

Kardiologie

<https://doi.org/10.1007/s12181-024-00681-0>

Angenommen: 6. Februar 2024

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2024



Geschichte der Kontrastechokardiographie

Andreas Helfen¹ · Harald Becher²¹ St. Marien Hospital Lünen, Medizinische Klinik I, KLV St. Paulus GmbH, Lünen, Deutschland² Mazankowski Alberta Heart Institute, ABACUS, OA8.32, University of Alberta Hospital, Edmonton, Kanada

Zusammenfassung

Die Entwicklung der Kontrastechokardiographie erstreckt sich über mehr als 50 Jahre. Die Besonderheit der Ultraschallkontrastmittel besteht darin, dass nennenswerte Kontrasteffekte nur dann zu erzielen sind, wenn Mikrogasbläschen in der Injektionslösung vorhanden sind. Dazu mussten Kontrastmittel und spezifische echokardiographische Techniken entwickelt werden. Meilensteine waren die Zulassung von stabilen, i.v. applizierbaren Kontrastmitteln und die Verfügbarkeit von Harmonic Imaging und kontrastspezifischen Ultraschallmethoden auf den Echokardiographiegeräten. Die experimentelle und klinische Forschung wurde von deutschen Wissenschaftlern und Klinikern entscheidend mitgeprägt und hat zur weltweiten Etablierung der Kontrastechokardiographie in der klinischen Diagnostik beigetragen. Wesentliche Studien und die beteiligten Wissenschaftler und Kliniker werden vorgestellt. Die Translation der Studienergebnisse in die klinische Praxis findet sich in den Anweisungen zur Kontrastechokardiographie im Manual zur Indikation und Durchführung spezieller echokardiographischer Anwendungen von 2021 der AG Kardiovaskulärer Ultraschall der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK).

Schlüsselwörter

Ultraschall · Kontrastmittel · Diagnostische Bildgebung · Kardiale Bildgebungsverfahren · Farb-Doppler-Echokardiographie

Entwicklung der Kontrastechokardiographie

Die Echokardiografie mit Ultraschallkontrastmitteln hat sich als unverzichtbare Methode in der klinischen Praxis etabliert. Im Jahr 2024 sind in Deutschland 3 Substanzen zugelassen, die bei i.v.-Injektion eine verbesserte Diagnostik von Erkrankungen des linken Herzens erlauben. Die letzten europäischen und US-amerikanischen Guidelines wurden 2017 bzw 2018 publiziert [1, 2]. Das *Manual zur Indikation und Durchführung spezieller echokardiographischer Anwendungen* von 2021 der AG Kardiovaskulärer Ultraschall der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) enthält Anweisungen zur Kontrastechokardiographie in deutscher Sprache [3]. In der 2. aktualisierten Auflage des Curriculums Kardiologie ist

die Kontrastechokardiographie als fester Bestandteil in der Ausbildung zur/m Kardiologin/en aufgeführt [4].

Im Vergleich mit „speckle tracking“ oder der 3-D-Echokardiographie waren bei der Entwicklung der Kontrastechokardiographie eine Vielzahl von kontrollierten Studien sowie aufwendige Prüfverfahren bei den Zulassungsbehörden erforderlich. Die Evidenz der derzeitigen klinischen Anwendungen ist daher besser als für viele andere echokardiographische Verfahren. Der Fortschritt der Kontrastechokardiographie in den zurückliegenden 40 Jahren zeigt die Dynamik der Ultraschalltechnologie. Deutsche Wissenschaftler und Kliniker haben die Entwicklung der Kontrastechokardiographie und die Etablierung entscheidend geprägt. Dadurch ergeben sich auch für die jüngeren Kollegen gute Möglichkeiten, nicht nur die neuesten Techniken zu erler-

Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autorinnen und Autoren gewählten Genderform. Bei der Verwendung des generischen Maskulinums als geschlechtsneutrale Form sind alle Geschlechter impliziert.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

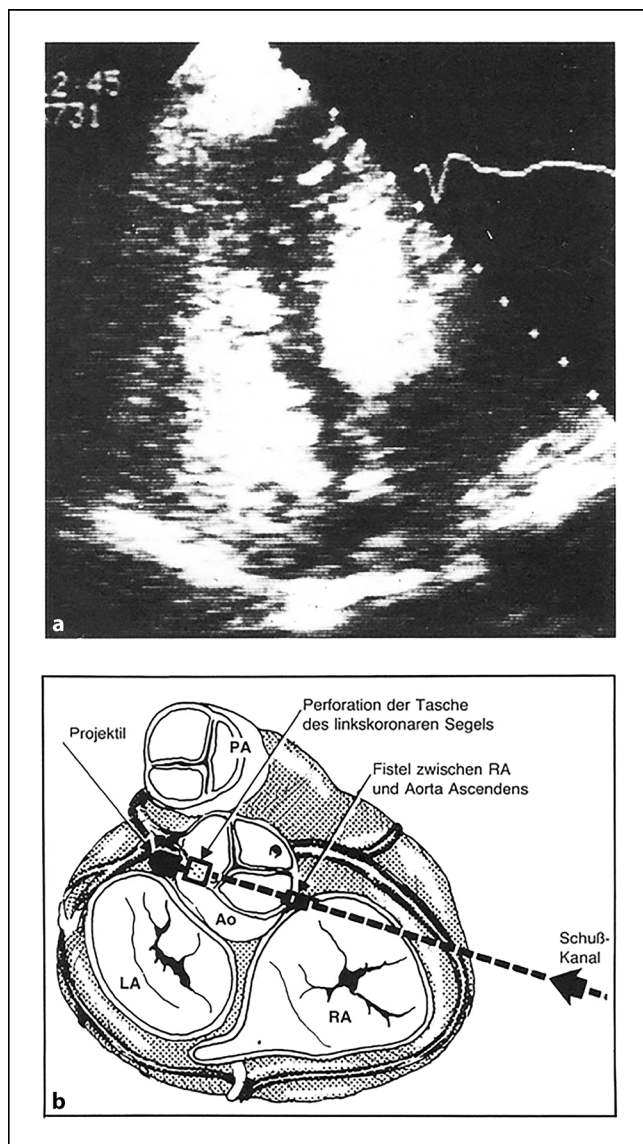


Abb. 1 ◀ a 4-Kammer-Blick vor Injektion des Kontrastmittels in die Aortenwurzel (Ao), nach Injektion intensive Kontrastierung des rechten Vorhofs (RA) und rechten Ventrikels. b Rekonstruktion des Schusskanals, LA linker Vorhof, PA Pulmonalarterie. (Aus [8]; mit freundlicher Genehmigung von © 1984 Richard Pflaum Verlag GmbH & Co. KG. All Rights Reserved)

