδευσης της μάζας και του μυοκαρδίου, οι οποίες απεικονίζουν την ένταση του σκιαγραφικού μέσου συναρτήσει του χρόνου. Παρατηρείται σταθερά απουσία σκιαγραφικού εμπλουτισμού για τη μάζα σε αντίθεση με την καμπύλη του μυοκαρδίου.

3.1.5.5 Προγραμματισμός κατάλυσης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με αλκοόλη

Όταν επίκειται κατάλυση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με αλκοόλη, τα σκιαγραφικά μέσα, μπορούν με ακρίβεια να προσδιορίσουν την κατανομή της άρδευσης του μυοκαρδίου από τις διαφραγματικές αρτηρίες ώστε να επιτευχθεί η σωστή επιλογή του αγγείου-στόχου για αποτελεσματική στοχευμένη κατάλυση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και να αποφευχθούν πιθανές επιπλοκές. Συγκεκριμένα, η ομάδα του Faber L με τη διενέργεια MCE (σε 131 ασθενείς με ιστορικό υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας) κατά τη διάρκεια κατάλυσης μεσοκοιλιακού διαφράγματος με αλκοόλη διαπίστωσαν στο 7% των ασθενών την ύπαρξη άτυπης κατανομής του αγγείου-στόχου και ότι η περιοχή μυοκαρδιακής άρδευσης του αγγείου-στόχου ήταν μακριά από την προσδοκώμενη διαφραγματική με αποτέλεσμα την τελική επιλογή διαφορετικού αγγείου [76] (εικόνα 32). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η χρήση της MCE συνέβαλε σημαντικά στα αυξημένα ποσοστά μείωσης της κλίσης πίεσης στον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας και τη βελτίωση της λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς κατά την κλίμακα NYHA (New York Heart Association).



Εικόνα 32. Υπερηχογραφική αλληλουχία σε ασθενείς με διεπεμβατική χρήση σκιαγραφικών μέσων (MCE) για την ακριβή στοχευμένη καθοδήγηση της κατάλυσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. **(a)** Κορυφαία λήψη 4ων κοιλοτήτων η οποία απεικονίζει την αποφρακτική ροή (βέλος) και τον εμπλουτισμό-πλήρωση του παρακείμενου υποαορτικού διαφραγματικού μυοκαρδίου. **(b)** Με την έγχυση αλκοόλης, η ηχογένεια της περιοχής-στόχου (βέλος) του διαφράγματος υπερεμπλουτίζεται περαιτέρω. **(c)** Σε επαναληπτική υπερηχοκαρδιογραφία, 3 μήνες μετά, παρατηρείται διεύρυνση του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας (left ventricular out-flow tract, LVOT) και η αντίστοιχη ροή έχει φυσιολογικοποιηθεί (βέλη).

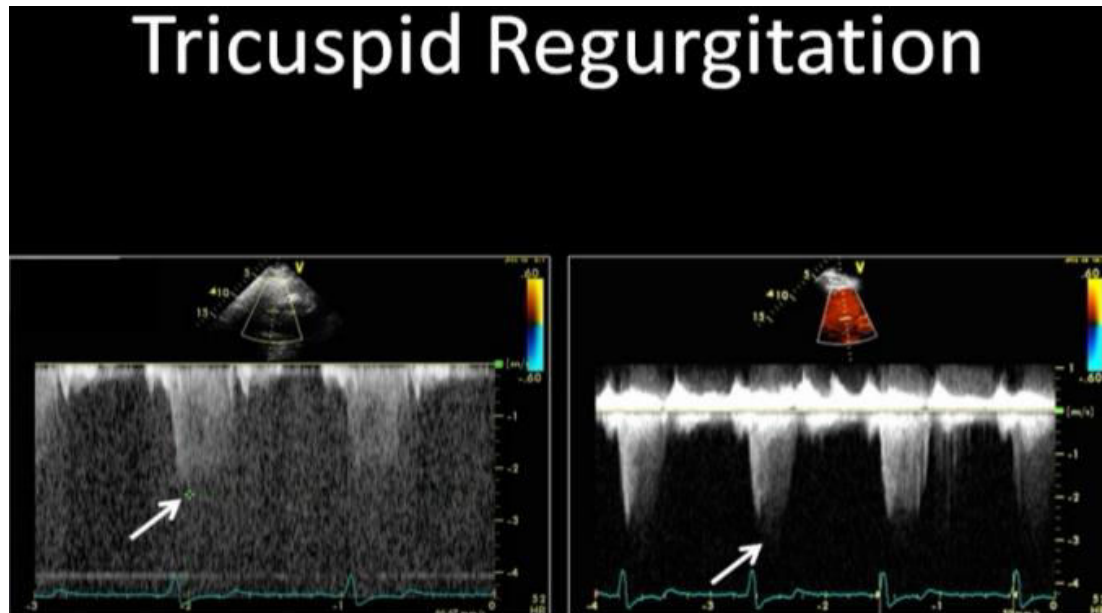
3.1.6 Ενίσχυση των σημάτων Doppler

Αφού τα σύγχρονα σκιαγραφικά μέσα έχουν την ικανότητα να διέρχονται από το πνευμονικό αγγειακό δένδρο, μπορούν - πέραν της απεικόνισης

του φακέλου τριγλωχινικής ανεπάρκειας (εικόνα 33)- να ενισχύσουν και τα σήματα Doppler των αριστερών καρδιακών βαλβίδων (είκονα 34) καθώς και να βελτιώσουν την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας (εικόνα 35) με την ακριβέστερη απεικόνιση του doppler σήματος ροής των πνευμονικών φλεβών σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης του Chisato Izumi (n=200)[77]. Ακόμη, ο Terasawa με τη χρήση σκιαγραφικού μέσου βελτίωσε σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς την απεικόνιση της διαμτροειδικής ροής ενώ βελτιώθηκε και η έγχρωμη Doppler απεικόνιση της μιτροειδικής ανεπάρκειας σε όλους τους ασθενείς (n=32)[78].

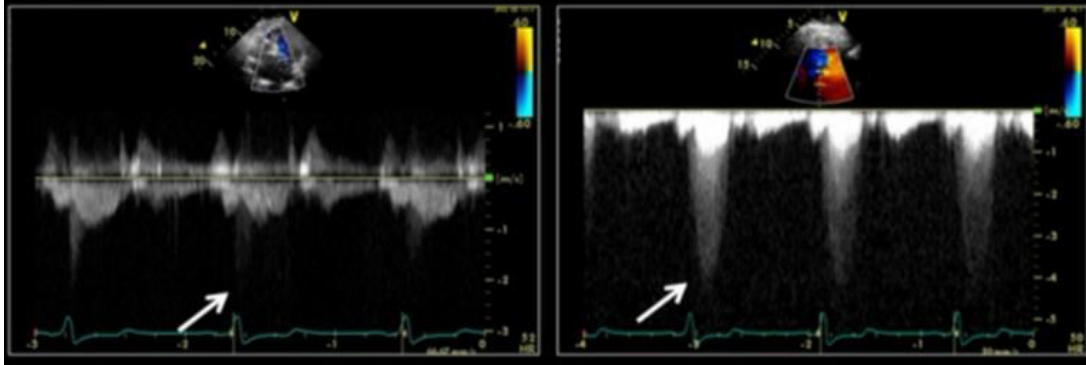
Σημαντικές μελέτες οι οποίες απέδειξαν την ενίσχυση της βεβαιότητας του εξεταστή για την εκτίμηση του πίδακα της τριγλωχινικής ανεπάρκειας πραγματοποιήθηκαν αρχικά από τον Beard (n=38) ο οποίος ανέδειξε την αξία του αναδευμένου φυσιολογικού ορού γι' αυτόν το σκοπό[79] και ακολούθησε λίγο αργότερα η μελέτη από την ομάδα του Shintaro Berpu. Συμπεριέλαβε 20 ασθενείς με σχεδόν μη απεικονιζόμενο πίδακα στην βασική υπερηχοκαρδιογραφία και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση τεχνητού σκιαγραφικού μέσου (infoson) ήταν ακριβέστερη διαγνωστικά για την εκτίμηση του φακέλου ροής της τριγλωχινικής ανεπάρκειας έναντι του αναδευμένου φυσιολογικού ορού καθώς οι μετρήσεις επιβεβαιώθηκαν με τα αιμοδυναμικά αποτελέσματα του δεξιού καθετηριασμού που ακολούθησε[80].

Όσον αφορά την κλινική αξία των σκιαγραφικών στην εκτίμηση της αορτικής στένωσης η ομάδα του S Nakatani βελτίωσε τον ακριβή προσδιορισμό της μέγιστης αορτικής ταχύτητας στο 90% των ασθενών με προηγουμένως ενώ είχε προηγηθεί μη δυνατό καθορισμός της στη συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία[81].



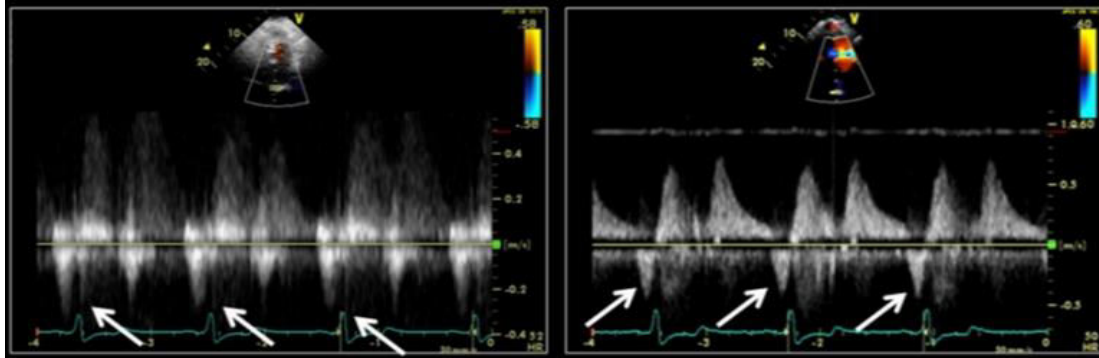
Εικόνα 33. Φάκελος ροής συνεχούς Doppler τριγλωχινικής ανεπάρκειας. **Αριστερά:** χωρίς την προσθήκη σκιαγραφικού παρατηρείται ασθενές σήμα με μέγιστη μετρούμενη ταχύτητα 2.5M/s ή 25mmHg κλίση πίεσης (βέλος). **Δεξιά:** με την προσθήκη του σκιαγραφικού μέσου η μέγιστη μετρούμενη ταχύτητα προσέγγισε τα 3.0M/s ή 36mmHg (βέλος) [82].

Aortic Stenosis



Εικόνα 34. Φάκελος ροής συνεχούς Doppler αορτικής στένωσης. **Αριστερά:** χωρίς την προσθήκη σκιαγραφικού παρατηρείται πολύ ασθενές, μη ικανό να προσδιοριστεί σαφώς, σήμα με μέγιστη μετρούμενη κλίση πίεσης >30mmHg (βέλος). **Δεξιά:** με την προσθήκη του σκιαγραφικού μέσου η μέγιστη μετρούμενη κλίση πίεσης υπήρξε > 70mmHg (βέλος)[82].

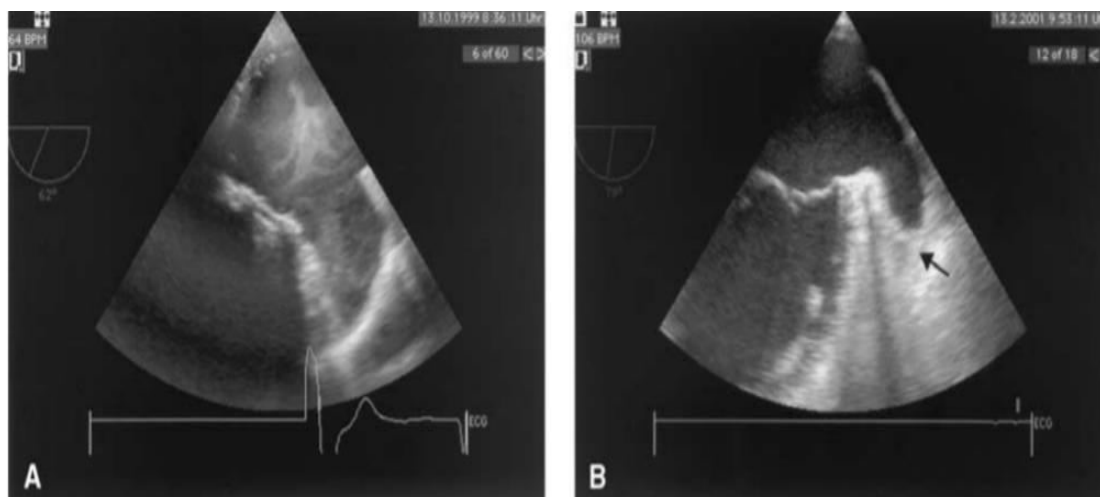
Pulmonary vein flow



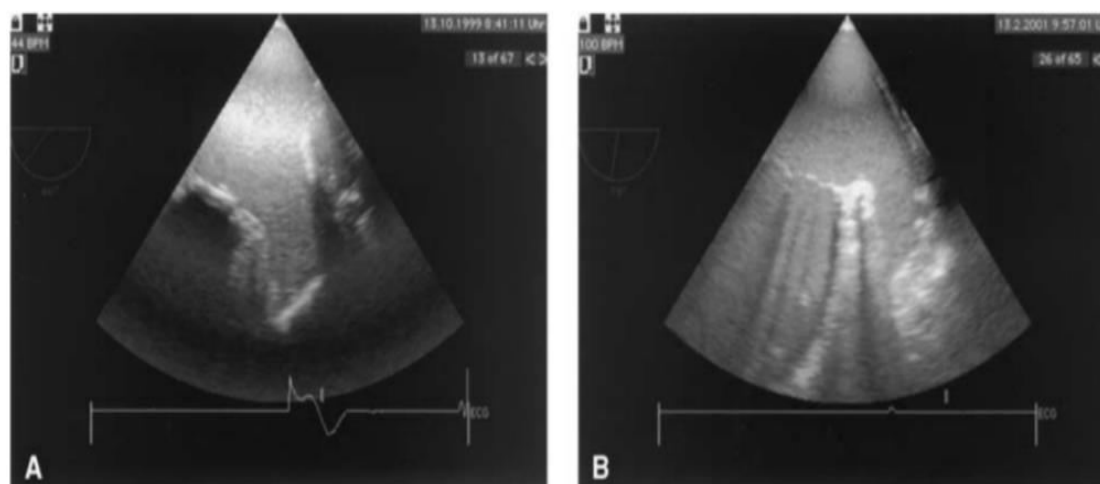
Εικόνα 35. Φάκελος ροής παλμικού Doppler πνευμονικών φλεβών. **Αριστερά:** χωρίς την προσθήκη σκιαγραφικού παρατηρείται ικανό σήμα για καταμέτρηση των συστολικών (S) και διαστολικών (D) κυμάτων αλλά ασθενές σήμα για να διακρίνει επακριβώς την μέγιστη μετρούμενη ταχύτητα του σήματος κολπικής αναστροφής (AR) (βέλος). **Δεξιά:** με την προσθήκη του σκιαγραφικού μέσου η μετρούμενη ταχύτητα του σήματος κολπικής αναστροφής (AR, atrial reversal) είναι >40cm/s (βέλος)[82].

3.1.7 Εκτίμηση του ωτίου του αριστερού κόλπου (Left Atrial Appendage, LAA)

Η παρουσία αυτόματης ηχοαντίθεσης μπορεί να παρεμποδίσει την ακριβή απεικόνιση θρόμβων και οι υποηχογενείς ιδίως θρόμβοι μπορεί να διαφύγουν με τη συμβατική διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφία. Η ομάδα του Giso von der Recke σε 25 από συνολικά 41 (εικόνα 36 και 37) ασθενείς με μη διαγνωστικό διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, κατάφερε με την προσθήκη σκιαγραφικών μέσων να αποκλείσει την παρουσία θρόμβου[83]. Οι ασθενείς αυτοί προχώρησαν σε καρδιοανάταξη χωρίς ανίχνευση εμβολικών επιπλοκών στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου που ακολούθησε. Ακόμη, στους 9 από τους 41 ασθενείς η έγχυση σκιαγραφικού μέσου αποκάλυψε μάζα - πιθανό θρόμβο που προηγουμένως είχε διαφύγει της προσοχής (εικόνα 38). Συμπερασματικά, η εφαρμογή των ηχοαντιθετικών μέσων επιτρέπει σε περισσότερους ασθενείς τον αποκλεισμό ύπαρξης θρόμβου και αυξάνει την ασφάλεια της καρδιοανάταξης.

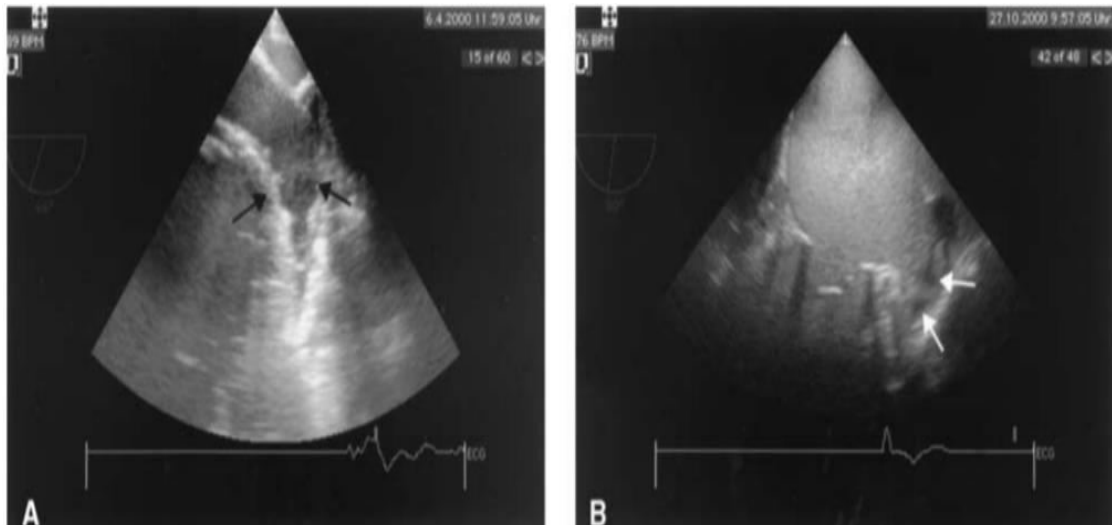


Εικόνα 36 . (A) Πυκνή αυτόματη ηχοαντίθεση περιορίζει την πλήρη απεικόνιση του ωτίου. **(B)** Η κορυφή του ωτίου είναι μη διαγνωστική. Πρόκειται για artifact (βέλος)?



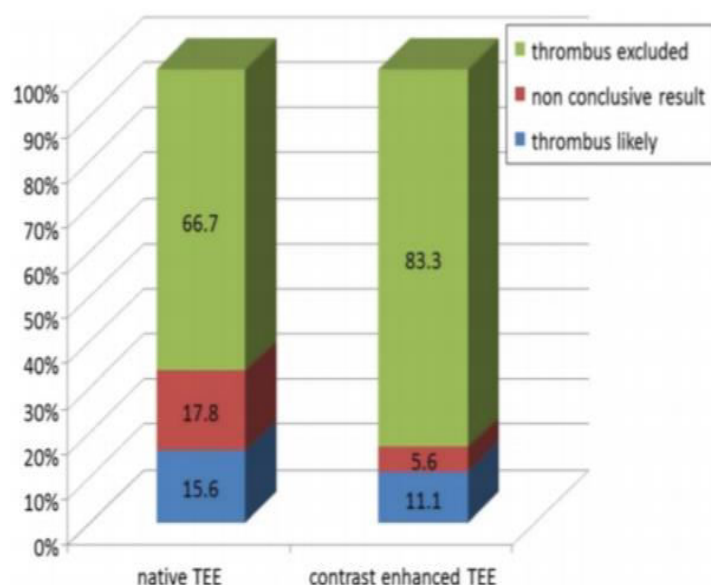
Εικόνα 37. (A) Η πυκνή αυτόματη ηχοαντίθεση εξαφανίστηκε με την προσθήκη σκιαγραφικού μέσου (ίδιος ασθενής με την εικόνα 36A) και απεικονίστηκε πλήρης

σκιαγράφιση ολοκληρω του ωτίου. **(B) Τα artifacts** από τον ασθενή της εικόνας 36B εξαφανίστηκαν με την προσθήκη σκιαγραφικού μέσου.



Εικόνα 38. (A) Τα βέλη υποδεικνύουν την πιθανή παρουσία θρόμβου **(B) Ο θρόμβος (βέλη)** περιχαρακώνεται από το σκιαγραφικό μέσο και καθίσταται εμφανής.

Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξε και η μεγαλύτερη σε πληθυσμό μελέτη (n=180) του Philip H Jung, όπου με τη χρήση σκιαγραφικών μέσων αποκλείστηκε η παρουσία θρόμβου στο (83.3%) έναντι (66.7%) των 90 ασθενών που υπεβλήθησαν σε διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφία με και χωρίς σκιαγραφικό αντίστοιχα ($p < 0.01$), (διάγραμμα 23)[84]. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε κανένα εμβολικό φαινόμενο σε 74 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε καρδιοανάταξη και στους οποίους είχε χορηγηθεί σκιαστικό μέσο για αποκλεισμό θρόμβου σε αντίθεση με την καταγραφή 3 εμβολικών φαινομένων (2 αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, 1 περιφερική εμβολή) από συνολικά 76 ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί μόνο σε συμβατική διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφία.



Διάγραμμα 23. Διάγνωση διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφίας πριν και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικών μέσων.

Ο αποκλεισμός παρουσίας θρόμβων εντός του LAA μπορεί να επιτευχθεί σε περισσότερους ασθενείς με την πρόσθετη χρήση σκιαγραφικών μέσων (πίνακας 15) ενώ επίσης αξιολογούνται καλύτερα οι διαστάσεις και οι δείκτες συσταλτικότητας (πίνακας 16) του ωτίου σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ομάδας του Bernier M και την μελέτη CUTE-CV (Contrast Agent Use during Transesophageal Echocardiography Guided Cardioversion)[85].

	Contrast (n = 98)	Noncontrast (n = 98)	P-Value*
LAA length (cm)	3.55 ± 1.26	3.25 ± 1.05	<0.001
LAA ostium diameter (cm)	1.91 ± 0.54	1.73 ± 0.49	0.002
LAA ejection Fraction%	33.5 ± 12.8	29 ± 12.6	<0.001
LAA peak emptying velocity (cm/sec)	34.5 ± 18.8	29.7 ± 15.4	0.003

LAA = Left atrial appendage.

Continuous data are expressed as mean ± SD.

*Paired t-test for difference of means.

Πίνακας 15. Διαστάσεις και δείκτες συσταλτικότητας του LAA με και χωρίς τη χορήγηση σκιαγραφικού μέσου.

	Contrast	Noncontrast	P Value*
Presence of SEC	6/98 (6%)	32/98 (33%)	<0.001
Presence of artifact	2/98 (2%)	28/98 (29%)	<0.001
Presence of thrombus	6/98 (6%)	3/98 (3%)	NS
High level of confidence in excluding thrombus	77/98 (79%)	69/98 (70%)	0.07

Categorical data are expressed as number of patients and percentage of sample.

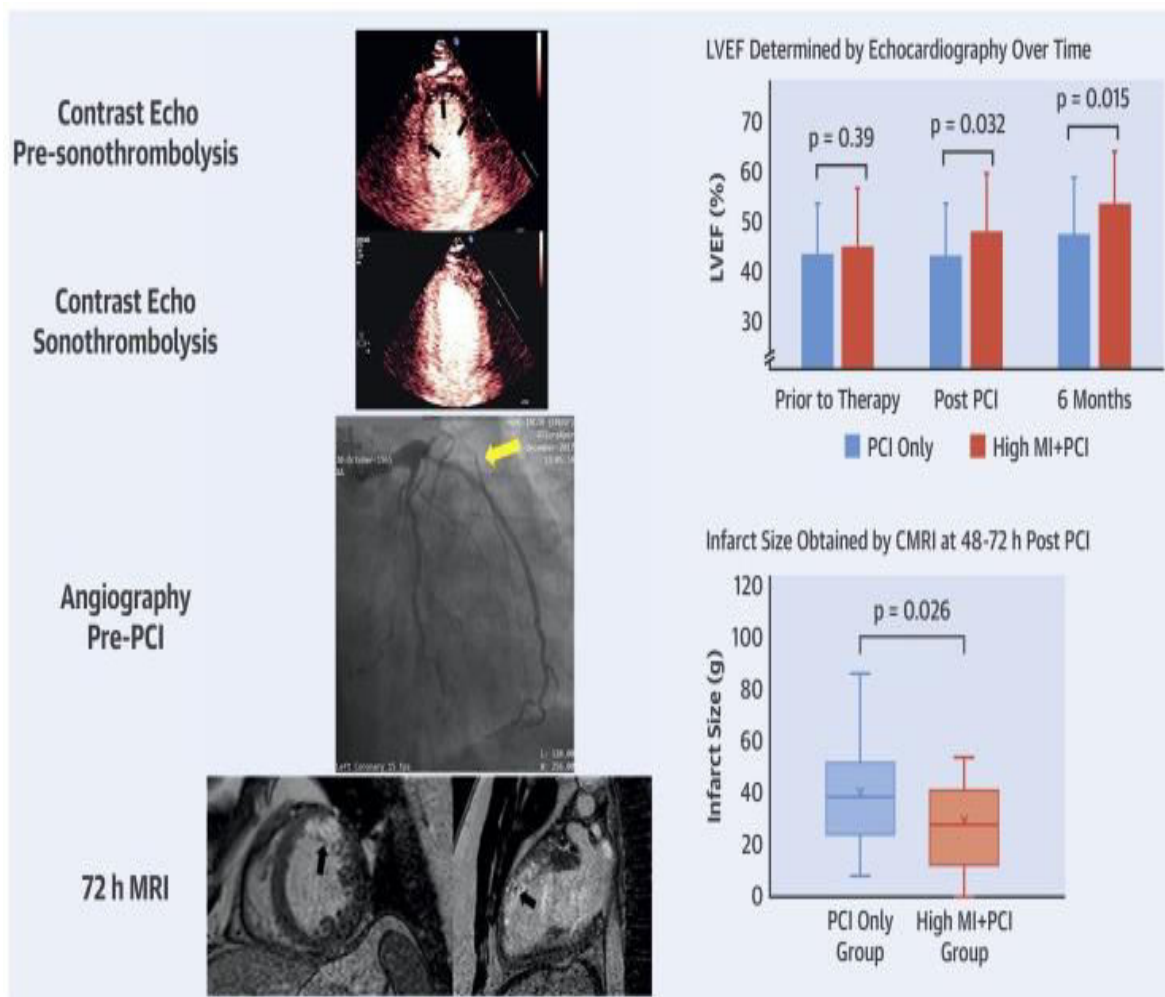
*McNemar test for paired categorical data.

Πίνακας 16. Παρουσία θρόμβων, artifacts και αυτόματης ηχοαντίθεσης σε χορήγηση και μη σκιαγραφικού μέσου.

3.2 Νεότερες και ερευνητικές-μελλοντικές εφαρμογές των σκιαγραφικών μέσων

Μόλις πριν ένα έτος (2019), η ερευνητική ομάδα του Wilson Mathias παρουσίασε την πρώτη μελέτη σε ανθρώπινο πληθυσμό (n=100) της επίδρασης των διατμητικών τάσεων που αναπτύσσονται από τη σπηλαιοποίηση (cavitation) και βίαιη κατάρρευση των μικροφουσαλίδων μετά τη χορήγηση ηχητικών δεσμών υψηλού μηχανικού δείκτη (MI), συντελώντας στη λύση θρόμβων στις στεφανιαίες αρτηρίες και την μικροαγγειακή κυκλοφορία[86]. Παράλληλα, μέσω του ίδιου μηχανισμού προκαλείται απελευθέρωση νιτρικού οξειδίου από το ενδοθήλιο και τα ερυθροκύτταρα συμβάλλοντας με την αγγειοδιαστατική του επίδραση στην περαιτέρω βελτίωση της μικροαγγειακής ροής. Συγκεκριμένα, σε 100 ασθενείς που προσήλθαν με το πρώτο τους οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (STEMI) διαχωρίστηκαν σε 2 ισάριθμες ομάδες με την 1^η να υποβάλλεται σε διαδοχική χορήγηση ηχητικών δεσμών υψηλού μηχανικού δείκτη υπό συνεχή έγχυση ενδοφλέβιου μικροφουσαλιδώδους σκιαγραφικού μέσου (Definity) μέχρι την έναρξη της αγγειοπλαστικής αλλά και αμέσως μετά από αυτή, ενώ στη 2^η ομάδα πραγματοποιήθηκε αποκλειστικά αγγειοπλαστική. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν

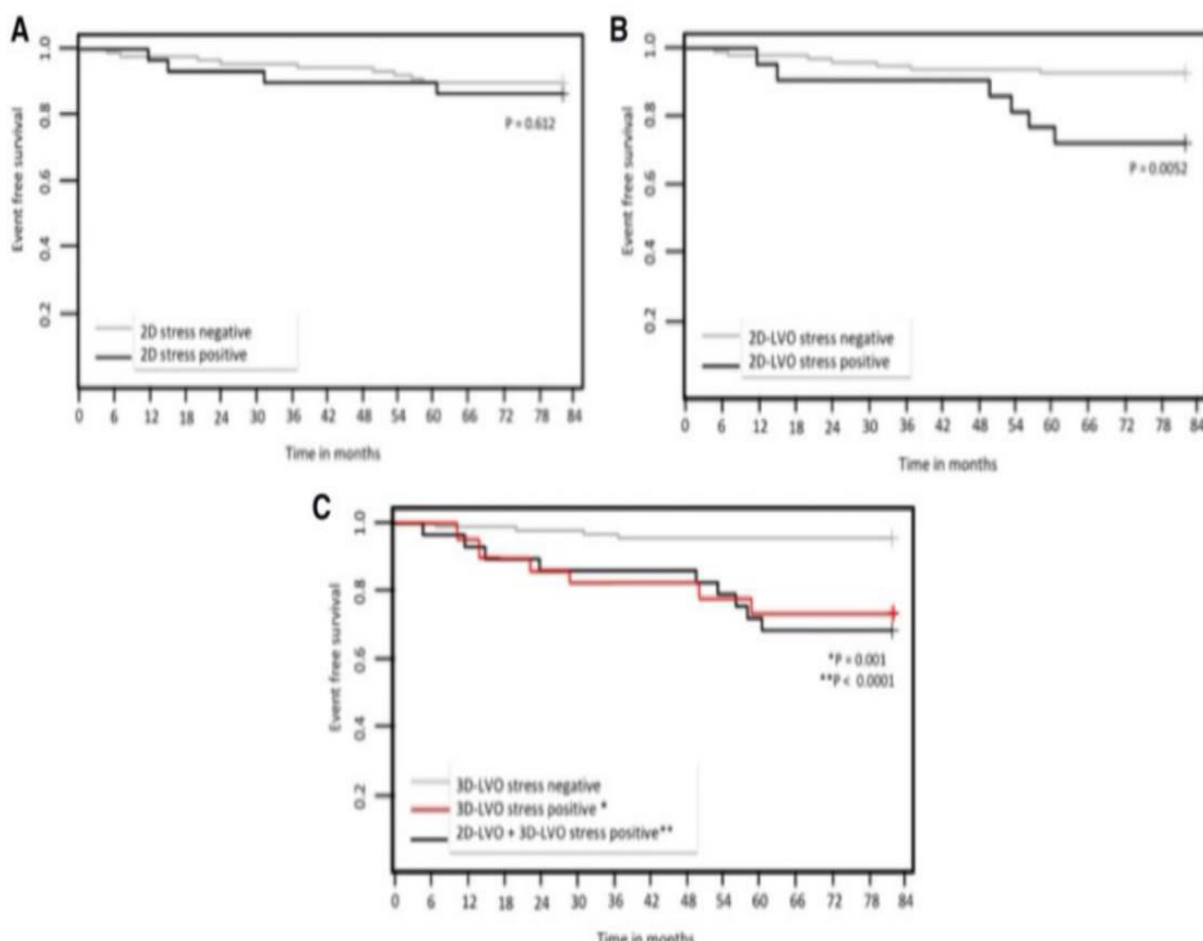
σε μαγνητική τομογραφία καρδιάς εντός 48-72 ωρών (εκτίμηση του μεγέθους του εμφράγματος) και υπερηχοκαρδιογραφία στον 1^ο και 6^ο μήνα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, στην 1^η ομάδα υπήρξε επάνοδος του ST διαστήματος στο 32% των ασθενών πριν την έναρξη της αγγειοπλαστικής έναντι (4%) στη 2η ομάδα. Ακόμη, στην 1^η ομάδα παρατηρήθηκε αγγειογραφικά αυτόματη επανασηραγγοποίηση στο 48% των ασθενών έναντι 21% στη δεύτερη ($p < 0.001$). Επίσης, μειώθηκε το μέγεθος του εμφράγματος (29 ± 22 g 1^η ομάδα vs 40 ± 20 g PCI αποκλειστικά, $p = 0.026$). Επίσης, ενώ το αρχικό μέσο κλάσμα εξώθησης ήταν όμοιο και στις 2 ομάδες, αυξήθηκε στην 1^η ομάδα και παρέμεινε υψηλότερο 6 μήνες μετά ($p = 0.015$). Ακόμη, η ανάγκη για εμφύτευση απινιδωτή (σε $LVEF \leq 30\%$) ήταν μειωμένη στην 1^η ομάδα (5% vs. 18% PCI αποκλειστικά, $p = 0.045$). Συμπερασματικά, η “ηχοθρομβόλυση (Sonothrombolysis)” φάνηκε να βελτιώνει την επανασηραγγοποίηση, να μειώνει το μέγεθος του εμφράγματος και να βελτιώνει τη συστολική λειτουργία μετά από STEMI(εικόνα 39).