diologen Harald Becher, Burkhard Langenstein, Peter Hanrath und der Herzchirurg Hans-Joachim Krebber einen Fallbericht, in dem die Kontrastechokardiographie zur Diagnose einer traumatischen Fistel zwischen der Aortenwurzel und dem rechten Vorhof angewandt wurde. Der Patient war auf der Flucht über die innerdeutsche Grenze von mehreren Projektilen einer Selbstschussanlage getroffen worden. Bei der klinischen Untersuchung fiel ein kontinuierliches Herzgeräusch auf. Die Injektion von 10 ml agitierter Kochsalzlösung und 2 ml CO₂ führte zu einer deutlich besseren Kontrastierung der rechten Herzhöhlen als die Aortographie mittels jodiertem Röntgenkontrastmittel (▣ Abb. 1).

Im Jahr 1985 wurde von Raimund Erbel et al. über die Ergebnisse von Untersuchungen mit linksventrikulären (LV-)Injektionen von agitierter Gelifundo®-Lösung berichtet [9]. Dies erschien als eine alternative Methode zur Ventrikulographie bei Patienten mit Röntgenkontrastmittelallergie, aber auch zur Verbesserung der Genauigkeit der Messungen von LV-Volumina bzw der Ejektionsfraktion geeignet.

Besonderes Interesse galt der Untersuchung der myokardialen Perfusion, da in dieser Zeit auch neue Behandlungsmethoden (intrakoronare Lyse, perkutane transluminale Koronarangioplastie [PTCA]) bei akutem Myokardinfarkt aufkamen. Mittels intrakoronarer Injektion von Ultraschallkontrastmitteln ließen sich Infarktgröße und „area of risk“ bestimmen [10]. In Deutschland wurde die myokardiale Kontrastechokardiographie zunächst von Michael Schartl in Berlin und dann von Klaus Berwing an der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim untersucht [11, 12]. Dort wurde auch ein Ultraschallkontrastmittel entwickelt und patentiert. Es bestand aus einer Mischung von zugelassenen Injektionslösungen, die Gelatine, Fettemulsionen und Eisen enthielten und über einen 3-Wege-Hahn agitiert wurden. Die Arbeitsgruppe in der Kerckhoff-Klinik führte umfangreiche experimentelle Untersuchungen und Tierversuche durch, um das Potenzial der myokardialen Kontrastechokardiographie auch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zu erforschen. Weitere klinische Prüfungen wurden allerdings nicht mehr durchgeführt, da von pharmazeutischen Unternehmen für die klinische Anwen-

nen, sondern auch in der Forschung die weitere Entwicklung der Kontrastechokardiographie mitzugestalten.

Invasive Untersuchungsmethoden

Am Anfang war die Kontrastechokardiographie sehr invasiv. Von dem amerikanischen Radiologen Raymond Gramiak wurde 1967 eine Untersuchung durchgeführt, die als die erste Studie zur Kontrastechokardiographie gilt [5]. Ziel der Untersuchung war die Validierung von Strukturen, die mit der noch in Entwicklung befindlichen M-Mode-Echokardiographie registriert wurden. Raymond Gramiak injizierte einem Patienten mit einer Aortenklappeninsuffizienz Indozyaningrün über

einen Pigtail-Katheter in die Aortenwurzel und konnte damit die anteriore und posteriore Aortenwand eindeutig identifizieren. Auch eine Kontrastierung des linken Ventrikels wurde beschrieben. Der Kontrasteffekt konnte auf Mikrogasbläschen zurückgeführt werden, die bei der Injektion von Flüssigkeiten auftreten [6, 7]. Wegen der geringen Stabilität der Mikrobäschen konnten erste Untersuchungen am linken Ventrikel nur mittels direkter Injektion der Kontrastmittel in die Herzhöhlen und Gefäße durchgeführt werden.

Schon früh wurde auch in Deutschland das Potenzial von Ultraschallkontrastmitteln erkannt und bei der Linksherzkatheteruntersuchung eingesetzt. Im Jahr 1983 veröffentlichten die Hamburger Kar-

dung zugelassene Präparate eingeführt wurden. In München wurde von der Arbeitsgruppe um Harald Mudra und Volker Klaus zur Stabilisierung der Kontrastmittel die „Sonifikation“ eingesetzt [13–16]. Dabei wurden die Mikrobläschen nicht mittels Schüttelns („agitieren“), sondern mittels Ultraschall unter Ausnutzung des Kavitationseffekts erzeugt.

„Agitierte“ Kochsalzlösung

„Agitierte“ Kochsalzlösung war das erste Kontrastmittel für die i.v.-Anwendung. Die Eignung von i.v. applizierter agitierte Kochsalzlösung zur Diagnostik von Shunts wurde 1975 in einer größeren Studie an der Mayo Clinic, Rochester/MN, USA, gezeigt [17]. Diese Technik wird heute noch in den meisten Echokardiographielaboren praktiziert. Die Kontrastechokardiographie zur Shunt Diagnostik ist trotz der Konkurrenz durch Doppler-Echokardiographie auch heute noch unverzichtbar, da die Kontrastechokardiographie viel sensitiver kleinere Shunts, z. B. durch ein Foramen ovale, nachweisen kann, als die Farb-Doppler-Echokardiographie. In den 1990er-Jahren haben Dirk Hausmann et al. in Hannover erste Studien zum Einsatz der agitierten Kochsalzlösung bei der transösophagealen Echokardiographie (TEE) publiziert [18, 19].

Andere Applikationen, wie z. B. der Nachweis einer Trikuspidalinsuffizienz, erübrigten sich mit der Einführung der Doppler-Echokardiographie [20]. Eine Verstärkung von Doppler-Signalen einer Trikuspidalinsuffizienz zur Bestimmung des rechtsventrikulären (RV-)Drucks wird aber auch heute noch gelegentlich angewandt [21].