Εικόνα 39. Ασθενείς με STEMI θεραπευόμενοι με “ηχοθρομβόλυση”.

Ακόμη, το 2020 παρουσιάστηκε από τους Bharati Shivalkar η πρώτη μελέτη μεγάλης κλίμακας σε πραγματικό κλινικό περιβάλλον η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία (DSE) για την αξιολόγηση της διαγνωστικής και προγνωστικής αξίας του τρισδιάστατου σκιαγραφικού εμπλουτισμού της αριστερής κοιλίας (3D-LVO, DSE) σε σύγκριση με

την αντίστοιχη διδιάστατη απεικόνιση (2D-LVO, DSE) και τη συμβατική χωρίς χρήση σκιαγραφικού διδιάστατη απεικόνιση (2D, DSE). Η μελέτη περιελάμβανε 718 ασθενείς, η μέση ηλικία τους ήταν 63 ± 13 ετών (61% άνδρες) και η παρακολούθηση πραγματοποιήθηκε σε 692 από τους 718 (96,4%) ασθενείς[87]. Μόνο το 32% είχε εξαιρετική ποιότητα εικόνας ηρεμίας. Το DSE ήταν μη φυσιολογικό σε 19,4% ασθενείς με (2D), στο 17,1% σε (2D-LVO) και στο 19,1% σε (3D-LVO). Πρώιμη επαναγγείωση πραγματοποιήθηκε σε 32.8%, 45.8% και σε 48.5% από τις θετικές μελέτες DSE (2D), (2D-LVO) και (3D-LVO) αντίστοιχα. Τα δεδομένα της μελέτης έδειξαν ότι ο συνδυασμός 2D και 3D απεικονίσεων κατά τη διάρκεια DSE με χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου είναι εφικτός στον συνήθη διαθέσιμο χρόνο για τη διενέργεια μιας μελέτης DSE και επίσης βελτιώνει τη διαγνωστική ακρίβεια και την βεβαιότητα του εξεταστή. Συμπερασματικά, η 3D-LVO DSE ήταν συγκρίσιμη με την 2D-LVO DSE σχετικά με την προγνωστική αξία σε μέγιστη παρακολούθηση 84 μηνών, αλλά η πρόγνωση υπήρξε ακριβέστερη σε συνδυασμό με την 2D-LVO, υποδηλώνοντας ότι είναι καιρός για μια συνδυασμένη προσέγγιση 2D και 3D στα πλαίσια της DSE (διάγραμμα 24, εικόνα 40).

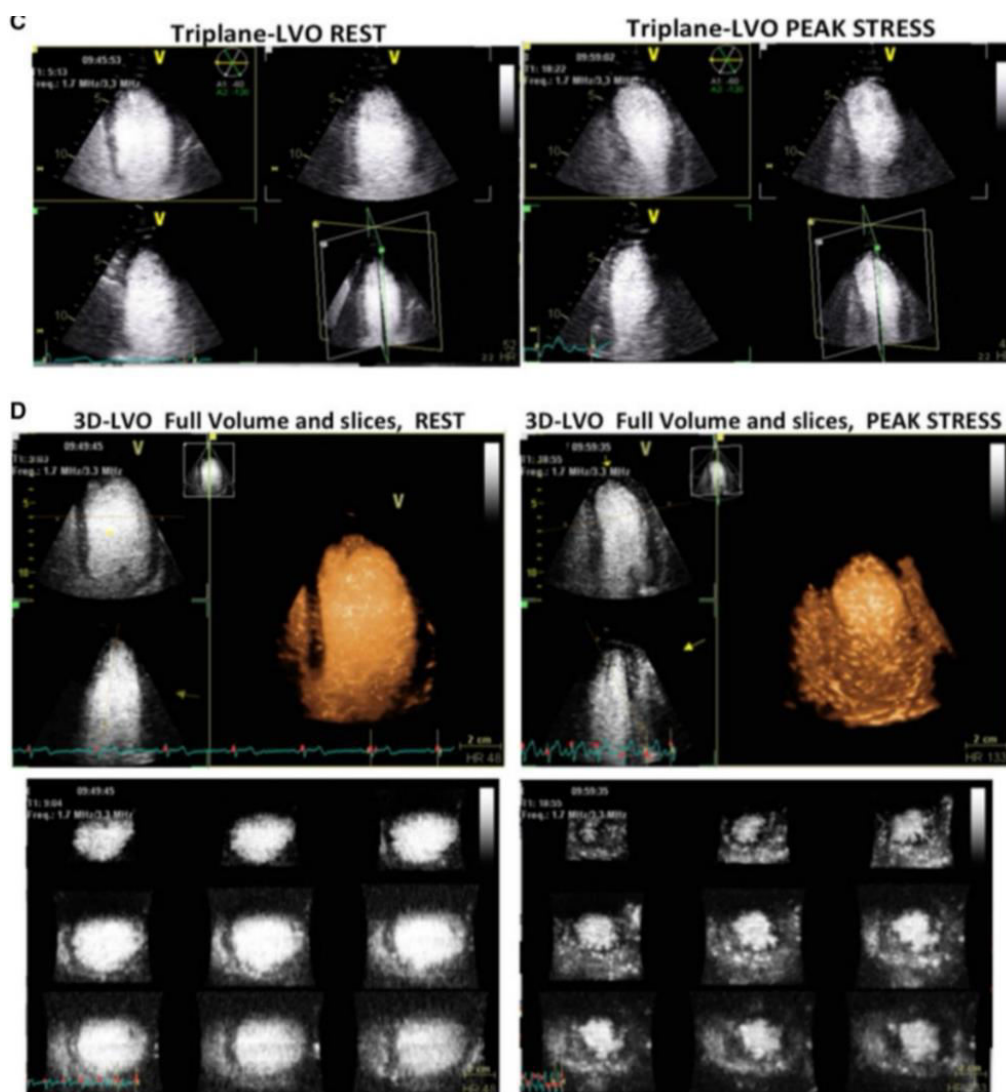


Διάγραμμα 24. Kaplan–Meier παραστάσεις οι οποίες παρουσιάζουν την πρόγνωση επιβίωσης ελεύθερης συμβαμάτων για περίοδο 84 μηνών.

(Α) Για αρνητικές και θετικές μελέτες 2D δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας που δεν υπεβλήθησαν σε πρώιμη επαναγγείωση

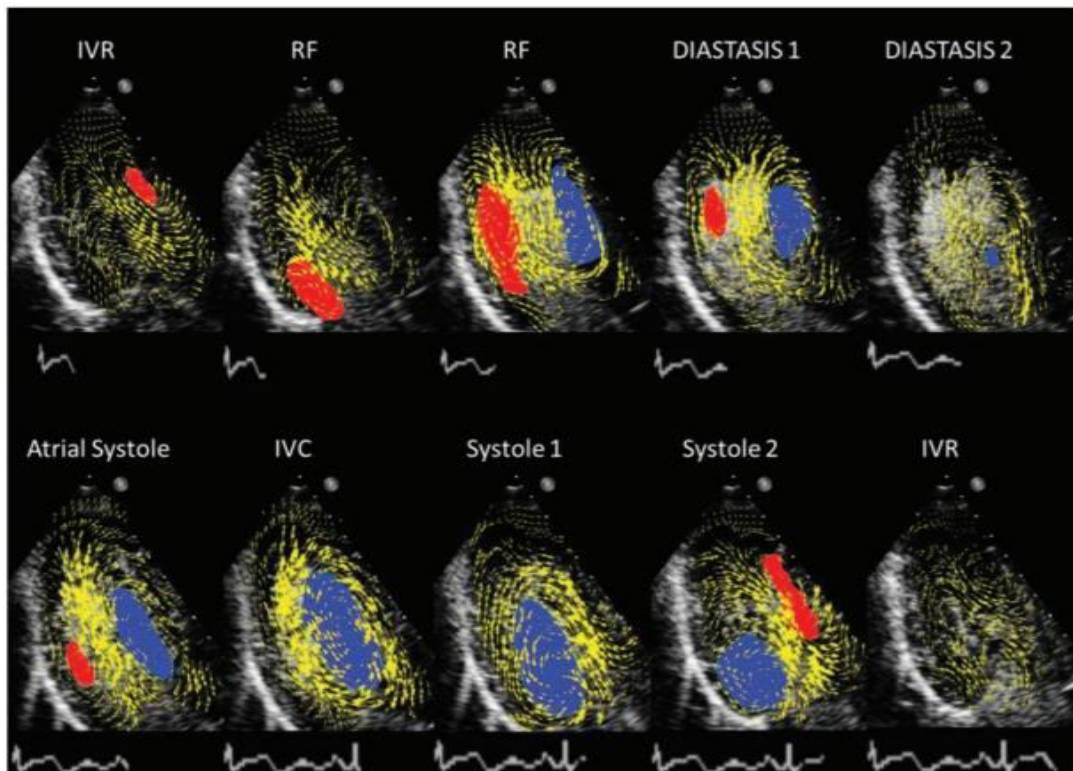
(Β) Για θετικές μελέτες 2D-LVO δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας που δεν υπεβλήθησαν σε πρώιμη επαναγγείωσις οι οποίες κατέδειξαν σημαντικά μειωμένη επιβίωση ελεύθερης συμβαμάτων ($P=0.0052$)

(C) Ο συνδυασμός θετικών 2D-LVO and 3D-LVO μελετών προέβλεψε τη χειρότερη έκβαση ($P < 0.0001$).

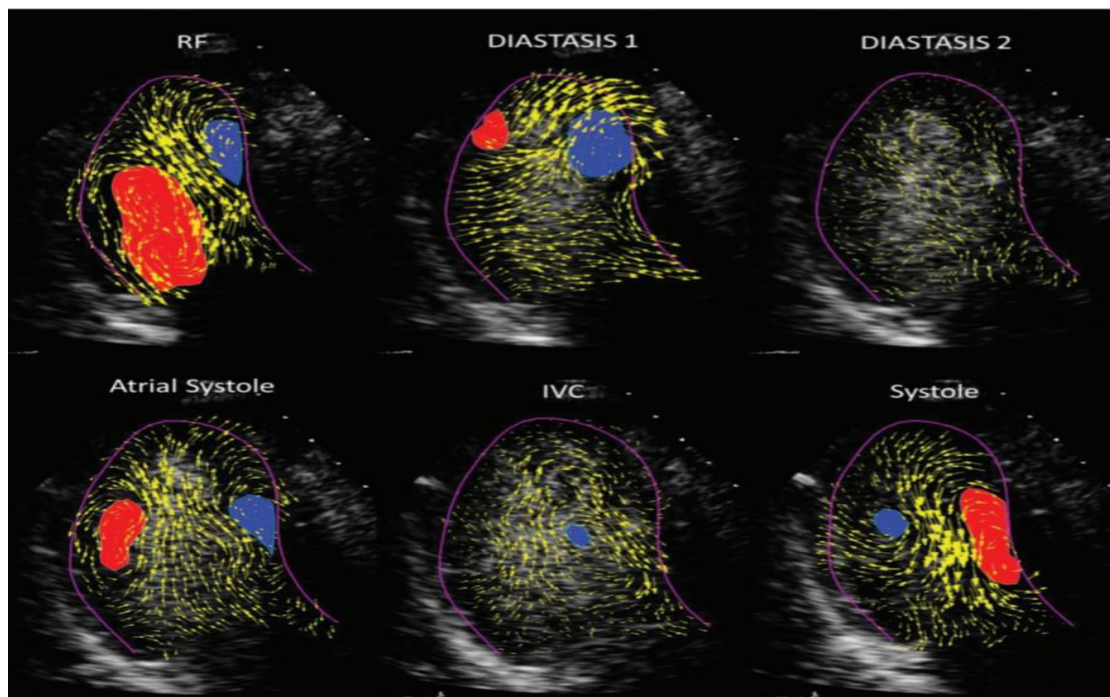


Εικόνα 40. (C) 3^{uv} διαστάσεων κορυφαία λήψη σε ηρεμία και μέγιστη κόπωση (4C, 2C, and 3C) μετά τη χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου για πλήρωση της αριστερής κοιλίας (LVO). **(D)** Πρωτόκολλο full-volume με κορυφαία λήψη σε ηρεμία και μέγιστη κόπωση μετά τη χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου για πλήρωση της αριστερής κοιλίας (LVO) .

Η ερευνητική ομάδα της L. Agati παρουσίασε την 1^η μελέτη, σε ανθρώπινο πληθυσμό (n=64) ασθενών, η οποία περιέγραψε την αλλαγή στις ενεργειακές ιδιότητες της ενδοκοιλοτικής αιματικής ροής ανάλογα με τον βαθμό έκπτωσης της συστολικής λειτουργίας σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (STEMI)(εικόνα 42) συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό (εικόνα 41). Για την αξιολόγηση της νέας αυτής παραμέτρου εκτίμησης της μυοκαρδιακής λειτουργίας χρησιμοποιήθηκαν σκιαγραφικά μέσα (SonoVue®) τα οποία επιτυγχάνουν την απεικόνιση των δινών (vortices)[88]. Παρόλα αυτά, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για να αξιολογηθεί ο κλινικός ρόλος των νέων παραμέτρων στην ανάπτυξη και διατήρηση της συστολικής δυσλειτουργίας.



Εικόνα 41. Η παρούσα αλληλουχία εικόνων καταδεικνύει στιγμιότυπο προς στιγμιότυπο (frame by frame) τον σχηματισμό των ενδοκοιλικών δινών κατά τη διάρκεια ενός ολόκληρου καρδιακού κύκλου σε υγιή ασθενή. Τα διανύσματα της ταχύτητας (κίτρινα βέλη) και η επέκταση των δινών (μπλε: σύμφωνα με τη φορά των δεικτών του ρολογιού, κόκκινο: αντίθετα με τη φορά των δεικτών του ρολογιού) απεικονίζονται επιπρόσθετα της βασικής υπερηχογραφικής εικόνας.



Εικόνα 42. Ασθενής με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (LVEF = 45%) . Κατά την ταχεία πλήρωση της αριστερής κοιλίας (RF), η ροή δεν είναι ευθυγραμμισμένη με τον κύριο άξονα της αριστερής κοιλίας και παράγει μία ανώμαλη αιματική ροή κατά τη διάσταση με δίνες να

αλληλεπιδρούν μεταξύ τους χωρίς να παράγουν ένα συνεκτικό επαναπεριστροφικό πρότυπο με αποτέλεσμα η κολπική συστολή να αλληλεπιδρά με μία ανώμαλη ροή και αιματική κίνηση κατά τη διάρκεια της ισοογκοτικής συστολής (IVC) έτσι ώστε να μην εμφανίζεται κατάλληλο πρότυπο ροής προ της εξώθησης. Αυτές οι διακυμάνσεις των δινών, τυπικές τυρβώδους ροής συνδέονται αυξημένη διασπορά της κινητικής ενέργειας.

Επίσης, η ομάδα του Evan Unger παρουσίασε τη δυνατότητα μεταφοράς φαρμακευτικών παραγόντων (πχ. θρομβολυτικών παραγόντων) εντός των μικροφυσαλλίδων των σκιαγραφικών μέσων και την στοχευμένη απελευθέρωση της φαρμακευτικής ουσίας στην περιοχή-στόχο μέσω της ελεγχόμενης καταστροφής τους με υπερηχητικά κύματα[89].

Η πιο πρόσφατη ανασκόπηση (2020) σχετικά με την μοριακή υπερηχογραφική απεικόνιση με χρήση σκιαστικών μέσων δημοσιεύτηκε από την Koga Ozawa[90]. Πρόκειται για μια τεχνική που βασίζεται στην υπερηχογραφική ανίχνευση στοχευμένων μικροφυσαλλιδών των σκιαγραφικών ουσιών, η οποία επιτρέπει τη μελέτη μοριακών ή κυτταρικών δομών που βρίσκονται ενδαγγειακά ή στην ενδοθηλιακή επιφάνεια. Έχουν αναπτυχθεί τεχνικές μοριακής απεικόνισης των σκιαστικών μέσων που είναι σε θέση να παρέχουν μοναδικές πληροφορίες για την αθηροσκλήρωση, τον αγγειακό τραυματισμό μετά την αποκατάσταση ισχαιμίας, την νεοαγγειογένεση, την αγγειακή φλεγμονή και τον σχηματισμό θρόμβων. Για παράδειγμα, θα μπορούσαν να ανιχνευθούν ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες χρησιμοποιώντας ενδαγγειακούς ηχοαντιθετικούς παράγοντες που θα προσκολλώνται στοχευμένα σε λευκοκύτταρα, οπότε θα επισημαίνουν τη συσσώρευση τους εντός της αθηρωματικής πλάκας. Τα βασικά πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η αμεσότητα της διάγνωσης, το χαμηλό κόστος, η χρήση συνηθισμένων συσκευών υπερήχου, η ενδεχόμενη φορητότητα, καθώς και η απουσία ιονίζουσας ακτινοβολίας. Ωστόσο, η χρήση τέτοιου είδους σκιαγραφικών ουσιών δεν έχει μελετηθεί ακόμα επαρκώς σε ανθρώπους. Συγκεκριμένα, έχουν γίνει ελάχιστες μικρές πειραματικές κλινικές μελέτες για εντοπισμό καρκινικών κυττάρων, ενώ στον τομέα των καρδιαγγειακών νοσημάτων μόλις πρόσφατα ξεκίνησε η πρώτη κλινική μελέτη για τον εντοπισμό ευάλωτων αθηρωματικών πλακών. Συμπερασματικά, αν και η μετάβασή στις κλινικές μελέτες μόλις ξεκίνησε, η τεχνολογία της υπερηχογραφικής μοριακής απεικόνισης με σκιαγραφικούς παράγοντες έχει ήδη καθιερωθεί στο ερευνητικό περιβάλλον και χρησιμοποιείται για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας των νόσων.