Kommerziell hergestellte Ultraschallkontrastmittel

In den 1990er-Jahren wurden erste kommerziell hergestellte Ultraschallkontrastmittel verfügbar. So wurde 1991 in Deutschland/Europa als erstes Kontrastmittel Echovist® (Fa. Schering, Berlin) zugelassen. Es bestand aus einer Suspension von speziell geformten Galaktosemikropartikeln in Wasser. Durch Schütteln wurden Mikroluftbläschen an die Mikropartikel gebunden. Nach i.v.-Injektion

konnte ein guter Kontrasteffekt in den rechten Herzhöhlen erzielt werden. Die Bläschen wurden in den Lungenkapillaren zerstört, sodass nur bei Patienten mit intrakardialen oder pulmonalen Shunts Kontrastmittel im linken Herzen nachweisbar war. Der Kontrasteffekt der Galktosemikropartikel war stärker und besser reproduzierbar als bei agitierte NaCl-Lösung. Dies zeigten Studien von Eberhard Grube und Harald Becher in Bonn sowie von Helene von Bibra in München [22–24]. Allerdings konnten sich Galktosemikropartikel nicht in der klinischen Praxis etablieren. In vielen Labors wurde stattdessen agitierte 5,5%ige Gelatinelösung (z.B. Gelifundol®) verwendet. Später zeigte sich, dass die Beimischung von Blut zur agitierten Kochsalzlösung eine ausgezeichnete und verlängerte Kontrastierung des rechten Herzens erlaubte und dass auf Gelatinelösungen mit dem Risiko einer allergischen Reaktion verzichtet werden konnte.

Als erstes kommerziell verfügbares Linksherzkontrastmittel wurde 1994 luftgefüllte Albumin-Mikrosphären (Albunex®) in den USA zugelassen [25], allerdings nicht in Deutschland eingeführt. Eine führende Rolle in der Entwicklung weiterer Linksherzkontrastmittel spielte Reinhard Schlieff von der deutschen Fa. Schering, die 1995 das Kontrastmittel Levovist® (Galaktose, Palmitinsäure) einführte. Levovist® enthielt ähnlich wie Echovist® an Galaktosemikropartikeln stabilisierte Mikroluftbläschen, die aber durch eine weitentwickelte Stabilisierung auch die Lungenstrombahn passieren konnten und zu einer Kontrastierung der linken Herzhöhlen führten [26, 27]. Stephan Beckmann aus Berlin berichtete über eine verbesserte linksventrikuläre Endokarderkennung in der Stressechokardiographie [28]. Allerdings war der Kontrasteffekt auch mit dem inzwischen verfügbaren Harmonic Imaging bei vielen Patienten oft noch unzureichend, um eine für klinische Zwecke relevante Verbesserung der Endokardabgrenzung zu erreichen.

Für eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses von Doppler-Signalen reichte die Konzentration der Mikrobläschen im linken Herzen bzw. in arteriellen Gefäßen jedoch aus. In der Kardiologie wurden daher zuerst Unter-

suchungen zur Verbesserung von Farb- und Spektral-Doppler-Registrierungen bei Mitralklappeninsuffizienz und Aortenstenose durchgeführt. Dazu wurden von Helene von Bibra, Wolfgang Lepper und Christian Firschke mehrere Arbeiten publiziert [29–32]. Die Verbesserung der Doppler-Signale von Klappeninsuffizienzen/-stenosen durch Kontrastmittel ist auch heute noch in Einzelfällen gerechtfertigt. Mehr Bedeutung hat heute die Verstärkung von Doppler-Signalen in der Koronarsonographie. Dazu wurden frühzeitig von Heinz Lambert et al. an der Deutschen Klinik für Diagnostik (DKD) in Wiesbaden und von Thomas Bartel Studien und dann auch Ausbildungskurse durchgeführt [33, 34]. Andreas Helfen hat diese Technik dann später mit der Myokard-Kontrastechokardiographie kombiniert und als „multiparametrische Stressechokardiographie“ etabliert [35].

Der Durchbruch für die Kontrastechokardiographie kam mit Beginn des neuen Jahrtausends. So wurde 2001 Schwefelhexafluorid-Gas enthaltende Phospholipid-Mikrosphären (SonoVue®) in Europa zugelassen, später auch noch Perflutren-Gas enthaltende Lipid-Mikrosphären (Definity®/Luminity®) und Perflutren-Gas enthaltende Albumin-Mikrosphären (Optison®) [36–38]. Diese zweite Generation von Linksherzkontrastmitteln bestand aus einem in Plasma schwer löslichen Gas und einer stabileren Hülle als die luftgefüllten Albumin-Mikrosphären. Mit den zur gleichen Zeit entwickelten neuen kontrastspezifischen Imaging-Methoden wurde dann erstmals eine breitere Anwendung der Linksherzkontrastmittel in der klinischen Praxis erreicht.

Neue Ultraschalltechnologien

Harmonic Imaging

Um die Signale der Kontrastmittel im Herzen zu verstärken, wurde zunächst das Harmonic Imaging entwickelt. Allerdings vergingen noch Jahre bevor die Linksherzkontrastmittel bei einer größeren Zahl von Patienten eingesetzt werden konnten. Es zeigte sich nämlich, dass Harmonic Imaging auch ohne Kontrastmittel zu einer deutlichen Verbesserung der Bildqualität führte. Dazu wurde von der Arbeitsgrup-

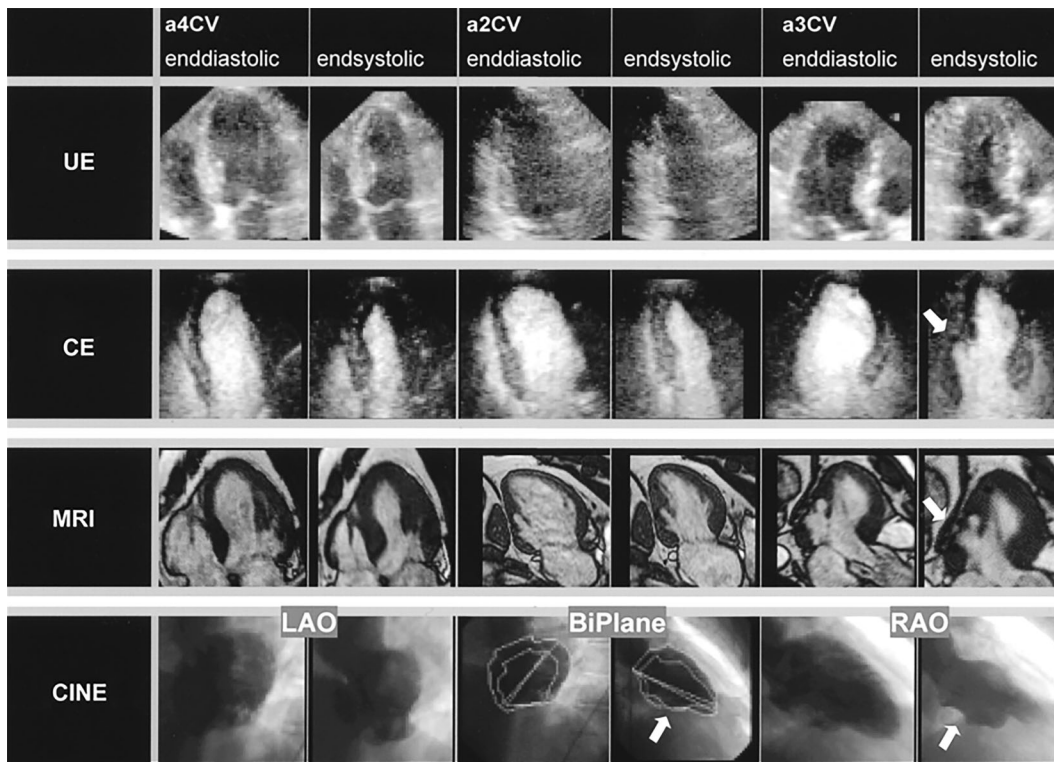


Abb. 2 ▲ 2-D-Echokardiographie mit und ohne Kontrastmittel – Vergleich mit der Kardio-Magnetresonanztomographie (MRT). Enddiastolische und endsystolische Registrierungen in den 3 apikalen Schnittebenen. Nach Injektion des Kontrastmittels ist das LV-Kavum sehr gut abgrenzbar – ähnlich wie bei der MRT. *a2CV* apikaler 2-Kammer-Blick („apical two-chamber view“), *a3CV* apikaler 3-Kammer-Blick („apical three-chamber view“), *a4CV* apikaler 4-Kammer-Blick („apical four-chamber view“), *BiPlane* biplanar, *CE* kontrastverstärkte Echokardiographie („contrast enhanced echocardiography“), *Cine* Cineventrikulographie, *LAO* „left anterior oblique projection“, *LV* linker Ventrikel, *MRI* Kardio-MRT, *RAO* „right anterior oblique projection“, *UE* unverstärkte Echokardiographie, ohne Kontrastmittel („unenanced echocardiography“). (Aus [48]; mit freundl. Genehmigung von © 2006 the American College of Cardiology Foundation Published by Elsevier Inc. All Rights Reserved)

pe aus Bonn (Harald Becher, Klaus Tiemann [39]) eine der ersten Arbeiten publiziert. Harmonic Imaging ohne Kontrastmittel (Tissue Harmonic Imaging) wurde in den folgenden Jahren zum Standard in der klinischen 2-D-Echokardiographie.

Prof. Raimund Erbel bemerkte damals zu Harald Becher: „Der technologische Fortschritt der Echogeräte ist der stärkste Konkurrent der Kontrastechokardiographie“¹.

Die Innovationen in der Ultraschalltechnik haben in der Tat die Anwendungsgebiete für Kontrastmittel verschoben. Allerdings ist die Bildverbesserung durch Harmonic Imaging in vielen Fällen noch nicht ausreichend. Hinzu kamen in den folgenden Jahren eine Reihe von technischen Entwicklungen, die lediglich mit Kontrastmitteln nutzbar wurden: Mit dem

Harmonic Power Doppler Imaging konnte für die Dauer eines Bildes pro Herzzyklus eine gute Kontrastierung des Myokards erzielt werden. Dies ermöglichte erstmals die Untersuchung der Myokardperfusion in der klinischen Anwendung. Mehrere experimentelle und klinische Studien wurden auch in Deutschland durchgeführt: Eine der ersten Arbeiten zum Potenzial des Harmonic-Power-Dopplers kam aus Bonn von Harald Becher [40]. Dort führten Klaus Tiemann und Jörg Köster auch experimentelle Untersuchungen mit der in den USA entwickelten Flash-Replenishment-Technik durch [41]. In Leipzig wurde die Harmonic-Power-Doppler-Methode von Andreas Hagendorff in mehreren klinischen Untersuchungen zur Diagnostik der Myokardperfusion angewandt [42–45]. Allerdings wurde die Technik mit dem Harmonic-Power-Doppler bald wieder verlassen, da das Kontrastmittel schnell aufgelöst wurde und keine kontinuierliche Registrie-

rung möglich war. Dies gelang erst nach Einführung der kontrastspezifischen Imaging-Methoden, die heute in den meisten Echokardiographiegeräten verfügbar sind und den aktuellen Standard der Kontrastbildgebung darstellen.

Kontrastspezifische Ultraschallmethoden

Kontrastspezifische Ultraschallmethoden erlaubten die Translation der Kontrastechokardiographie in die klinische Praxis. Die kontrastspezifischen Imaging-Methoden sind eine Weiterentwicklung des Harmonic Imaging. Durch Änderung der gesendeten Pulse und mit dem speziellen Processing der empfangenen Ultraschallimpulse wurde im Vergleich zum Harmonic Imaging eine bessere Detektion von Mikrobubbles und eine bessere Unterdrückung von Gewebesignalen erreicht (Phaseninversion, Powermodulation). Au-

¹ Becher H. Persönliche Mitteilung.

ßerdem werden bei den kontrastspezifischen Imaging-Methoden sehr viel geringere Schallenergien benötigt als bei der konventionellen Echokardiographie oder beim Harmonic Imaging, wodurch die Mikrobubbles weniger schnell aufgelöst werden und sie daher bei i.v.-Injektion länger im arteriellen System nachweisbar sind. Damit konnten erstmals in größerem Umfang klinische Studien durchgeführt werden, um den Stellenwert der Kontrastechokardiographie in der klinischen Praxis zu untersuchen. Erste Untersuchungen zum Pulsinversionsverfahren wurden von Klaus Tiemann und der Bonner Arbeitsgruppe publiziert [46, 47].