3.3 Ασφάλεια χρήσης των σκιαγραφικών μέσων στην κλινική πράξη

Πλήθος μελετών έχει καταδείξει τη χρήση των σκιαγραφικών μέσων ως μια ασφαλή τεχνική. Η Lisa L Kusnetzky πραγματοποίησε μια αναδρομική μελέτη με πολύ μεγάλο πληθυσμό ασθενών (n=18.671) οι οποίοι υπεβλήθησαν σε διαθωρακική υπερηχογραφία[91]. Ο πληθυσμός των ασθενών διαχωρίστηκε σε 2

ομάδες, αυτούς που υπεβλήθησαν σε απλή υπερηχογραφική μελέτη και αυτούς που έλαβαν και σκιαγραφικό μέσο. 24 ώρες μετά την υπερηχογραφική μελέτη δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην καταγραφή θανάτου ανάμεσα στους 2 πληθυσμούς παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς που έλαβαν σκιαγραφικό μέσο συνήθως είχαν περισσότερες συννοσηρότητες. Συμπερασματικά, δε σημειώθηκε διαφορά στη θνητότητα των ασθενών 24 ώρες μετά αφού έλαβαν σκιαγραφικό.

Με παρόμοιο σκεπτικό παρουσιάστηκαν και τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής αναδρομικής μελέτης της ομάδας του Main ML με γιγαντιαίο πληθυσμό ασθενών (n=4.300.966), όπου μάλιστα οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν σκιαγραφικό μέσο κατά την υπερηχογραφική μελέτη παρουσίασαν και μειωμένη θνητότητα στο 24ωρο κατά 24%[92]. Η διαπίστωση αυτή μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η προσθήκη σκιαγραφικών μέσων συμβάλλει στην ταχύτατη και ακριβή διάγνωση κριτικών καταστάσεων και κατά συνέπεια στην άμεση αντιμετώπιση τους.

Οι Dolan et al το 2009 αξιολόγησαν την ασφάλεια χρήσης των σκιαγραφικών μέσων σε πληθυσμό 42.408 ασθενών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε απεικόνιση μυοκαρδιακής άρδευσης, ενώ οι μισοί απ' αυτούς υπεβλήθησαν και σε δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην επίπτωση θανάτου και εμφράγματος μυοκαρδίου τόσο στα 30 λεπτά μετά την έγχυση των σκιαγραφικών μέσων όσο και 1 μήνα μετά[93].

Η ομάδα του Tsutsui συνέκρινε τις αιμοδυναμικές επιδράσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης των σκιαγραφικών μέσων Definity και Optison κατά την ανίχνευση της μυοκαρδιακής άρδευσης σε 1.486 ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με χρήση δοβουταμίνης έναντι 1.012 ασθενών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε συμβατική δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία χωρίς προσθήκη σκιαγραφικού μέσου[94]. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην εμφάνιση μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας ή υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας κατά τη διάρκεια της έγχυσης δοβουταμίνης ανάμεσα στις 2 ομάδες (πίνακας 17). Η χρήση φαρμακευτικής δυναμικής μελέτης μυοκαρδιακής άρδευσης αποδείχθηκε ασφαλής τεχνική για την εκτίμηση ασθενών με γνωστή ή πιθανή στεφανιαία νόσο ενώ παρουσίασε και υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια αιμοδυναμικά σημαντικής στεφανιαίας νόσου συγκριτικά με την ανάλυση της τοιχωματικής κινητικότητας (84% vs 66%, αντίστοιχα $p < 0.001$).

Variables	RTCE With Optison (n = 963)	RTCE With Definity (n = 523)	DSE (n = 1,012)
Arrhythmias			
Premature ventricular complexes	219 (22.7%)	129 (24.7%)	258 (25.5%)
Premature supraventricular complexes	52 (5.4%)	19 (3.6%)	48 (4.7%)
Supraventricular tachycardia	16 (1.7%)	5 (1.0%)	19 (1.9%)
Rate-dependent branch block	6 (0.6%)	3 (0.6%)	8 (0.8%)
Atrial fibrillation/flutter	20 (2.1%)	8 (1.5%)	15 (1.5%)
Nonsustained ventricular tachycardia	14 (1.4%)	6 (1.1%)	8 (0.8%)
Sustained ventricular tachycardia	5 (0.5%)	0	3 (0.2%)
Sustained arrhythmias*	41 (4.2%)	21 (4.0%)	37 (3.6%)
Chest pain in abnormal tests	62/346 (17.9%)	19/144 (13.2%)	26/153 (16.9%)
Chest pain in normal tests	15/617 (2.4%)	9/379 (2.3%)	17/859 (2.0%)
Hypotension	115 (11.7%)	74 (14.1%)	127 (12.5%)
Hypertension	15 (1.5%)	12 (2.3%)	15 (1.5%)
Dyspnea	17 (1.8%)	8 (1.5%)	27 (2.6%)

Data are number (%) of patients. *Sustained arrhythmias included supraventricular tachycardia, atrial fibrillation/flutter, and sustained ventricular tachycardia.

Abbreviations as in Table 1.

Πίνακας 17. Ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούμενες κατά τη χρήση των Definity και Optison σε ανίχνευση της μυοκαρδιακής άρδευσης (RTCE) κατά τη διάρκεια δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας με χρήση δοβουταμίνης έναντι των ανεπιθύμητων ενεργειών σε συμβατική δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία (DSE) χωρίς προσθήκη σκιαγραφικού μέσου.

Σε μια μετα-ανάλυση (110.500 ασθενείς, συνολικά 8 μελέτες συμπεριλήφθηκαν) από την ερευνητική ομάδα της Khawaja OA, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αλλεργικών και αναφυλακτοειδών αντιδράσεων αμέσως μετά τη χορήγηση των σκιαγραφικών μέσων εκτιμήθηκε σε 0,009% και 0,004%, αντίστοιχα (πίνακας 18)[95]. Και οι 8 μελέτες συμπεριέλαβαν τον θάνατο ως καταληκτικό σύμβαμα αλλά μόνο 4 το έμφραγμα μυοκαρδίου. Η συχνότητα εμφάνισης θανάτου στην ομάδα ασθενών που έλαβαν σκιαγραφικά μέσα ήταν 0,34% (726 από 211.162 ασθενείς) σε σύγκριση με 0,9% (45.970 από 5.078.666 ασθενείς) των ασθενών που δεν έλαβαν, ενώ η αναφερόμενη επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου στους ασθενείς που έλαβαν σκιαγραφικά ήταν 0,15% (86 από 57.264 ασθενείς) σε σύγκριση με 0,2% (92 από 44.503 ασθενείς) των ασθενών που δεν χρησιμοποιήθηκε σκιαγραφικό μέσο. Συνοπτικά, αν και οι αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις είναι σπάνιες, τα εργαστήρια ηχοκαρδιογραφίας με πολύ μεγάλο όγκο περιστατικών πιθανότατα θα παρατηρήσουν τελικά μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση, οπότε η εκπαίδευση του προσωπικού και η παροχή δυναμικά σωτήριων πρώτων βοηθειών αναφυλαξίας είναι σημαντική από ιατρική και νομική άποψη.

Studies	Patients Receiving Contrast Agent (n)	Allergic Reactions (n)	Anaphylactic Reactions (n)
Abdelmoneim et al ¹⁰	10,792	2	1
Gabriel et al ¹³	4,786	0	0
Dolan et al ¹²	42,408	NA	NA
Shaikh et al ¹⁵	2,914	1	0
Main et al ¹⁶	58,254	NA	NA
Wei et al ¹⁷	78,383	6	4
Kusnetzky et al ¹⁴	12,475	0	0
Anantharam et al ¹¹	1,150	2	0
Total	110,500 (excluding NA studies)	11 (0.009%)	5 (0.004%)

Πίνακας 18. Επίπτωση αλλεργικών και αναφυλακτοειδών αντιδράσεων σε χορήγηση σκιαγραφικών μέσων

Ενώ παλαιότερα υπήρχαν επιφυλάξεις σχετικά με τη χρήση των σκιαγραφικών μέσων σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, το 2012 ο Omar Wever-Pinzon αξιολόγησε την εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβαμάτων (οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, υπόταση, συγκοπή, αρρυθμίες, αναφυλακτική αντίδραση, θάνατος) εντός 24 ωρών σε 1513 ασθενείς με πνευμονική υπέρταση (ήπια 60%, μέτρια 34%, σοβαρή 6%) στους οποίους χορηγήθηκε σκιαγραφικό μέσο Definity για τη βελτίωση της υπερηχοκαρδιογραφικής εκτίμησης[96]. Η εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβαμάτων σε όλες τις υποκατηγορίες ασθενών με πνευμονική υπέρταση υπήρξε σπάνια (0.002%) και χωρίς να αποδίδεται στο χορηγηθέν σκιαγραφικό μέσο αλλά στο κλινικό υπόβαθρο του ασθενούς. Κατά συνέπεια, αποδείχθηκε η ασφάλεια χρήσης των ηχοαντιθετικών παραγόντων και σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση.

Παρόμοια, ενώ υπήρχε αντένδειξη από τον FDA για τη χρήση σκιαγραφικών μέσων σε ασθενείς με ύπαρξη γνωστής ενδοκαρδιακής επικοινωνίας από τις δεξιές προς τις αριστερές κοιλότητες είτε ακόμη και αμφίδρομη ή παροδική, οι Kalra et al παρουσίασαν το 2014 αναδρομική μελέτη, όπου από τους 39.020 ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε υπερηχοκαρδιογράφημα με χρήση σκιαγραφικού μέσου, στους 418 αναγνωρίστηκε ύπαρξη ενδοκαρδιακής επικοινωνίας από δεξιά προς τα αριστερά (ασθενείς με επικοινωνία από αριστερά προς τα δεξιά είχαν αποκλεισθεί)[97]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, σε κανέναν από τους 418 ασθενείς δε σημειώθηκε πρωτοπαθές ανεπιθύμητο σύμβαμα (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή), αλλά ούτε και δευτεροπαθές (αλλεργία, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, υπόταση, υποξυγοναιμία, οσφυαλγία, κνίδωση) πλην της μίας αναφοράς οσφυαλγίας (πίνακας 19). Κατόπιν αυτών, άρθηκαν οι επιφυλάξεις και για τη χρήση των σκιαγραφικών μέσων στην συγκεκριμένη κλινική κατάσταση.

	Intracardiac Shunt		Total	p Value
	Yes	No		
Perflutren-based ECA use	418	38,602	39,020	
Primary adverse events	0	1	1	0.99
Transient ischemic attack	0	1 (0.0026)		
Secondary adverse events	1	34	35	0.31
Angioedema	0	1 (0.0026)		
Back pain	1 (0.24)	24 (0.0622)		
Bronchospasm	0	1 (0.0026)		
Hypotension	0	2 (0.0052)		
Hypoxemia	0	1 (0.0026)		
Urticaria	0	4 (0.0104)		
Vasovagal reaction	0	1 (0.0026)		
Other events	0	1	1	
Seizure	0	1 (0.0026)		

Values are n or n (%).

ECA = echocardiographic contrast agent.

Πίνακας 19. Πρωτοπαθή και δευτεροπαθή ανεπιθύμητα συμβάματα κατά τη χρήση έναντι μη χρήσης σκιαγραφικών μέσων σε ασθενείς με ύπαρξη γνωστής ενδοκαρδιακής επικοινωνίας από τις δεξιές προς τις αριστερές κοιλότητες ή αμφίδρομης ή παροδικής.

Όσον αφορά την ασφαλή χορήγηση σκιαγραφικών σε παιδιατρικό πληθυσμό εντοπίστηκαν 2 μελέτες. Αρχικά, ο McMahon και οι συνάδελφοί του αξιολόγησαν την ασφάλεια του Optison σε 20 ασθενείς ηλικίας από 9 έως 18 ετών, στους οποίους χορηγήθηκε λόγω δυσχερούς ακουστικού παραθύρου[98]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα κανένας ασθενής δεν παρουσίασε δυσμενείς αιμοδυναμικές επιδράσεις, αλλαγές στη γεύση ή επεισόδια έξαψης πλην τριών που παρουσίασαν παροδική κεφαλαλγία.

Παρόμοια, οι Kutty et al χορήγησαν σε 113 παιδιά και εφήβους (μέση ηλικία, 17.8 ± 3 ετών, ηλικιακό εύρος, 5-21 ετών) σκιαγραφικό μέσο για την αποσαφήνιση του ενδοκαρδιακού ορίου είτε σε δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία είτε σε μελέτη μυοκαρδιακής άρδευσης. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα[99]. Οι κύριες κατηγορίες των ασθενών περιελάμβαναν συγγενείς καρδιοπάθειες (30%), επίκτητες καρδιοπάθειες (21%) και άλλες (πιθανές καρδιακές επιπλοκές συστηματικών νόσων 49%). Μάλιστα, δώδεκα ασθενείς (11%) οι οποίοι παρουσίαζαν μέση συστολική πίεση δεξιάς κοιλίας > 40 mm Hg δεν παρουσίασαν καμία επιπλοκή και μάλιστα ενισχύθηκε η απεικόνιση του φακέλου ροής doppler της τριγλώχινας με την προσθήκη του σκιαγραφικού. Δεν υπήρξαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και αλλεργικές αντιδράσεις και οι 13 περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών ή αναφερόμενων συμπτωμάτων ήταν ήπιες και παροδικές, καθώς όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τα πρωτόκολλα. Συγκεκριμένα, τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν ήταν πόνος στο στήθος ($n = 7$), κόπωση ($n = 3$), πόνος στην πλάτη ($n = 1$), ζάλη ($n = 1$), πόνος στον αυχένα ($n = 1$), κεφαλαλγία ($n = 1$) και δύσπνοια ($n = 1$) και διήρκεσαν < 1 λεπτό σε όλες τις περιπτώσεις χωρίς να λάβουν καμία θεραπεία. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν ανευρέθησαν δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια των σκιαγραφικών μέσων κατά την εγκυμοσύνη και σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Συζήτηση

Με βάση τα προαναφερθέντα αποτελέσματα συμπεραίνουμε ότι η βασικότερη κλινική ένδειξη των σκιαγραφικών είναι η σκιαγραφική πλήρωση της αριστερής κοιλίας με τη συνακόλουθη αποσαφήνιση του ενδοκαρδιακού ορίου χρησιμοποιώντας ειδικές απεικονιστικές τεχνικές με κύριο χαρακτηριστικό τον χαμηλό μηχανικό δείκτη (MI)[4]. Συγκεκριμένα, κατηγοριοποιώντας περαιτέρω το πλήθος των μελετών που απέδειξαν τον πρωταρχικό αυτό ρόλο των σκιαγραφικών μέσων συμπεραίνουμε την αξία τους επί αδυναμίας εκτίμησης είτε των διαστάσεων είτε της συνολικής ή τμηματικής συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Ακόμη, είναι καθοριστικής σημασίας η συμβολή τους όταν η ακριβής ποσοτικοποίηση της συστολικής λειτουργίας θα καθορίσει πλήρως το πλάνο διαχείρισης των ασθενών, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις απόφασης εμφύτευσης συσκευών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή επιλογής του κατάλληλου χρόνου επεμβατικής αντιμετώπισης σε ασθενείς με βαλβιδοπάθειες ή σε ανίχνευση καρδιοτοξικότητας σε καρδιο-ογκολογικούς ασθενείς[30]. Μάλιστα, σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, η προσθήκη σκιαγραφικών μέσων είναι δυνατόν να επαναπροσδιορίσει την καταλληλότητα τους για εμφύτευση αμφικολιακού απινιδωτή μέσω της επαναταξινόμησης του κλάσματος εξώθησης τους σε >35% ή <35%, σύμφωνα με την μελέτη του Alherbish A.