Europäische Multizenterstudien unter deutscher Führung leisteten einen großen Anteil an der Evidenz für die heute gültigen Guidelines. In mehreren Publikationen von Rainer Hoffmann unter Mitarbeit von Stefan von Bardeleben (Mainz) und Stefanie Kuntz-Hehner und Harald Becher (Bonn), Christian Firschke (München), Nidal Al-Saadi und Arian Borges (Berlin) konnte im Vergleich zur Kardio-Magnetresonanztomographie (MRT) gezeigt werden, dass die Kontrastechokardiographie gegenüber der herkömmlichen Echokardiographie die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Messung von LV-Volumina und der Ejektionsfraktion (EF) verbessert (■ Abb. 2; [48–52]). Dies wurde sowohl für 2-D- als auch 3-D-Registrierungen gezeigt. Trotz des inzwischen weit verbreiteten Tissue Harmonic Imaging gibt es immer noch einen großen Bedarf, die Bildqualität der 2-D-echokardiographischen Registrierungen zu verbessern.

Mehr ältere Patienten und mehr Patienten mit ungünstigem Habitus werden zur Echokardiographie überwiesen. Dies limitiert insbesondere die Stressechokardiographie. Die OPTIMIZE-Studie in den Vereinigten Staaten zeigte 2008, dass durch die nach Kontrastmittelapplikation verbesserte Wandbewegungsanalyse die Sensitivität und Reproduzierbarkeit der Stressechokardiographie im Vergleich zur Koronarangiographie verbessert wird [53]. Heute wissen wir, dass eine nichtinvasive funktionelle Ischämiediagnostik mit einer invasiven Bestimmung der koronaren Flussreserve validiert werden kann. Dies wurde erstmals von Philip Jung in München systematisch untersucht [54]. Es wurde ge-

zeigt, dass die Sensitivität und Spezifität der pharmakologischen Stressechokardiographie für die intermediäre Koronarstenose durch den Einsatz der Kontrastechokardiographie wesentlich verbessert werden kann.

Die Möglichkeit, zusätzlich zur Wandbewegung auch die Myokardperfusion zu beurteilen, inspirierte mehrere Kliniker und Hersteller von Ultraschallkontrastmitteln zu Studien mit der Stressechokardiographie im Vergleich zur Myokardszintigraphie und zur Koronarangiographie. Christian Firschke zeigte in experimentellen Untersuchungen, wie der Schweregrad von Koronarstenosen beurteilt werden kann [55]. In einer frühen internationalen Multizenterstudie, unter Beteiligung von Frank Flachskampf (Erlangen), in der Myokardperfusion und Wandbewegung in der Stressechokardiographie verglichen wurden, zeigten sich keine Vorteile der Myokard-Kontrastechokardiographie [56]. Das in der Studie verwendete Kontrastmittel war aufgrund der schwer auflösbaren Mikrobubbles für die praktische Echokardiographie den neueren Kontrastmitteln unterlegen und wurde auch nicht zur klinischen Anwendung in der Kardiologie zugelassen. In 2 randomisierten Multizenterstudien zeigte sich die Myokard-Kontrastechokardiographie mit Dipyridamolstress im Vergleich zur Dipyridamol-Myokardszintigraphie gleichwertig bezüglich des Nachweises signifikanter Koronarstenosen [57, 58]. Stefan von Bardeleben, Klaus Tiemann und Harald Becher waren an diesen Studien beteiligt. Dipyridamol ist in Deutschland nicht verfügbar. Als Vasodilatator können Adenosin und neuerdings Regadenoson verwendet werden. Die Eignung anderer Stressmethoden (z.B. Adenosin, Dobutamin), wurde in mehreren Single-Centre-Studien gezeigt, die u.a. auch in Deutschland bzw. unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurden (■ Abb. 3). Hierzu gibt es Publikationen von Helene von Bibra (München), Wolfgang Lepper (Aachen), Grigorios Korosoglou (Heidelberg) und Gerald Wasmeier (Erlangen) [59–63]. Damit haben deutsche Forschergruppen wesentlich zu den internationalen Richtlinien beigetragen, die die Myokard-Kontrastechokardiographie bei unterschiedlichen Stressmethoden empfehlen.

Ultraschallkontrastmittel werden auch bei der Diagnostik von myokardialen Erkrankungen sowie Thromben und Tumoren benötigt. Von der Recke (Bonn) und Philip Jung (München) konnten dies auch bei TEE-Untersuchungen des linken Vorhofohrs zeigen [64, 65]. Dies demonstriert noch einmal, dass der Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln selbst bei Verwendung einer Ultraschallmethode mit hoher Bildqualität sinnvoll ist.

Translation in die klinische Praxis

Als wesentliche klinische Indikation hat sich die kontrastverstärkte Echokardiographie zur Beurteilung der regionalen Myokardfunktion in Ruhe und im Rahmen der Stressechokardiographie etabliert, wenn 2 oder mehr Wandsegmente in der Standardechokardiographie nicht ausreichend beurteilt werden können (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A, zitiert nach Echomanual 2021 [3], dort zitiert nach (■ Abb. 4; [1])), sowie zur Darstellung von Ventrikeltromben, wenn die Standardechokardiographie ohne Kontrastverstärkung keine sichere Diagnose zulässt.

Die Kontrastechokardiographie kann an den meisten Weiterbildungskliniken für die Kardiologie erlernt werden. Alle aktuellen Lehrbücher der Echokardiographie enthalten Kapitel über die Kontrastechokardiographie. Seit 2018 gibt es ein Kursbuch von Andreas Helfen/Harald Becher für Sonographierende und Ärzte zur Anwendung der Kontrastechokardiographie in der klinischen Routine. Es liegt auch als englische Ausgabe vor und stellt weltweit das erste Kompendium für die echokardiographische Praxis dar [66, 67]. Die DGK und die beiden großen Echokardiographiekongresse in Köln und Leipzig unter Leitung von Fehske, Voigt, Baldus sowie Hagendorff haben die Entwicklung der Kontrastechokardiographie in Deutschland sehr unterstützt: Regelmäßig wurden Vorträge zu neuen Entwicklungen bzw. Updates ins Programm genommen und zusätzlich Workshops zur Praxis der Kontrastechokardiographie angeboten.