Είναι χαρακτηριστικό ότι σε όλες τις μελέτες αυξήθηκε η βεβαιότητα του εξεταστή στην αξιολόγηση των τμηματικών υποκινησιών. Η εκτίμηση των ενδοκαρδιακών όγκων και του κλάσματος εξώθησης αποδείχθηκε πιο ακριβής με την προσθήκη σκιαγραφικών μέσων έχοντας ως εξέταση αναφοράς την μαγνητική τομογραφία καρδιάς[26][27][29]. Πρέπει να υπογραμμισθεί ότι οι διαστάσεις της αριστερής κοιλίας υπολογίζονται μεγαλύτερες συγκριτικά με τη συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία καθώς αποφεύγεται η βράχυνση (foreshortening) του μακρού άξονα της αριστερής κοιλίας και αναγνωρίζονται σαφώς οι δοκιδώσεις[29]. Η αξία των σκιαγραφικών μέσων είναι επίσης καθοριστική στη διαχείριση ασθενών με δυσχερή ακουστικά παράθυρα, περιλαμβάνοντας ιδίως ασθενείς νοσηλευόμενους σε κριτική κατάσταση ή υπό μηχανικό αερισμό[16][17][18][21][19][20][23]. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι με την προσθήκη σκιαγραφικών σε ασθενείς με μη ικανοποιητικές υπερηχογραφικές εικόνες, το ένα τρίτο των ασθενών αυτών απέφυγε περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις και σε ποσοστό 10% τροποποιήθηκε η χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή σύμφωνα με την ιστορική μελέτη του Kurt M[23].

Όσον αφορά την εκτίμηση της τμηματικής συστολικής λειτουργίας πολλαπλές πολυκεντρικές μελέτες ανέδειξαν τον σημαντικό αυτό διαγνωστικό ρόλο των σκιαγραφικών μέσων είτε στην ηρεμία είτε στην κόπωση[16][17][18][21][19][20][33][34][25]. Μάλιστα, το παρατηρούμενο όφελος των σκιαγραφικών μέσων είναι ακόμα σημαντικότερο όταν χρησιμοποιείται για να

αναγνωρίσει τμηματικές υποκινησίες σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου χαρακτηριστικά, όπως αυτοί που προσέρχονται στα επείγοντα με οξύ θωρακικό άλγος[61].

Η διαγνωστική ακρίβεια της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας καθορίζεται από το βαθμό στον οποίο καθίσταται ορατό το ενδοκαρδιακό όριο και η συνακόλουθη πάχυνση όλων των μυοκαρδιακών τμημάτων, τόσο στην ηρεμία όσο και κατά τη διάρκεια της κόπωσης. Η προσθήκη των σκιαγραφικών παραγόντων κατά τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία αυξάνει την πιθανότητα να είναι διαγνωστική η μελέτη και τον αριθμό των ερμηνεύσιμων μυοκαρδιακών τμημάτων, και τέλος βελτιώνει την ποιότητα της μελέτης και τη βεβαιότητα του εξεταστή για την ερμηνεία της[32]. Η μελέτη της ομάδας του Rainbird AJ κατέδειξε ότι με την προσθήκη σκιαγραφικών μέσων κατά τη διάρκεια φαρμακευτικής δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας δεν παρατηρείται σημαντική μείωση της ποιότητας απεικόνισης από την ηρεμία στην κόπωση, όπως συμβαίνει χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού και η οποία θα αναμενόταν λόγω της αυξημένης αναπνευστικής συχνότητας του ασθενούς[33]. Ακόμη, με την κομβική μελέτη OPTIMIZE της ερευνητικής ομάδας του Plana φανερώθηκε καλύτερη συσχέτιση των αγγειογραφικών ευρημάτων με μελέτες δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας στις οποίες χρησιμοποιήθηκε σκιαγραφικό μέσο[34]. Μάλιστα, το μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε όταν στη συμβατική δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία δεν ήταν ορατά περισσότερα από 2 μυοκαρδιακά τμήματα και όταν η βεβαιότητα του εξεταστή στην ερμηνεία της συμβατικής μελέτης ήταν χαμηλή. Επιπλέον, οι Larsson et al κατέδειξαν ότι ακόμη και σε μελέτες δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας με ικανοποιητική ποιότητα της υπερηχογραφικής εικόνας η προσθήκη σκιαγραφικών ανέδειξε τμηματικές υποκινησίες σε ποσοστό 55%, οι οποίες είχαν παραμείνει αδιάγνωστες σε προηγούμενη -χωρίς χρήση σκιαγραφικού- μελέτη δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας[25]. Τέλος, η προγνωστική αξία της χρήσης σκιαγραφικών μέσων στη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία αποδείχθηκε με πληθώρα μελετών με 2 σημαντικότερες εξ' αυτών να προέρχονται από την ομάδα του Naoyuki Yokoyama και του Ryotaro Wake[36][37]. Η πρώτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θετική δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με χρήση σκιαγραφικού μέσου προβλέπει επιτυχώς τα καρδιακά συμβάματα σε ασθενείς με πτωχή αρχικά υπερηχογραφική εικόνα ενώ η αρνητική εξασφαλίζει καλή πρόγνωση. Η 2^η μελέτη κατέδειξε ότι η επιπρόσθετη ταξινόμηση των θετικών μελετών ανάλογα με την εκτιμώμενη έκταση κατανομής στεφανιαίας νόσου (νόσος ενός αγγείου ή πολυαγγειακή νόσος) παρουσιάζει σημαντικά χαμηλότερη τριετή επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων στη δεύτερη περίπτωση.

Ο σκιαγραφικός εμπλουτισμός της αριστερής κοιλίας χρησιμοποιείται συχνά για να ανιχνεύσει ή να αποκλείσει την παρουσία θρόμβου εντός αυτής, μία συχνή ένδειξη για υπερηχογραφική μελέτη σε ασθενείς με ιστορικό εκτεταμένου εμφράγματος μυοκαρδίου και καρδιακής ανεπάρκειας. Μάλιστα, η διάγνωση έχει σημαντικό αντίκτυπο στην προτεινόμενη αντιαιμοπεταλιακή/αντιπηκτική αγωγή[41] ή μπορεί και αποφύγει πιθανές επιπλοκές σε περιπτώσεις επεμβατικής προγραμματισμένης επεμβατικής αντιμετώπισης βαλβιδοπαθειών ή εμφύτευσης συσκευών υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας[39]. Ειδικότερα, η αξία των

σκιαγραφικών μέσων είναι πολύτιμη για την αξιολόγηση της κορυφής της αριστερής κοιλίας η οποία είναι συχνή θέση εντόπισης τόσο για σχηματισμό θρόμβου όσο και για παρουσία artifacts ακόμα και με χρήση αρμονικής απεικόνισης[38][41][40]. Μάλιστα, η ευαισθησία της υπερηχοκαρδιογραφίας με την προσθήκη σκιαγραφικών για την ανίχνευση θρόμβου προσεγγίζει τη μαγνητική τομογραφία καρδιάς, χωρίς βέβαια τη χρήση τεχνικής καθυστερημένης ενίσχυσης, σύμφωνα με την μελέτη του J. Weinsaft. Παρόμοια, τα σκιαγραφικά μέσα αποδεικνύονται πολύτιμα και κατά τη χρήση διοισοφάγειας υπερηχοκαρδιογραφίας για τη διάκριση μεταξύ artifacts και θρόμβων στο ωτίο του αριστερού κόλπου[83][84] ενώ προσφέρουν και επιπρόσθετες πληροφορίες για τα ανατομικά χαρακτηριστικά και τη συστατικότητα του ωτίου όπως κατέδειξε η μελέτη CUTE-CV[85]. Μάλιστα, η αυξημένη ευαισθησία στην ανίχνευση θρόμβων προ καρδιοανάταξης συνοδεύτηκε κλινικά και από την αποφυγή εμβολικών φαινομένων.

Αξιοσημείωτη είναι συμβολή των σκιαγραφικών μέσων στη διαφορική διάγνωση της παθολογίας κορυφής πέραν της παρουσίας θρόμβων συμπεριλαμβάνοντας περιπτώσεις υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας κορυφής, σπογγώδους μυοκαρδιοπάθειας, εωσινοφιλικής καρδιοπάθειας, κορυφαίας μετατόπισης θηλοειδών μυών και ψευδοτενόντιας χορδής[44][45][46]. Ειδικότερα, τα σκιαγραφικά μέσα επιτρέπουν την ευχερέστερη αποσαφήνιση του μυοκαρδιακού πάχους και τον προσδιορισμό κορυφαίων ανευρυσμάτων ενώ παράλληλα αποφεύγεται η βράχυνση του μακρού άξονα της κοιλίας (foreshortening) το οποίο μπορεί να υποδύεται την ύπαρξη υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας κορυφής. Παρόμοια, με τη χρήση ιδανικά μέτριου MI(0.3-0.4) επιτρέπεται η σαφής αποκάλυψη των χαρακτηριστικών βαθειών εντομών, των δοκιδώσεων του μη συμπαγούς ενδοκαρδίου, ο καθορισμός του πάχους του συμπαγούς μυοκαρδίου (< 8mm) και του λόγου του μη συμπαγούς προς το συμπαγές μυοκάρδιο (>2:1)· στοιχεία που θέτουν με ευχέρεια τη διάγνωση της σπογγώδους μυοκαρδιοπάθειας[47][48]. Ακόμη, βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης του Kirkpatrick JN, η χρήση των σκιαγραφικών μέσων συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση των καρδιακών μαζών καθώς οι κακοήθεις και αγγειακοί όγκοι εμπλουτίζονται εντονότερα με το σκιαγραφικό σε αντίθεση με τους θρόμβους και τους στρωματικούς όγκους[75].

Σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς βελτιώνεται η απεικόνιση μετεμφραγματικών επιπλοκών όπως είναι η ρήξη μυοκαρδίου και ο σχηματισμός θρόμβου ενώ επιτρέπεται και η διαφορική διάγνωση μεταξύ αληθούς ανευρύσματος και ψευδοανευρύσματος καθώς τα δεύτερα προσδιορίζονται από την παρουσία στενού μίσχου και πλήρωσης του περικαρδιακού σάκου με σκιαγραφικό[42][43].

Τα μικροφουσαλλιδώδη σκιαγραφικά μέσα είναι ενδαγγειακοί “ιχνηλάτες” και έχουν την ίδια συμπεριφορά ροής με τα ερυθροκύτταρα. Λόγω αυτής της ιδιότητας τους σε συνδυασμό με την σταθερότητα τους in vivo και την αναλογική σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης τους στην μικροαγγειακή κυκλοφορία με την ένταση του απεικονιζόμενου μυοκαρδιακού σήματος είναι δυνατή η εκτίμηση της μυοκαρδιακής άρδευσης .

Η σημαντική συμβολή της μυοκαρδιακής άρδευσης στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου επιτυγχάνεται πρωτίστως στα πλαίσια της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας με χρήση δοβουταμίνης. Εκεί, η επιπρόσθετη απεικόνιση της μυοκαρδιακής άρδευσης βελτίωσε την ανίχνευση της στεφανιαίας νόσου συγκριτικά με την μεμονωμένη ανάλυση της τμηματικής τοιχωματικής κίνησης σύμφωνα με πλήθος μελετών, ορισμένες από τις οποίες αναλύθηκαν στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση[53][54][55] αλλά και από την πρόσφατη μετα-ανάλυση του Jiancheng Xiu[56]. Η παρατηρούμενη αυτή βελτίωση φαίνεται να σχετίζεται με τον ισχαιμικό καταρράκτη, όπου οι διαταραχές της άρδευσης εκδηλώνονται πριν τις τοιχωματικές υποκινησίες κατά τη διάρκεια αυξανόμενης ισχαιμίας. Ο συνδυασμός δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας και χρήσης ηχητικών δεσμών χαμηλού μηχανικού δείκτη επιτρέπει την ταυτόχρονη ανάλυση των τμηματικών τοιχωματικών υποκινησιών και της μικροαγγειακής μυοκαρδιακής άρδευσης. Η μελέτη της μυοκαρδιακής άρδευσης συγκριτικά με την ραδιοισοτοπική απεικόνιση, παρουσιάζει υψηλότερη ανάλυση και επιτρέπει την αναγνώριση υπενδοκαρδιακής ισχαιμίας με μεγαλύτερη ευαισθησία από το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου και τις ραδιοισοτοπικές τεχνικές[53][55]. Η χρήση της τεχνικής αυτής είναι επίσης χρήσιμη σε πληθυσμούς ασθενών με μη ισχαιμικές διαταραχές τμηματικής τοιχωματικής κινητικότητας (βηματοδοτικός ρυθμός, αποκλεισμός αριστερού σκέλους, LBBB) όπως κατέδειξε η μελέτη των Hayat et al[100].

Παρόμοια, η χρήση αγγειοδιασταλτικών κατά την απεικόνιση της μυοκαρδιακής άρδευσης φαίνεται να είναι ισοδύναμης αξίας με τη χρήση των ινοτρόπων για την ανίχνευση της στεφανιαίας νόσου, με το πλεονέκτημα της ταχύτερης διαδικασίας και πιθανά της καλύτερης ποιοτικά εικόνας λόγω της χαμηλότερης καρδιακής συχνότητας. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αγγειοδιασταλτικά είναι η αδενοσίνη, η διπυριδαμόλη και το Regadenoson. Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες συνέκριναν την απεικόνιση της μυοκαρδιακής άρδευσης με χρήση αγγειοδιασταλτικών με το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου για την εντόπιση στεφανιαίας νόσου[59]. Χρησιμοποιώντας τη στεφανιογραφία ως εξέταση αναφοράς, η ευαισθησία της μυοκαρδιακής άρδευσης αποδείχθηκε ανώτερη του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου, πιθανά λόγω της καλύτερης χωρικής ανάλυσης και επειδή το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με χρήση αγγειοδιασταλτικών αξιολογεί μόνο τον αγγειακό αιματικό όγκο. Αντίθετα, η μυοκαρδιακή άρδευση αξιολογεί τόσο τον αιματικό μικροαγγειακό όγκο, όσο και την ταχύτητα του, με την τελευταία να είναι ίσως πιο ευαίσθητος δείκτης για εντόπιση στεφανιαίας νόσου [50]. Κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι τα σκληρά καρδιακά συμβάματα (θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου) σε ορίζοντα 2 ετών προβλέπονται καλύτερα από τον συνδυασμό μελέτης της μυοκαρδιακής άρδευσης και της τμηματικής τοιχωματικής κίνησης παρά από την ανάλυση της τελευταίας μεμονωμένα σύμφωνα με τη μελέτη του Gaibazzi[59]. Καθυστερημένη επαναναπλήρωση του σκιαγραφικού μέσου παρατηρήθηκε σε σημαντικό ποσοστό ασθενών επί ταυτόχρονης απουσίας ανωμαλιών στην τμηματική τοιχωματική κίνηση και φάνηκε να έχει ανεξάρτητη προγνωστική αξία για την πρόβλεψη θανάτου και μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου .

Οι περισσότεροι ασθενείς που προσέρχονται στα επείγοντα με θωρακικό άλγος δεν παρουσιάζουν ανόσπαση κύματος ST και πολλοί ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου δεν περιγράφουν τυπική συμπτωματολογία στηθάγχης.

Επιπλέον, τα καρδιακά ένζυμα δεν έχουν τόσο υψηλή ευαισθησία αμέσως μετά το συμβάν. Λαμβάνοντας υπόψη αυτούς τους περιορισμούς, η υπερηχογραφική εκτίμηση των τοιχωματικών τμηματικών υποκινησιών και της μυοκαρδιακής άρδευσης μπορεί να βελτιώσει την ταχύτερη και ακριβέστερη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς που προσέρχονται στα επείγοντα με υποψία μυοκαρδιακής ισχαιμίας όπως κατέδειξαν οι μελέτες των Wei και των Tong[62][64]. Μάλιστα, η μελέτη των Kaul et al επεσήμανε ότι η επιπρόσθετη χρήση της MCE πέραν της κλασικής τριάδας (κλινική εξέταση-ιστορικό, μη διαγνωστικό ΗΚΓ, αρνητικά μυοκαρδιακά ένζυμα) βελτίωσε τη διάγνωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και ήταν ισοδύναμη προγνωστικά με το SPECT[61]. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι η MCE απεικόνιση όχι μόνο αυξάνει την ακρίβεια στη διάγνωση της ισχαιμίας αλλά και παρέχει προγνωστικές πληροφορίες για τον κίνδυνο βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων καρδιακών συμβαμάτων σύμφωνα με τη μελέτη του Jeetley το 2007[63]. Συμπεραίνεται δηλαδή, ότι η υπερηχοκαρδιογραφία με τη συνδρομή των σκιαγραφικών μέσων δύναται να χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση συμπτωματικών ασθενών με σκοπό την ταχεία επιβεβαίωση ή αποκλεισμό μυοκαρδιακής ισχαιμίας ή ακόμη και όταν είναι εμφανής η τοιχωματική τμηματική διαταραχή κινητικότητας έχει την ικανότητα να διακρίνει την πλήρη έλλειψη άρδευσης, την υποάρδευση ή την παρουσία φυσιολογικής άρδευσης (φαινόμενο παρατηρούμενο συχνά μετά από επαναιμάτωση, απόπληκτο μυοκάρδιο). Ακόμη, η ομάδα του Wyrick απέδειξαν ότι είναι ωφέλιμη από άποψη σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας η διενέργεια MCE σε ασθενείς οι οποίοι προσήλθαν στα επείγοντα νοσοκομείου με υποψία μυοκαρδιακής ισχαιμίας και μη διαγνωστικό ΗΚΓ[101].

Η αξία της MCE έχει επίσης μελετηθεί από τις ομάδες των Galisto και Aggarwal για την πρόγνωση και διαχείριση των ασθενών μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου συνοδευόμενο από ανάσπαση κύματος ST[66][65][67]. Μετά από επιτυχημένη έγκαιρη επαναιμάτωση του εμφραγματικού αγγείου, έχει αποδειχθεί ότι το παραμένον ελλείμμα μυοκαρδιακής άρδευσης σε ηρεμία εντός της κατανομής του ένοχου αγγείου παρέχει ανεξάρτητη προγνωστική αξία σχετικά με την ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και την επίπτωση νέων καρδιακών συμβάντων (θάνατος και επαναλαμβανόμενο έμφραγμα) μετά το STEMI [66]. Τα αρχικώς δηλαδή ακινητικά τμήματα (αμέσως μετά το έμφραγμα) αλλά με διατήρηση ικανοποιητικής (perfused) μυοκαρδιακής άρδευσης (απόπληκτο μυοκάρδιο), παρουσίασαν κατά την επαναληπτική αξιολόγηση σαφώς αυξημένη ανάκτηση της συστολικής τους ικανότητας[65]. Εν κατακλείδι, η υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση με τη χρήση των σκιαγραφικών μέσων επιτρέπει την ταυτόχρονη αξιολόγηση δύο προγνωστικά σημαντικών παραμέτρων πριν την έξοδο από το νοσοκομείο σε ασθενείς με STEMI: την αξιολόγηση της συστολικής λειτουργίας LV και τον βαθμό της μικροαγγειακής απόφραξης[67]. Παρά την αγγειογραφική επανασηραγγοποίηση με επίτευξη ομαλοποιημένης επικαρδιακής ροής με τις σύγχρονες διαδερμικές επεμβατικές τεχνικές, η μικροαγγειακή απόφραξη μπορεί να εξακολουθεί να υπάρχει σε σημαντικό ποσοστό ασθενών, ειδικά σε ασθενείς με απόφραξη του προσθίου κατιόντα. Η παραμονή παθολογικής μικροαγγειακής αιματικής ροής σε αυτούς τους ασθενείς αυξάνει τον κίνδυνο για ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, καρδιακή ανεπάρκεια, επανέμφραγμα και θάνατο.

Ακόμη, η MCE σύμφωνα με πλήθος μεγάλων πολυκεντρικών μελετών προσφέρει τη δυνατότητα ανίχνευσης μυοκαρδιακής βιωσιμότητας σε άτομα με ισχαιμική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας[4][73]. Η παρουσία και η έκταση της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου ή χρόνια στεφανιαία νόσο παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση και βοηθούν στη λήψη κλινικών αποφάσεων σχετικά με τον σχεδιασμό πιθανής επαναγγείωσης[72][71][74]. Μάλιστα, η MCE μπορεί να προβλέψει λειτουργική ανάκαμψη της αριστερής κοιλίας μετά από πρόσφατο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου σε συγκρίσιμο επίπεδο με τη μαγνητική τομογραφία καρδιάς σύμφωνα με τη μελέτη του Janardhanan. Η διατήρηση δηλαδή της μυοκαρδιακής άρδευσης είναι ακριβής ένδειξη βιώσιμου, χειμάζοντος (hibernating) μυοκαρδίου και έχει αποδειχθεί ότι η MCE έχει επιπρόσθετο όφελος για την ανίχνευση βιώσιμου μυοκαρδίου σε μη ανταποκρινόμενα μυοκαρδιακά τμήματα κατά τη διάρκεια χαμηλής δόσης δοβουταμίνης δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας.

Τέλος, μια ακόμα κλινική εφαρμογή των σκιαγραφικών μέσων βασισμένη στο μηχανισμό απεικόνισης της μυοκαρδιακής άρδευσης συναντάται σε προγραμματισμό κατάλυσης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με αλκοόλη, όπου τα σκιαγραφικά μέσα, μπορούν με ακρίβεια να προσδιορίσουν την κατανομή της άρδευσης του μυοκαρδίου από τις διαφραγματικές αρτηρίες ώστε να επιτευχθεί η σωστή επιλογή του αγγείου-στόχου και να αποφευχθούν πιθανές επιπλοκές[76].

Πέραν των δύο βασικών πυλώνων χρήσης των σκιαγραφικών μέσων που είναι ο σκιαγραφικός εμπλουτισμός της αριστερής κοιλίας και η απεικόνιση της μυοκαρδιακής άρδευσης, τα σκιαγραφικά μέσα, σύμφωνα με πολλαπλές μελέτες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ακριβέστερη απεικόνιση του φακέλου ροής Doppler, είτε αυτή αφορά τον φάκελο της τριγλυχινική ανεπάρκειας [80][79], είτε τα σήματα Doppler των αριστερών καρδιακών βαλβίδων[78][81], είτε τον φάκελο ροής των πνευμονικών φλεβών (βελτίωση εκτίμησης διαστολικής λειτουργίας)[77].

Ακόμη, στην παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας παρουσιάστηκαν οι αναδυόμενες κλινικές διαγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές των σκιαγραφικών μέσων στην υπερηχοκαρδιογραφία με την ηχοθρομβόλυση να έχει ήδη εφαρμοστεί στην κλινική πράξη με την πρόσφατη μελέτη του Mathias, όπου παρουσίασε εντυπωσιακά αποτελέσματα βελτιώνοντας την πιθανότητα επανασηραγγοποίησης, μείωσε το μέγεθος του εμφράγματος και και βελτίωσε τη συστολική λειτουργία μετά από STEMI[86]. Επίσης, με την μελέτη του Shivalkar πρώτη φορά η τρισδιάστατη σκιαγραφική απεικόνιση κατά τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία ήταν συγκρίσιμη με τη δισδιάστατη και μάλιστα η συνδυασμένη προσέγγιση 2D και 3D απεικόνιση στα πλαίσια της DSE παρουσίασε επιπρόσθετο προγνωστικό όφελος[87]. Ακόμη, παρουσιάστηκαν τα πρώτα κλινικά δεδομένα της χρήσης των σκιαγραφικών μέσων για την απεικόνιση των ενδοκαρδιακών ενδοκοιλοτικών δινών (vortices) σε ανθρώπινο πληθυσμό, ως μια νέα παράμετρος αξιολόγησης της συστολικής λειτουργίας και πρόβλεψης αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας[88]. Τέλος, σε πρώιμο κλινικό στάδιο βρίσκονται οι εφαρμογές της μοριακής απεικόνισης (της αθηροσκλήρωσης, του απόπληκτου μυοκαρδίου, της νεοαγγειογένεσης, της αγγειακής φλεγμονής, του σχηματισμού θρόμβων) καθώς και η δυνατότητα μεταφοράς και στοχευμένης

απελευθέρωσης φαρμακευτικών παραγόντων (πχ. θρομβολυτικών παραγόντων) ή γονιδίων εντός των μικροφουσαλλίδων των σκιαγραφικών μέσων[89][90][9].

Τέλος, αναλύθηκε πλήθος μελετών οι οποίες αξιολόγησαν την ασφάλεια χρήσης των σκιαγραφικών μέσων και ήσαν τις παλαιότερες επιφυλάξεις και αντενδείξεις. Συγκεκριμένα, κοινή διαπίστωση όλων των μελετών, οι οποίες μάλιστα περιελάμβαναν πολύ μεγάλο πληθυσμό ασθενών, είναι ότι η πρόκληση σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων όπως αγγειοίδημα, βρογχόσπασμος, υπόταση, υποξαιμία και επιληπτικές κρίσεις είναι σπάνιες (1:10.000)[95]. Αυτές μπορεί να συμβούν ως οξεία αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I ή ως αναφυλακτοειδούς αντίδρασης μεσολαβούμενης από το συμπλήρωμα (ονομαζόμενη CARPA, complement activation related pseudo-allergy) που οφείλεται συνήθως σε σκιαγραφικά μέσα με φωσφολιπιδική μεμβράνη (π.χ. SonoVue ή Definity). Παρά τις αρχικές επιφυλάξεις του FDA για το αντίθετο, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις από τις υπάρχουσες μελέτες οι οποίες πιστοποιούν ότι τα σκιαγραφικά μέσα όχι μόνο είναι ασφαλή σε ασθενείς σε κριτική κατάσταση αλλά και ότι ενδεχομένως μειώνουν την άμεση θνητότητα λόγω των σημαντικών διαγνωστικών δεδομένων που προσφέρουν στην άμεση διαχείριση του ασθενούς[91][93][92]. Σύμφωνα με τη μελέτη του Wever-pinzon τα σκιαγραφικά μέσα είναι ασφαλή σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και χορηγούνται όταν ενδείκνυται κλινικά, ανεξάρτητα από τη συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας ή την παρουσία πνευμονικής νόσου, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με μηχανικό αερισμό[96]. Τέλος, με τις μελέτες των Kalra και των McMahon, Kuttu διαπιστώθηκε η ασφάλεια των σκιαγραφικών μέσων σε ασθενείς με ενδοκαρδιακές επικοινωνίες (ΔΕ->ΑΡ) και σε παιδιατρικό πληθυσμό (>5 ετών) αντίστοιχα[97][98][99]. Αξίζει να υπογραμμισθεί ότι δεν ανευρέθησαν δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια των σκιαγραφικών μέσων κατά την εγκυμοσύνη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Συμπεράσματα

Στη σύγχρονη κλινική πράξη, η χρήση των σκιαγραφικών μέσων βελτιώνει τη διαγνωστική ικανότητα των συμβατικών εφαρμογών της υπερηχοκαρδιογραφίας και παράλληλα προσφέρει τη δυνατότητα διεύρυνσης του φάσματος χρήσης της υπερηχοκαρδιογραφίας σε νέες εφαρμογές προς οφελος των ασθενών. Η εκτεταμένη κλινική έρευνα - μέρος της οποίας παρατέθηκε στην παρούσα ανασκόπηση - και οι κατευθυντήριες οδηγίες των καρδιολογικών εταιρειών, με τις ευρωπαϊκές (2017) και τις αμερικανικές (2018) να έχουν την παγκόσμια πρωτοκαθεδρεία, υποστηρίζουν τη χρήση των σκιαγραφικών μέσων στην υπερηχοκαρδιογραφία σύμφωνα με σαφείς κλινικές ενδείξεις[4][9].

5.1 Τεχνική χρήσης των σκιαγραφικών μέσων στην κλινική πράξη

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας ανασκόπησης όλα τα εμπορικά διαθέσιμα σκιαγραφικά μέσα είναι κατάλληλα για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας και δομικών ανωμαλιών της αριστερής κοιλίας καθώς και για την εκτίμηση της μυοκαρδιακής άρδευσης.

Ταυτόχρονα με τη χρήση των σκιαγραφικών μέσων, πρέπει να χρησιμοποιούνται και ειδικές υπερηχογραφικές τεχνικές. Η χρήση χαμηλού μηχανικού δείκτη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, καθώς προσφέρει ταυτόχρονη αξιολόγηση τόσο της μυοκαρδιακής τοιχωματικής κινητικότητας όσο και της μυοκαρδιακής άρδευσης ενώ για την ιδανική απεικόνιση της καρδιακής δομής, η χρήση μέτριου επιπέδου μηχανικού δείκτη είναι προτιμότερη. Τέλος, όταν αξιολογείται η μυοκαρδιακή άρδευση συστήνεται η χρήση της τεχνικής χορήγησης βραχύτατων ηχητικών δεσμών υψηλού μηχανικού δείκτη και καταγραφή της επαναπλήρωσης (flash-replenishment technique).

Όσον αφορά στον τρόπο έγχυσης των σκιαγραφικών, οι bolus εγχύσεις είναι κατάλληλες για την αξιολόγηση της συστολικής λειτουργίας και των δομικών ανωμαλιών της αριστερής κοιλίας (υπερτροφία κορυφής, θρόμβοι, ανεύρυσμα, μυοκαρδιοπάθειες) ενώ η συνεχής έγχυση είναι προτιμότερη για την αξιολόγηση της μυοκαρδιακής άρδευσης και την εκτίμηση των καρδιακών μαζών. Εφόσον επιλεχθεί η συνεχής έγχυση, συστήνεται η χρήση ειδικής συσκευής η οποία αναδεύει το σκιαγραφικό μέσο.

Αν και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες, τα εργαστήρια υπερηχοκαρδιογραφίας που χρησιμοποιούν σκιαγραφικά μέσα πρέπει να έχουν θεσπίσει πρωτόκολλο άμεσης αντιμετώπισης ανεπιθύμητων συμβάντων

και το εμπλεκόμενο προσωπικό να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο στην αντιμετώπιση αναφυλαξίας.

5.2 Ενδείξεις των σκιαγραφικών μέσων στην κλινική πράξη

Η βασικότερη και η πρώτη ευρέως χρησιμοποιούμενη κλινική εφαρμογή των σκιαγραφικών μέσων είναι η αποσαφήνιση του ενδοκαρδιακού ορίου και η συνακόλουθη ακριβέστερη ποσοτικοποίηση του κλάσματος εξώθησης. Ειδικότερα, η χρήση των σκιαγραφικών μέσων είναι επιβεβλημένη όταν 2 ή περισσότερα γειτονικά μυοκαρδιακά τμήματα (από συνολικά 17) δεν απεικονίζονται ικανοποιητικά με τη συμβατική υπερηχοκαρδιογραφία. Επίσης, η επιστράτευση των σκιαγραφικών μέσων προτείνεται ανεξάρτητα της ποιότητας της αρχικής υπερηχογραφικής εικόνας, εφόσον απαιτείται ακριβής ποσοτικοποίηση του κλάσματος εξώθησης. Αυτό συμβαίνει σε περιπτώσεις όπου η κλινική διαχείριση του ασθενούς θα βασισθεί σε ακριβείς διαδοχικές μετρήσεις του κλάσματος εξώθησης (ασθενείς υπό θεραπεία με καρδιοτοξικά φάρμακα, σε επιλογή του κατάλληλου χρόνου επεμβατικής αντιμετώπισης βαλβιδοπαθειών, όταν επίκειται εμφύτευση συσκευών απινιδωτή/αμφικολιακού σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια).

Παρόμοια, όταν η ακριβής αξιολόγηση της τμηματικής συστολικής λειτουργίας θα καθορίσει το πλάνο διαχείρισης και θεραπείας του ασθενούς και 2 ή περισσότερα γειτονικά μυοκαρδιακά τμήματα δεν είναι ικανοποιητικά ορατά πρέπει να χρησιμοποιούνται τα σκιαγραφικά μέσα. Στην περίπτωση ικανοποιητικών υπερηχογραφικών εικόνων σε μελέτη ηρεμίας δε συστήνεται η χρήση ηχοαντιθετικών παραγόντων.

Βάση της βιβλιογραφίας, συμπεραίνεται ότι η αξία της χρήσης σκιαγραφικών μέσων είναι πολύτιμη σε υποψία παθολογίας κορυφής της αριστερής κοιλίας (υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, θρόμβος, ψευδοανεύρυσμα, ανεύρυσμα, ρήξη μυοκαρδίου, σπογγώδης μυοκαρδιοπάθεια) τόσο για την οριστική διάγνωση ή τον αποκλεισμό αυτής, όσο και για την αποφυγή περαιτέρω ακριβότερων και όχι ευρέως διαθέσιμων ή άμεσα διαθέσιμων παρά τη κλίση του ασθενούς, διαγνωστικών εξετάσεων. Τα σκιαγραφικά μέσα συστήνονται σε όλες τις τεχνικά δύσκολες μελέτες ασθενών νοσηλευόμενων σε κριτική κατάσταση για την ταχύτατη διάγνωση εν δυνάμει θανατηφόρων επιπλοκών. Ακόμη, η χρήση των σκιαγραφικών μέσων με την τεχνική της αντίχενωσης της μυοκαρδιακής άρδευσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ καλοθών και κακοθών καρδιακών μαζών, ιδίως όταν η μαγνητική τομογραφία καρδιάς είναι μη διαθέσιμη. Παρόμοια με τη διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία, τα σκιαγραφικά μέσα προτείνονται και στη διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφία με σκοπό την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό παρουσίας θρόμβου εντός του ωτίου του αριστερού κόλπου.

Πλήθος μελετών κατέδειξαν ότι η αξιοπιστία της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας για την αξιολόγηση τμηματικών υποκινησιών και τη συνακόλουθη εκτίμηση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας προϋποθέτει την προσθήκη σκιαγραφικών, ιδίως όταν 2 ή περισσότερα μυοκαρδιακά τμήματα δεν

απεικονίζονται ικανοποιητικά στην ηρεμία ή σε δοκιμασία βαθιάς εισπνοής (μμιούμενη την καρδιακή κίνηση κατά την άσκηση). Μάλιστα, όταν απεικονίζονται λιγότερα από 2 μυοκαρδιακά τμήματα αλλά πρόκειται να ανιχνευθεί και η μυοκαρδιακή άρδευση συστήνεται και πάλι η προσθήκη σκιαγραφικών μέσων.