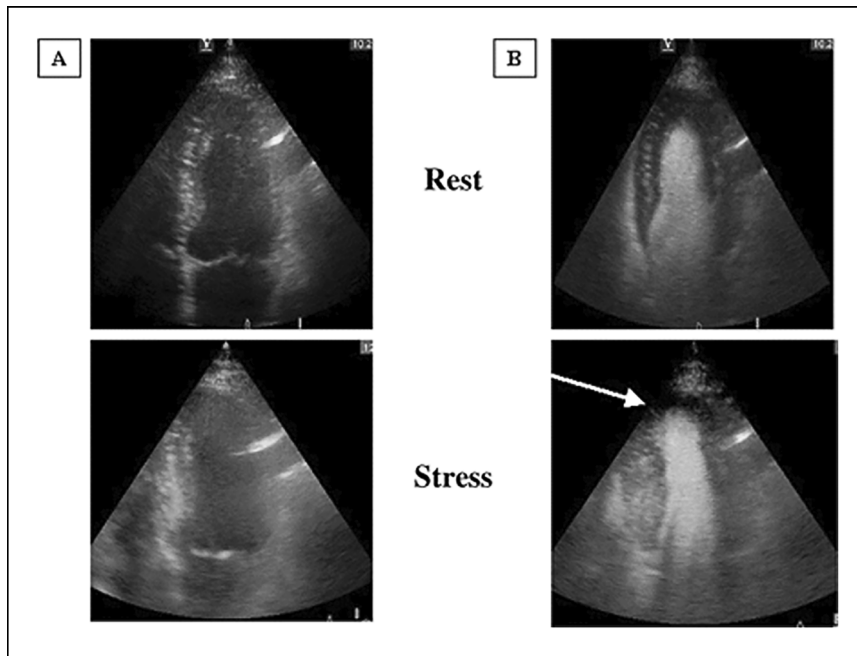


Abb. 3 ▲ Dobutamin-Stressechokardiographie (DSE), systolische Standbilder in Ruhe (*oben*) und während Dobutaminstress (*unten*): Registrierungen ohne Kontrastmittel als normal befunden. In den Registrierungen mit Kontrastmittel apikale ischämisch bedingte Wandbewegungsstörung im LAD-Stromgebiet (*Pfeil*), erkennbar an einer runden Kontur des LV-Apex. LAD Ramus interventricularis anterior, LV linker Ventrikel. (Aus [54]; mit freundl. Genehmigung von © ESC2008. All Rights Reserved)

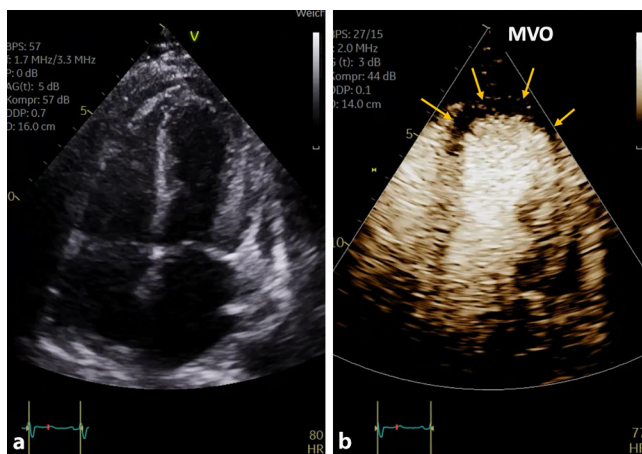


Abb. 4 ▲ **a** 4-Kammer-Blick bei einem Patienten nach Vorderwandinfarkt und erfolgreicher Rekanalisation eines LAD-Verschlusses (TIMI III, „thrombolysis in myocardial infarction score“), aber mit persistierendem Verschluss der Mikrozirkulation („no reflow“). **b** Nach i.v.-Injektion des Kontrastmittels intensive Kontrastierung des LV-Kavums und des nichtinfarzierten Myokards in den basalen und mittleren LV-Segmenten, dagegen fehlende Kontrastierung in den apikalen Segmenten (*gelbe Pfeile*). LAD Ramus interventricularis anterior, LV linker Ventrikel, MVO mikrovaskuläre Obstruktion. (Mit freundl. Genehmigung von © 2024 Andreas Helfen. All Rights Reserved)

Ausblick: therapeutische Echokardiographie

Die Zukunft könnte den Schritt von der diagnostischen zur therapeutischen Echokardiographie bringen. Mit den Mikrobläschen stehen wir an der Schwelle zu neuen Applikationen in der Echokardiographie.

An die Hülle der zugelassenen Mikrobläschen der Ultraschallkontrastmittel können eine Vielzahl von Substanzen wie z. B. Antikörper angeheftet werden. Mittels der Antikörper können die Bläschen an spezifische Proteine auf der Zelloberfläche gebunden werden und nach Abbau bzw. Zerstörung der im Blut zirkulierenden unge-

bundenen Mikrobläschen nachgewiesen werden. Dadurch ergeben sich Möglichkeiten für das molekulare Imaging in der Echokardiographie [68]. Mittels Mikrobläschen mit Anti-Selektin-Antikörpern ließen sich im Tierexperiment z. B. Myokardareale nachweisen, in denen sich eine Ischämie bereits wieder zurückgebildet hat („ischemic memory“), [69]. Molekulares Imaging hat auch ein Potenzial bei der Diagnostik von Entzündungsprozessen, z. B. Myokarditis und Transplantatabstoßung. Vor einer Einführung des „molecular imaging“ in die klinische Echokardiographie sind allerdings noch umfangreiche klinische Studien mit modifizierten Ultraschallkontrastmitteln erforderlich.

Therapeutische Anwendungen der Echokardiographie mit Kontrastmitteln, z. B. zur Thrombolyse, werden schon in klinischen Studien evaluiert. In experimentellen Untersuchungen haben Simon Schäfer und Frank Flachskampf (Erlangen) 2005 die Ultraschallparameter untersucht, die für Thrombolyse ohne Kontrastmittel relevant sind [70]. Die Sonolyse mit zugelassenen Echogeräten wurde aber erst in Kombination mit Kontrastmitteln möglich. Erste klinische Studien bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (Sonothrombolyse) nutzen die Schwingungen/Kavitationen der Mikrobläschen im Ultraschallfeld, um intrakoronare und mikrovaskuläre Thromben aufzulösen [71, 72]. In den Mikrogefäßen kommt es dabei auch zur Freisetzung vasodilatierender Substanzen, wodurch sich die Perfusion verbessern lässt [73]. Durch die Interaktion der Mikrobläschen mit der Gefäßwand ist auch lokal eine höhere Permeabilität für Pharmaka oder genetisches Material möglich. Um dies therapeutisch zu nutzen, werden wahrscheinlich modifizierte Ultraschallgeräte benötigt.