Όσον αφορά τη χρήση των σκιαγραφικών μέσων για τη μελέτη της μυοκαρδιακής άρδευσης, αυτή συστήνεται κατά τη διάρκεια της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφίας σε όλους τους ασθενείς με φαρμακευτική (δοβουταμίνη, αγγειοδιασταλτικά) μελέτη και στους υψηλού κινδύνου ασθενείς με φυσιολογική άσκηση, εφόσον βέβαια υπάρχει η κατάλληλη εκπαίδευση στη σωστή χρήση της τεχνικής. Με αυτόν τον τρόπο αξιολογείται η άρδευση επιπλέον της τοιχωματικής κινητικότητας και συνεπώς αυξάνεται η διαγνωστική ακρίβεια και η προγνωστική αξία της μελέτης. Η χρήση των σκιαγραφικών για την ανίχνευση της μυοκαρδιακής άρδευσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης για την εκτίμηση μυοκαρδιακής βιωσιμότητας σε μυοκαρδιακά τμήματα τα οποία δεν αντιδρούν στη χορήγηση δοβουταμίνης και έχουν διατηρημένο πάχος. Παρόμοια, μπορεί να χρησιμοποιηθεί διαγνωστικά και προγνωστικά για την αναγνώριση μυοκαρδιακής βιωσιμότητας σε ασθενείς μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου και συστολική δυσλειτουργία ή χρόνια ισχαιμική καρδιοπάθεια.

Τέλος, η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κατέδειξε ότι τα σκιαγραφικά μέσα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την βελτίωση της απεικόνισης του φακέλου ροής Doppler στην υπερηχοκαρδιογραφία, αν και δεν αναφέρεται ως επίσημη ένδειξη στις κατευθυντήριες οδηγίες.

5.3 Προβληματισμοί-περιορισμοί της χρήσης των σκιαγραφικών μέσων στην κλινική πράξη

Αρχικά, αξίζει να σημειωθεί ότι, όπως ανέδειξαν και οι μελέτες της παρούσας ανασκόπησης, οι ενδοκαρδιακοί όγκοι που καταμετρούνται με τη χρήση των σκιαγραφικών μέσων είναι γενικά μεγαλύτεροι από τις συμβατικές υπερηχογραφικές μελέτες, οπότε οι τιμές αναφοράς των καρδιακών όγκων που προτείνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες και οι οι οποίες βασίστηκαν σε μελέτες χωρίς τη χρήση σκιαγραφικών πρέπει να εφαρμόζονται με επιφύλαξη. Αντίθετα, δεν παρουσιάστηκε διαφορά στην διαβάθμιση του κλάσματος εξώθησης.

Ακόμη, η αναζήτηση της βιβλιογραφίας ανέδειξε περιορισμένη εμπειρία στη χρήση 3D απεικόνισης σε συνδυασμό με σκιαγραφικά μέσα, γι' αυτό και δε συστήνεται για ακόμα η χρήση της στην καθημερινή κλινική πράξη. Μέχρι πρόσφατα, η αυξημένη καρδιακή συχνότητα κατά την 3D δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία και η μειωμένη χρονική και χωρική ανάλυση της τρισδιάστατης απεικόνισης καταδείκνυε μειωμένη ευαισθησία σε σχέση με τη δισδιάστατη απεικόνιση. Όμως η πρόσφατη μελέτη των Shivalkar et al η οποία παρατέθηκε στην παρούσα ανασκόπηση, κατέδειξε ότι με την εξέλιξη της τεχνολογίας πλέον, η τρισδιάστατη σκιαγραφική απεικόνιση παρουσιάζει επιπρόσθετο όφελος και αναμένονται περαιτέρω μελέτες στο άμεσο μέλλον.

Παρά την ευρεία διαθεσιμότητα -ακόμα και παρά τη κλίση του ασθενούς- της χρήσης των σκιαγραφικών μέσων και την πιστοποίηση της ασφάλειας τους σε

πλήθος εφαρμογών στην υπερηχοκαρδιογραφία, είναι γενικά αναγνωρισμένο ότι η τεχνική υποχρησιμοποιείται με εξαίρεση ίσως κατά τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία. Η χρήση της τεχνικής της μυοκαρδιακής άρδευσης είναι ακόμα πιο χαμηλή. Η διαπίστωση αυτή ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι οι υπερηχογραφιστές δεν είναι εξοικειωμένοι - παρά τα επίσημα και σαφώς καθορισμένα από τις κατευθυντήριες οδηγίες πρωτόκολλα χρήσης των σκιαγραφικών στην υπερηχοκαρδιογραφία - με τα σκιαγραφικά μέσα και ιδιαίτερα με την τεχνική της μυοκαρδιακής άρδευσης. Λαμβάνοντας υπόψη την δυνατότητα αύξησης της χρήσης των παραγόντων αντίθεσης υπερήχων και τη διεύρυνση του φάσματος εφαρμογών τους, προκύπτει η ανάγκη για εφαρμογή συγκεκριμένων πρωτοκόλλων κατάρτισης των υπερηχογραφιστών στη χρήση των σκιαγραφικών μέσων (υπερηχοκαρδιογραφία αντίθεσης, δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία, μυοκαρδιακή άρδευση). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι εμπλεκόμενοι στη χρήση των σκιαγραφικών μέσων πρέπει να είναι πλήρως εκπαιδευμένοι στην αναγνώριση και εξάλειψη artifacts, τα οποία μπορεί να προκύψουν από την προσθήκη ή τη μη πρότυπη χρήση των σκιαγραφικών μέσων.

5.4 Επίλογος

Με τη συνολική θεώρηση των περιγραφεισών μελετών της παρούσας ανασκόπησης διαπιστώνεται η αναμφίβολη αξία της χρήσης των σκιαγραφικών μέσων τόσο στην αύξηση της διαγνωστικής ικανότητας των κλινικών εφαρμογών της συμβατικής υπερηχοκαρδιογραφίας όσο και στη διεύρυνση φάσματος εφαρμογών της. Οι δύο βασικοί πυλώνες της χρήσης των σκιαγραφικών μέσων στη σύγχρονη κλινική πράξη είναι η αποσαφήνιση του ενδοκαρδιακού ορίου με την σκιαγραφική πλήρωση της αριστερής κοιλίας καθώς και η απεικόνιση μυοκαρδιακής άρδευσης σε πραγματικό χρόνο. Παρά την αποδεδειγμένη βάση εκτεταμένης κλινικής εμπειρίας, ασφάλεια και το επιπρόσθετο διαγνωστικό, προγνωστικό και οικονομικό όφελος από την προσθήκη των σκιαγραφικών μέσων, η χρήση τους μεταξύ των κλινικών ιατρών παραμένει χαμηλή, πιθανότατα λόγω μη εξοικείωσης και κατάλληλης εκπαίδευσης στη χρήση τους. Τέλος, η τρέχουσα πειραματική έρευνα αναδεικνύει την εντυπωσιακή δυναμική των σκιαγραφικών μέσων τόσο σε διαγνωστικές όσο και θεραπευτικές μελλοντικές εφαρμογές οι οποίες θα εμπλουτίσουν περαιτέρω τη φαρέτρα στη διαρκή προσπάθεια περιορισμού της καρδιαγγειακής νόσου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Βιβλιογραφία

- [1] P. M. S. R Gramiak, "Echocardiography of the aortic root." *Invest Radiol* . Sep-Oct 1968;3(5):356-66, doi: 10.1097/00004424-196809000-00011.
- [2] P. Frinking, T. Segers, Y. Luan, and F. Tranquart, "Three Decades of Ultrasound Contrast Agents: A Review of the Past, Present and Future Improvements," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 46, no. 4, pp. 892–908, 2020, doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2019.12.008.
- [3] T. Faez, M. Emmer, K. Kooiman, M. Versluis, A. Van Der Steen, and N. De Jong, "20 Years of Ultrasound Contrast Agent Modeling," *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 60, no. 1, pp. 7–20, 2013, doi:10.1109/TUFFC.2013.2533.
- [4] R. Senior *et al.*, "Clinical practice of contrast echocardiography: Recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017," *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, vol. 18, no. 11, p. 1205, 2017, doi: 10.1093/ehjci/jex182.
- [5] J. R. Lindner, "Contrast echocardiography : current status and future directions," pp. 1–7, 2020, doi: 10.1136/heartjnl-2020-316662.
- [6] N. De Jong, A. Bouakaz, and F. J. Ten Cate, "Contrast harmonic imaging," *Ultrasonics*, vol. 40, no. 1–8, pp. 567–573, 2002, doi: 10.1016/S0041-624X(02)00171-3.
- [7] T. R. Porter *et al.*, "Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: A focused update from the American society of echocardiography," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 27, no. 8, pp. 797–810, 2014, doi:10.1016/j.echo.2014.05.011.
- [8] J. E. Chômas, P. Dayton, J. Alien, K. Morgan, and K. W. Ferrara, "Mechanisms of contrast agent destruction," *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 48, no. 1, pp. 232–248, 2001, doi: 10.1109/58.896136.
- [9] T. R. Porter *et al.*, "Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography : 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 31, no. 3, pp. 241–274, 2018, doi: 10.1016/j.echo.2017.11.013.
- [10] G. T. Sieswerda, L. Yang, M. Bakker-De Boo, and O. Kamp, "Real-time perfusion imaging: A new echocardiographic technique for simultaneous evaluation of myocardial perfusion and contraction," *Echocardiography*, vol. 20, no. 6, pp. 545–555, 2003, doi: 10.1046/j.1540-8175.2003.03093.x.
- [11] L. J. Crouse *et al.*, "Border Delineation Improvement i Patients acs CalmSub ti ai Endocardial Border Definition in Routine ice ri se ex Echoc r`ogra y : Results of the," pp. 1494–1500, 1993.
- [12] P. A. Grayburn *et al.*, "Phase III Multicenter Trial Comparing the Efficacy of 2 % Dodecafluoropentane Emulsion (EchoGen) and Sonicated 5 % Human Albumin (Alburnex) as Ultrasound Contrast Agents in Patients With Suboptimal Echocardiograms," vol. 32, no. 1, pp. 230–236, 1998.
- [13] J. L. Cohen *et al.*, "Improved Left Ventricular Endocardial Border Delineation and Opacification With OPTISON (FS069), a New Echocardiographic Contrast Agent Results of a Phase III Multicenter Trial," vol. 32, no. 3, pp. 746–752, 1998.
- [14] G. Senior Roxy, Williams, P. Guerret, K. Rosee, L. Agati, and G. Bezante, "Enhanced Left Ventricular Endocardial Border Delineation with an Intravenous Injection of SonoVue , a New Echocardiographic Contrast Agent : A European Multicenter Study," vol. 17, no. 8, 2000.
- [15] D. W. Kitzman, M. E. Goldman, L. D. Gillam, J. L. Cohen, G. P. Aurigemma, and J. S. Gottdiener, "Efficacy and Safety of the Novel Ultrasound Contrast Agent Perflutren (Definity) in Patients With Suboptimal Echocardiographic Images *," vol. 9149, no. 00, pp. 669–674.
- [16] J. P. Reilly, P. A. Tunick, R. J. Timmermans, B. Stein, B. P. Rosenzweig, and I. Kronzon, "Contrast Echocardiography Clarifies Uninterpretable Wall Motion in Intensive Care Unit Patients," vol. 35, no. 2, 2000.

- [17] M. Kornbluth, D. H. Liang, P. Brown, and E. Gessford, "Contrast echocardiography is superior to tissue harmonics for assessment of left ventricular function in mechanically ventilated patients," doi: 10.1067/mhj.2000.107175.
- [18] W. J. Bommer, "Contrast Microbubbles Improve Diagnostic Yield in ICU Patients With Poor Echocardiographic Windows *," *Chest*, vol. 120, no. 4, pp. 1287–1292, 2001, doi: 10.1378/chest.120.4.1287.
- [19] P. J. Nash *et al.*, "Salvage of Nondiagnostic Transthoracic Echocardiograms on Patients in Intensive Care Units With Intravenous Ultrasound Contrast," pp. 409–411, 2004, doi: 10.1016/j.amjcard.2004.04.053.
- [20] J. M. Costa, J. M. Tsutsui, and S. S. Morhy, "Contrast Echocardiography Can Save Nondiagnostic Exams in Mechanically Ventilated Patients," vol. 22, no. 5, 2005.
- [21] A. N. Makaryus *et al.*, "Contrast echocardiography improves the diagnostic yield of transthoracic studies performed in the intensive care setting by novice sonographers," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 18, no. 5, pp. 475–480, 2005, doi: 10.1016/j.echo.2004.10.004.
- [22] L. Chen *et al.*, "Contrast-Enhanced Harmonic Color Doppler for Left Ventricular Opacification : Harmonic Imaging and Optimization of Methodology in Patients with Suboptimal Echocardiograms," vol. 18, no. 8, 2001.
- [23] M. Kurt *et al.*, "Impact of Contrast Echocardiography on Evaluation of Ventricular Function and Clinical Management in a Large Prospective Cohort," vol. 53, no. 9, 2009, doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.005.
- [24] S. Nayyar *et al.*, "Contrast Administration Reduces Interobserver Variability in Determination of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Left Ventricular Dysfunction and Good Baseline Endocardial Border Delineation," doi: 10.1016/j.amjcard.2006.05.038.
- [25] M. K. Larsson *et al.*, "The potential clinical value of contrast-enhanced echocardiography beyond current recommendations," *Cardiovasc. Ultrasound*, pp. 1–8, 2016, doi: 10.1186/s12947-015-0045-0.
- [26] W. G. Hundley, A. L. I. M. Kizilbash, I. Afridi, F. Franco, R. M. Peshock, and P. A. Grayburn, "Administration of an Intravenous Perfluorocarbon Contrast Agent Improves Echocardiographic Determination of Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction : Comparison With Cine Magnetic Resonance Imaging," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 32, no. 5, pp. 1426–1432, 1998, doi: 10.1016/S0735-1097(98)00409-4.
- [27] S. Malm, S. Frigstad, E. Sagberg, H. Larsson, and T. Skjaerpe, "Accurate and reproducible measurement of left ventricular volume and ejection fraction by contrast echocardiography: A comparison with magnetic resonance imaging," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 44, no. 5, pp. 1030–1035, 2004, doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.068.
- [28] R. Hoffmann *et al.*, "Assessment of systolic left ventricular function : a multi-centre comparison of cineventriculography , cardiac magnetic resonance imaging , unenhanced and contrast-enhanced echocardiography," pp. 607–616, 2005, doi: 10.1093/eurheartj/ehi083.
- [29] E. Bøhmer *et al.*, "Assessment of left ventricular function with magnetic resonance imaging vs . echocardiography , contrast echocardiography , and single-photon emission computed tomography in patients with recent ST-elevation myocardial infarction," pp. 793–800, 2010, doi: 10.1093/ejechoard/jeq069.
- [30] T. Suwatanaviroj, W. He, E. Pituskin, I. Paterson, and J. Choy, "What is the minimum change in left ventricular ejection fraction , which can be measured with contrast echocardiography ?," pp. 71–77, 2018.
- [31] A. Alherbish *et al.*, "Impact of contrast echocardiography on accurate discrimination of specific degree of left ventricular systolic dysfunction and comparison with cardiac magnetic resonance imaging," no. April, pp. 1–9, 2018, doi: 10.1111/echo.14152.
- [32] V. Malhotra *et al.*, "Is the Technically Limited Echocardiographic Study an Endangered Species ? Endocardial Border Definition with Native Tissue Harmonic Imaging and Optison Contrast : A Review of 200 Cases," pp. 771–773, doi: 10.1067/mje.2000.106078.
- [33] A. J. Rainbird *et al.*, "Contrast Dobutamine Stress Echocardiography : Clinical Practice Assessment in 300 Consecutive Patients," pp. 378–385, doi: 10.1067/mje.2001.111264.
- [34] J. C. Plana *et al.*, "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 Cardiovasc. Imaging*, vol. 1, no. 2, pp. 145–152, 2008, doi: 10.1016/j.jcmg.2007.10.014.