Korrespondenzadresse

Dr. Andreas Helfen
St. Marien Hospital Lünen, Medizinische Klinik I, KLV St. Paulus GmbH
Altstadtstr. 23, 44534 Lünen, Deutschland
a.helfen@t-online.de

Prof. Dr. Harald Becher
Mazankowski Alberta Heart Institute, ABACUS, 0A8.32, University of Alberta Hospital
8440-112 Street, T6G 2B7 Edmonton, Kanada
harald@ualberta.ca

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Die Autoren weisen auf folgende Beziehungen hin. A. Helfen hat Honorare für Vorträge von Bracco Imaging Deutschland erhalten. H. Becher hat Honorare für die Beratung von Lantheus Imaging, Bracco Imaging, Schering, Philips erhalten, sowie Forschungsgelder von Schering, Bracco Imaging und Lantheus Imaging, sowie Honorare für workshops gesponsert von Philips, Toshiba, Schering, Bracco Imaging, Lantheus Imaging.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P, Edwardsen T, Lancellotti P (2017) Clinical Practice of Contrast Echocardiography: Recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18(11):1205–1205
- Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, Choy J, Gaibazzi N, Gillam LD, Janardhanan R, Kutty S, Leong-Poi H, Lindner JR, Main ML, Mathias W Jr., Park MM, Senior R, Villanueva F (2018) Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr* 31(3):241–274
- Hagendorff A, Helfen A, Flachskampf FA, Ewen S, Kruck S, La Rosée K, Knierim J, Voigt JU, Kreidel F, Fehske W, Brandt R, Zahn R, Knebel F (2021) Manual zur Indikation und Durchführung spezieller echokardiographischer Anwendungen. *Kardiologie* 15:595–641
- Werdan K, Baldus St, Bauersachs J et al (2020) Curriculum Kardiologie, 2., aktualisierte Auflage. *Kardiologie* 14:505–536
- Gramiak R, Shah PM (1968) Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 3:356
- Kremkau FW, Gramiak R, Carstensen EL et al (1970) Ultrasonic detection of cavitation at catheter tips. *Am J Roentgenol* 110:177
- Meltzer RS, Tickner EG, Sahines TP, Popp RL (1980) The source of ultrasound contrast effect. *J Clin Ultrasound* 8:121
- Becher H, Langenstein B, Kriebler HJ, Hanrath P (1984) Kontrast-echokardiografischer Nachweis einer traumatisch bedingten Fistel zwischen Aortenwurzel und rechtem Vorhof. *Herz/Kreislauf* 1:38–40
- Schreiner G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer J (1985) Echoventrikulografie mittels Gelfundol, anstelle der Cineventrikulografie. In: Erberl R, Meyer J, Brennecke R (Hrsg) Fortschritte der Echokardiografie. Springer, Berlin, S 152–157
- Schartl M, Fritsch T, Friedmann W, Lange L (1984) Quantifizierung myokardialer Perfusionsdefekte mittels zweidimensionaler Kontrastechokardiografie. *Z Kardiol* 73:560–567
- Berwing K (1993) Myokardiale Kontrast-Echokardiografie. Schattauer, Stuttgart, New York
- Berwing K, Schlepfer M (1988) Echocardiographic imaging of the left ventricle by peripheral intravenous injection of echo contrast agent. *Am Heart J* 115(2):399–408
- Mudra H, Zwehl W, Klauss V, Haufe M, Theisen K (1991) Myokardiale Kontrastechokardiografie mit sonikiertem Iopromid vor und nach Koronarangioplastie. *Z Kardiol* 80:367–372
- Mudra H, Klauss V, Meissner O, Metz J, Zwehl W, Theisen K (1993) Reproducibility of myocardial contrast echocardiography in human studies. *Echocardiography* 10(3):255–263
- Mudra H, Zwehl W, Klauss V, Haufe M, Spes C, Theisen K (1991) Myocardial contrast echocardiography with sonicated iopromide (Ultravist 370) before and after coronary angioplasty. *Z Kardiol* 80(6):367–372
- Klauss V, Mudra H, Sbarouni E, Meissner O, Metz J, Theisen K (1995) Myocardial contrast echocardiography for assessment of papaverine vasodilator response in patients with angiographically normal coronary arteries and in patients after orthotopic heart transplantation. *Z Kardiol* 84(10):852–859
- Seward JB, Tajik AJ, Spangler JG et al (1975) Echocardiographic contrast studies: Initial experience. *Mayo Clin Proc* 50:163–192
- Hausmann D, Mügge A, Daniel WG (1995) Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 26(4):1030–1038
- Hausmann D, Mügge A, Becht I, Daniel WG (1992) Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 70(6):668–672
- Lambertz H, Schweizer P, Erbel R, Meyer J, Effert S (1982) Value of contrast echocardiography in the diagnosis of tricuspid insufficiency. *Z Kardiol* 71(11):771–778
- Himelman RB, Schiller N saline enhanced contrast echocardiography
- Grube E, Fritsch T (1986) Improved reproducibility of contrast echocardiography by SH U 454. Experimental studies using digital subtraction echocardiography. *Z Kardiol* 75(6):355–362
- Becher H, Schlieff R (1989) Improved sensitivity of color Doppler by SHU 454. *Am J Cardiol* 64:374–377
- Von Bibra H, Stempfle H, Poll A, Schlieff R, Emslander H (1991) Echo contrast agents improve flow display of color Doppler: in vitro studies. *Echocardiography* 8(5):533–540
- Feinstein SB, Cheirif J, Ten Cate JF, Silverman PR, Heidenreich PA, Dick C, Desir RM, Armstrong WF, Quinones MA, Shah PM (1990) Safety and efficacy of a new transpulmonary ultrasound contrast agent: initial multicenter clinical results. *J Am Coll Cardiol* 16(2):316–324
- Smith MD, Elion JL, McClure RR et al (1989) Left heart opacification with peripheral venous injection of a new saccharide echo contrast agent. *J Am Coll Cardiol* 13:1622–1628
- Schlieff R, Staks T, Mahler M et al (1990) Successful opacification of the left heart chambers on echocardiographic examination after intravenous injection of a new saccharide-based contrast agent. *Echocardiography* 7:61–64
- Beckmann S, Schartl M, Bocksch W, Paepfer H (1993) Stress echocardiography: evaluation of left ventricular function after administration of the transpulmonary echo contrast medium SHU 508 A. *Z Kardiol* 82(5):317–323
- Von Bibra H, Becher H, Firsche C, Schlieff R, Emslander HP, Schömig A (1993) Enhancement of mitral regurgitation and normal left atrial color Doppler flow signals with peripheral venous injection of a saccharide-based contrast agent. *J Am Coll Cardiol* 22(2):521–528
- Von Bibra H, Sutherland G, Becher H, Neudert J, Nihoyannopoulos P (1995) Clinical evaluation of left heart Doppler contrast enhancement by a saccharide-based transpulmonary contrast agent. The Levovist Cardiac Working Group. *J Am Coll Cardiol* 25(2):500–508
- Lepper W, Franke A, von Bibra H, Becher H, Holz K, Nábauer M, Vered Z, Hoffmann R, Flachskampf FA, Hanrath P (2001) Shu 508 A (Levovist)-enhanced Doppler echocardiography improves the assessment of valvular heart disease. *Echocardiography* 18(5):363–372
- Firsche C, Köberl B, von Bibra H, Horcher J, Schömig A (1997) Combined use of contrast-enhanced 2-dimensional and color Doppler echocardiography for improved left ventricular endocardial border delineation using Levovist, a new venous echocardiographic contrast agent. *Int J Card Imaging* 13(2):137–144
- Bartel, Müller S, Baumgart D, Mathew BT, Haude M, Erbel R (1999) Improved High-Frequency Transthoracic Flow Velocity Measurement in the Left Anterior Descending Coronary Artery After Intravenous Peripheral Injection of Levovist. *J Am Soc Echocardiogr* 12:252–256
- Lambertz H, Tries HP, Stein T, Lethen H (1999) Noninvasive assessment of coronary flow reserve with transthoracic signal-enhanced Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 12:186–195
- Helfen A (2019) Multiparametric stress echocardiography. In: Becher H, Helfen A (Hrsg) Contrast echocardiography—compendium for clinical practice. Springer/Nature, Switzerland, S263–308
- Senior R, Andersson O, Caidahl K, Cartens P, Herregods MC, Jenni R et al (2000) Enhanced left ventricular delineation with an intravenous injection of SonoVue, a new echocardiographic contrast agent: a European multicentre clinical trial. *Echocardiography* 17:705–711
- Cohen JL, Cheirif J, Segar DS et al (1998) Improved left ventricular endocardial border delineation and opacification with Optison (FS069), a new echocardiographic contrast agent. *J Am Coll Cardiol* 32:746–752
- Kitzman DW, Goldman ME, Gillam LD, Cohen JL, Aurigemma GP, Gottdiener JS (2000) Efficacy and safety of the novel ultrasound contrast agent perflutren (definity) in patients with suboptimal baseline left ventricular echocardiographic images. *Am J Cardiol* 86(6):669–674
- Becher H, Tiemann K, Schlosser T, Pohl C, Nanda NC, Averkiou MA, Powers J, Lüderitz B (1998) Improvement in Endocardial Border Delineation Using Tissue Harmonic Imaging. *Echocardiography* 15(5):511–518
- Becher H, Tiemann K, Schlieff R, Lüderitz B, Nanda NC (1997) Harmonic Power Doppler Contrast Echocardiography: Preliminary Clinical Results. *Echocardiography* 14(6 Pt 1):637
- Köster J, Schlosser T, Pohl C, Lentz C, Lohmaier S, Veltmann C, Kuntz-Hehner S, Omran H, Lüderitz B, Becher H, Tiemann K (2001) Blood flow assessment by ultrasound-induced destruction of echocontrast agents using harmonic power Doppler imaging: which parameters determine contrast replenishment curves? *Echocardiography* 18(1):1–8
- Hagendorff A, Gockritz A, Wunderlich A, Frigstad S, Pfeiffer D, Becher H (2002) Determinants of myocardial hypoperfusion analyzed for the interventricular septum using power Doppler harmonic imaging with contrast echocardiography in humans: A methodologic approach for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 15:404–415