- [35] P. Lancellotti *et al.*, "Oxford Medicine Online The EACVI Textbook of Echocardiography (2 ed .)," pp. 1–17, 2016, doi: 10.1093/med/9780198726012.001.0001.
- [36] N. Yokoyama, K. Q. Schwarz, S. D. Steinmetz, X. Chen, and N. York, "Prognostic Value of Contrast Stress Echocardiography in Patients with Image Quality too Limited for Traditional Noncontrast Harmonic Echocardiography," vol. 415, pp. 15–20, 2000, doi: 10.1067/j.echo.2003.09.008.
- [37] R. Wake, M. Takeuchi, D. Ph, and H. Yoshitani, "Role of Contrast-Enhanced Dobutamine Stress Echocardiography in Predicting Outcome in Patients with Known or Suspected Coronary," vol. 23, no. 8, 2006.
- [38] S. Thanigaraj, K. B. Schechtman, and J. E. Pérez, "Improved Echocardiographic Delineation of Left Ventricular Thrombus with the Use of Intravenous Second-Generation Contrast Image Enhancement," pp. 1022–1026, 1999.
- [39] N. M. Fine, S. S. Abdelmoneim, A. Dichak, S. S. Kushwaha, S. J. Park, and S. L. Mulvagh, "Safety and feasibility of contrast echocardiography for LVAD evaluation," *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 7, no. 4, pp. 429–430, 2014, doi: 10.1016/j.jcmg.2013.08.016.
- [40] J. W. Weinsaft *et al.*, "Contrast-Enhanced Anatomic Imaging as Compared to Contrast-Enhanced Tissue Characterization for Detection of Left Ventricular Thrombus," *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 2, no. 8, pp. 969–979, 2009, doi: 10.1016/j.jcmg.2009.03.017.
- [41] H. J. Siebelink *et al.*, "Value of contrast echocardiography for left ventricular thrombus detection postinfarction and impact on antithrombotic therapy," pp. 462–466, doi: 10.1097/MCA.0b013e328330d58f.
- [42] R. Moreno *et al.*, "Usefulness of Contrast Agents in the Diagnosis of Left Ventricular Pseudoaneurysm after Acute Myocardial Infarction," pp. 111–116, 2002, doi: 10.1053/euje.2001.0130.
- [43] S. Mittle, A. N. Makaryus, and J. Mangion, "Role of Contrast Echocardiography in the Assessment of Myocardial Rupture," vol. 20, no. 1, pp. 77–81, 2003.
- [44] P. Soman, J. Swinburn, M. Callister, N. G. Stephens, and R. Senior, "Apical Hypertrophic Cardiomyopathy : Bedside Diagnosis by Intravenous Contrast Echocardiography," pp. 311–313, 2001, doi: 10.1067/mje.2001.108475.
- [45] R. P. Ward *et al.*, "Quantitative diagnosis of apical cardiomyopathy using contrast echocardiography," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 15, no. 4, pp. 316–322, 2002, doi: 10.1067/mje.2002.119825.
- [46] S. Vengala, F. Mehmood, and K. Bodiwala, "Live Three-Dimensional Transthoracic Contrast Echocardiographic Assessment of Apical Hypertrophic Cardiomyopathy," vol. 22, no. 8, 2005.
- [47] N. Kaag and N. Myokards, "IMAGES IN CARDIOVASCULAR DISEASES Non-compaction of ventricular myocardium and contrast-enhanced echocardiography," vol. 485, pp. 483–485, 2005, doi: 10.1007/s00392-005-0260-z.
- [48] J. Baez-escudero, M. Pillai, V. Nambi, and H. Dokainish, "Comprehensive contrast and 3-dimensional echocardiographic imaging of left ventricular noncompaction cardiomyopathy," pp. 156–157, 2008, doi: 10.1016/j.euje.2007.05.005.
- [49] K. S and J. AR, "Coronary and myocardial blood volumes: noninvasive tools to assess the coronary microcirculation. *Circulation* 1."
- [50] K. Wei, A. R. Jayaweera, S. Firoozan, A. Linka, D. M. Skyba, and S. Kaul, "Basis for detection of stenosis using venous administration of microbubbles during myocardial contrast echocardiography: Bolus or continuous infusion?," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 32, no. 1, pp. 252–260, 1998, doi: 10.1016/S0735-1097(98)00212-5.
- [51] K. Wei, A. R. Jayaweera, S. Firoozan, A. Linka, D. M. Skyba, and S. Kaul, "Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion," *Circulation*, vol. 97, no. 5, pp. 473–483, 1998, doi: 10.1161/01.CIR.97.5.473.
- [52] P. A. Dijkmans *et al.*, "Myocardial Contrast Echocardiography Evolving as a Clinically Feasible Technique for Accurate, Rapid, and Safe Assessment of Myocardial Perfusion The Evidence So Far," vol. 48, no. 11, 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2006.05.079.
- [53] F. Xie, S. Dodla, E. O. Leary, and T. R. Porter, "Detection of Subendocardial Ischemia in the Left Anterior Descending Coronary Artery Territory With Real-Time Myocardial Contrast Echocardiography During Dobutamine Stress Echocardiography," *JACC Cardiovascular Imaging*, vol. 1, no. 3, pp. 271–278, 2008, doi: 10.1016/j.jcmg.2008.02.004.

- [54] J. M. Tsutsui, A. Elhendy, J. R. Anderson, F. Xie, A. C. Mcgrain, and T. R. Porter, "Prognostic Value of Dobutamine Stress Myocardial Contrast," pp. 1444–1451, 2005, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537134.
- [55] T. R. Porter *et al.*, "Patient Outcome Following 2 Different Stress Imaging Approaches A Prospective Randomized Comparison," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 61, no. 24, pp. 2446–2455, 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.019.
- [56] J. Xiu, K. Cui, Y. Wang, and H. Zheng, "Prognostic Value of Myocardial Perfusion Analysis in Patients with Coronary Artery Disease ;," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2015, doi: 10.1016/j.echo.2016.11.015.
- [57] C. W. T. Peltier, Sestamibi and J. J. Vanoverschelde, "Assessment of the Physiologic Significance of Coronary Disease With Dipyridamole Real-Time Myocardial Contrast Echocardiography," vol. 43, no. 2, 2004, doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.040.
- [58] P. Jeetley *et al.*, "Myocardial Contrast Echocardiography for the Detection of Coronary Artery Stenosis With Single-Photon Emission Computed Tomography," vol. 47, no. 1, pp. 1–5, 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.054.
- [59] R. Senior *et al.*, "Comparison of sulfur hexafluoride microbubble (SonoVue)-enhanced myocardial contrast echocardiography with gated single-photon emission computed tomography for detection of significant coronary artery disease: A large european multicenter study," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 62, no. 15, pp. 1353–1361, 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.082.
- [60] N. Gaibazzi, C. Reverberi, V. Lorenzoni, S. Molinaro, and T. R. Porter, "Prognostic Value of High-Dose Dipyridamole Stress Myocardial Contrast Perfusion Echocardiography," 2012, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.110031.
- [61] S. Kaul *et al.*, "Imaging and Diagnostic Testing Incremental value of cardiac imaging in patients presenting to the emergency department with chest pain and without ST-segment elevation : A multicenter study," pp. 2–4, doi: 10.1016/j.ahj.2003.12.041.
- [62] K. L. Tong *et al.*, "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.*, vol. 46, no. 5, pp. 920–927, 2005, doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.076.
- [63] P. Jeetley, L. Burden, K. Greaves, and R. Senior, "Prognostic Value of Myocardial Contrast Echocardiography in Patients Presenting to Hospital With Acute Chest Pain and Negative Troponin," 2007, doi: 10.1016/j.amjcard.2006.12.062.
- [64] K. Wei *et al.*, "A Predictive Instrument Using Contrast Echocardiography in Patients Presenting to the Emergency Department with Chest Pain and without ST-Segment Elevation," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 23, no. 6, pp. 636–642, doi: 10.1016/j.echo.2010.03.013.
- [65] M. L. Main, A. Magalski, N. K. Chee, M. M. Coen, D. G. Skolnick, and T. H. Good, "Full-motion pulse inversion power Doppler contrast echocardiography differentiates stunning from necrosis and predicts recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 38, no. 5, pp. 1390–1394, 2001, doi: 10.1016/S0735-1097(01)01574-1.
- [66] L. Galiuto *et al.*, "The Extent of Microvascular Damage During Myocardial Contrast Echocardiography Is Superior to Other Known Indexes of Post-Infarct Reperfusion in Predicting Left Ventricular Remodeling Results of the Multicenter AMICI Study," vol. 51, no. 5, 2008, doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.051.
- [67] S. Aggarwal, F. Xie, R. High, and G. Pavlides, "Prevalence and Predictive Value of Microvascular Flow Abnormalities after Successful Contemporary Percutaneous Coronary Intervention in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, pp. 1–9, doi: 10.1016/j.echo.2018.01.009.
- [68] S. Shimoni *et al.*, "Microvascular Structural Correlates of Myocardial Contrast Echocardiography in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction Implications for the Assessment of Myocardial Hibernation," pp. 950–956, 2002, doi: 10.1161/01.CIR.0000026395.19594.43.
- [69] A. Lafitte S, Higashiyama, H. Masugata, B. Peters, and S. Diego, "Contrast Echocardiography Can Assess Risk Area and Infarct Size During Coronary Occlusion and Reperfusion : Experimental Validation," vol. 39, no. 9, 2002, doi: 10.1016/S0735-1097(02)01771-0.
- [70] R. Janardhanan, J. C. C. Moon, and D. J. Pennell, "Myocardial contrast echocardiography accurately reflects transmural myocardial necrosis and predicts contractile reserve after

- acute myocardial infarction," no. 1, doi: 10.1016/j.ahj.2004.06.018.
- [71] S. A. Hayat, R. Janardhanan, J. C. C. Moon, D. J. Pennell, and R. Senior, "Comparison Between Myocardial Contrast Echocardiography and Single-Photon Emission Computed Tomography for Predicting Transmurality of Acute Myocardial Infarction," pp. 1–4, doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.070.
- [72] G. Dwivedi, R. Janardhanan, and R. Senior, "Prognostic Value of Myocardial Viability Detected by Myocardial Contrast Echocardiography Early After Acute Myocardial Infarction," vol. 50, no. 4, 2007, doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.036.
- [73] B. N. Shah, R. S. Khattar, and R. Senior, "The hibernating myocardium : current concepts , diagnostic dilemmas , and clinical challenges in the post-STICH era," pp. 1323–1334, 2013, doi: 10.1093/eurheartj/ehj018.
- [74] K. C. Allman, L. J. Shaw, R. Hachamovitch, and J. E. Udelson, "Myocardial Viability Testing and Impact of Revascularization on Prognosis in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction : A Meta-Analysis," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 39, no. 7, pp. 1151–1158, 2002, doi: 10.1016/S0735-1097(02)01726-6.
- [75] J. N. Kirkpatrick *et al.*, "Differential Diagnosis of Cardiac Masses Using Contrast Echocardiographic Perfusion Imaging," vol. 43, no. 8, 2004, doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.065.
- [76] L. Faber, P. Ziemssen, and H. Seggewiss, "Targeting Percutaneous Transluminal Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy by Intraprocedural Echocardiographic Monitoring," pp. 1074–1079, doi: 10.1067/mje.2000.108250.
- [77] C. Izumi, K. Yoshida, T. Akasaka, T. Hozumi, and J. Yoshikawa, "Improved Visualization of Pulmonary Venous Flow Doppler Signal by Intravenous Injection of Sonicated Albumin," vol. 9149, no. 96, pp. 598–600, 1996.
- [78] S. B. A Terasawa 1, K Miyatake, S Nakatani, M Yamagishi, H Matsuda, "Enhancement of Doppler flow signals in the left heart chambers by intravenous injection of sonicated albumin," *J Am Coll Cardiol . 1993 Mar 1;21(3)737-42. doi 10.1016/0735-1097(93)90107-c*, no. 6, 1993.
- [79] C. J. Beard , Kawai, K. Arakawa, K. Yoshida, T. N. An, and Y. Nimura, "Saline Contrast Enhancement of Trivial Doppler Tricuspid Regurgitation Signals for Estimating Pulmonary Artery Pressure," vol. 62, pp. 486–488, 1988.
- [80] S. Beppu *et al.*, "Contrast enhancement of Doppler signals by sonicated albumin for estimating right ventricular systolic pressure," vol. 67, pp. 1148–1150, 1991.
- [81] Satoshi Nakatani MDa Toshiolmanishi MDa Akihiro Terasawa MDa Shintaro Beppu MDa Seiki Nagata MDa Kunio Miyatake MDa, "Clinical Application of Transpulmonary Contrast-Enhanced Doppler Technique in the Assessment of Severity of Aortic Stenosis."
- [82] V. L. Sorrell and S. Kumar, "Doppler Contrast Echocardiography," no. May, 2014, doi: 10.5772/25152.
- [83] G. Von Der Recke, H. Schmidt, S. Illien, B. Lu, and S. Diego, "Use of Transesophageal Contrast Echocardiography for Excluding Left Atrial Appendage Thrombi in Patients with Atrial Fibrillation Before Cardioversion," pp. 1256–1261, 2000, doi: 10.1067/mje.2002.123961.
- [84] P. H. Jung *et al.*, "Contrast enhanced transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation referred to electrical cardioversion improves atrial thrombus detection and may reduce associated thromboembolic events," *Cardiovasc. Ultrasound*, vol. 11, no. 1, p. 1, 2013, doi: 10.1186/1476-7120-11-1.
- [85] C. K. et al. Bernier M, Abdelmoneim SS, Stuart Moir W, "CUTE-CV : A Prospective Study of Enhanced Left Atrial Appendage Visualization with Microbubble Contrast Agent Use during Transesophageal Echocardiography Guided Cardioversion," 2013, doi: 10.1111/echo.12240.
- [86] W. Mathias *et al.*, "Sonothrombolysis in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention," vol. 73, no. 22, 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.006.
- [87] B. Shivalkar *et al.*, "Is 3D Dobutamine stress echocardiography ready for prime time ? Diagnostic and prognostic implications," vol. 3, pp. 1–9, 2019, doi: 10.1093/ehjci/jez161.
- [88] L. Agati *et al.*, "Quantitative analysis of intraventricular blood flow dynamics by echocardiographic particle image velocimetry in patients with acute myocardial infarction at different stages of left ventricular dysfunction," pp. 1203–1212, 2014, doi: 10.1093/ehjci/jeu106.

- [89] E. Unger, T. Porter, J. Lindner, and P. Grayburn, "Cardiovascular drug delivery with ultrasound and microbubbles," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2014, doi: 10.1016/j.addr.2014.01.012.
- [90] K. Ozawa and J. R. Lindner, "Ultrasound molecular imaging : insights into cardiovascular pathology," *J. Echocardiogr.*, vol. 18, no. 2, pp. 86–93, 2020, doi: 10.1007/s12574-020-00463-z.
- [91] L. L. Kusnetzky, A. Khalid, T. M. Khumri, T. G. Moe, P. G. Jones, and M. L. Main, "Acute Mortality in Hospitalized Patients Undergoing Echocardiography With and Without an Ultrasound Contrast Agent," vol. 51, no. 17, pp. 5–7, 2008, doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.006.
- [92] M. L. Main, A. C. Ryan, T. E. Davis, M. P. Albano, L. L. Kusnetzky, and M. Hibberd, "Acute Mortality in Hospitalized Patients Undergoing Echocardiography With and Without an Ultrasound Contrast Agent (Multicenter Registry Results in 4 , 300 , 966 Consecutive Patients)," *AJC*, vol. 102, no. 12, pp. 1742–1746, 2008, doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.019.
- [93] A. J. L. Melda S Dolan 1, Simil S Gala, Saritha Dodla, Sahar S Abdelmoneim, Feng Xie, David Cloutier, Michelle Bierig, Sharon L Mulvagh, Thomas R Porter, "Safety and Efficacy of Commercially Available Ultrasound Contrast Agents for Rest and Stress Echocardiography," *JAC*, vol. 53, no. 1, pp. 32–38, 2009, doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.066.
- [94] J. M. Tsutsui, A. Elhendy, F. Xie, E. L. O. Leary, A. C. Mcgrain, and T. R. Porter, "Safety of Dobutamine Stress Real-Time Myocardial Contrast Echocardiography," vol. 45, no. 8, 2005, doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.024.
- [95] O. A. Khawaja, K. A. Shaikh, and M. H. Al-mallah, "Meta-Analysis of Adverse Cardiovascular Events Associated With Echocardiographic Contrast Agents," *AJC*, vol. 106, no. 5, pp. 742–747, 2010, doi: 10.1016/j.amjcard.2010.04.034.
- [96] O. Wever-pinzon *et al.*, "Safety of echocardiographic contrast in hospitalized patients with pulmonary hypertension : a multi-center study †," no. October 2007, pp. 857–862, 2012, doi: 10.1093/ehjci/jes057.
- [97] A. Kalra, G. R. Shroff, D. E. Ms, D. T. Gilbertson, and C. A. Herzog, "Per fl utren-Based Echocardiographic Contrast in Patients With Right-to-Left Intracardiac Shunts LV Noncompaction in Ebstein ' s Anomaly in Infants and Outcomes," *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 7, no. 2, pp. 206–207, 2014, doi: 10.1016/j.jcmg.2013.11.003.
- [98] C. J. McMahan *et al.*, "Safety and Efficacy of Intravenous Contrast Imaging in Pediatric Echocardiography," pp. 413–417, 2005, doi: 10.1007/s00246-004-0795-1.
- [99] S. Kutty *et al.*, "Safety and Efficacy of Cardiac Ultrasound Contrast in Children and Adolescents for Resting and Stress Echocardiography," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, no. 1, pp. 1–8, 2014, doi: 10.1016/j.echo.2016.02.019.
- [100] S. A. Hayat, G. Dwivedi, A. Jacobsen, T. K. Lim, C. Kinsey, and R. Senior, "Effects of left bundle-branch block on cardiac structure, function, perfusion, and perfusion reserve: Implications for myocardial contrast echocardiography versus radionuclide perfusion imaging for the detection of coronary artery disease," *Circulation*, vol. 117, no. 14, pp. 1832–1841, 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726711.
- [101] J. J. Wyrick, S. Kalvaitis, K. J. McConnell, D. Rinkevich, S. Kaul, and K. Wei, "Cost-Efficiency of Myocardial Contrast Echocardiography in Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain of Suspected Cardiac Origin and a Nondiagnostic Electrocardiogram," 2008, doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.008.