43. Hagendorff A, Goeckritz A, Pfeiffer D, Becher H (2004) Myocardial contrast echocardiography demonstrates myocardial hypoperfusion in the LAD territory in patients with acute chest pain at rest—a prospective study using power Doppler harmonic imaging with intravenous bolus application. *Eur J Echocardiogr* 5(2):132–141
44. Hagendorff A, Pfeiffer D, Rother T, Becher H (2003) Myocardial contrast echocardiography for assessment of myocardial perfusion at rest in a patient with left main coronary artery stenosis. *Z Kardiol* 92(10):876–883
45. Hagendorff A, Goeckritz A, Neugebauer A, Rother T, Linke T, Pfeiffer D, Becher H (2003) Assessment of regional myocardial hypoperfusion with myocardial contrast echocardiography using intravenous bolus application in patients with acute chest pain: a double case report. *Eur J Echocardiogr* 4(4):320–326
46. Tiemann K, Lohmeier S, Kuntz S, Köster J, Pohl C, Burns PRT, Nanda NC, Lüderitz B, Becher H (1999) Real-Time Contrast Echo Assessment of Myocardial Perfusion at Low Emission Power: First Experimental and Clinical Results Using Power Pulse Inversion Imaging. *Echocardiography* 16(8):799–809
47. Tiemann K, Veltmann C, Ghanem A, Lohmaier S, Bruce M, Kuntz-Hehner S, Pohl C, Ehlgren A, Schlosser T, Omran H, Becher H (2001) The impact of emission power on the destruction of echo contrast agents and on the origin of tissue harmonic signals using power pulse-inversion imaging. *Ultrasound Med Biol* 27(11):1525–1533
48. Hoffmann R, von Bardeleben S, Kasprzak J, Borges A, ten Cate F, Firschke C, Lafitte S, Al-Saadi N, Kuntz-Hehner S, Engelhardt M, Vanoverschelde JL, Becher H (2006) Analysis of Regional Left Ventricular Function by Cineventriculography, Cardiac Magnetic Resonance Imaging, Unenhanced and Contrast Enhanced Echocardiography. A Multicenter Comparison of Methods. *J Am Coll Cardiol* 47(1):121–128
49. Hoffmann R, von Bardeleben S, Ten Cate F, Borges AC, Kasprzak J, Firschke C, Lafitte S, Al-Saadi N, Kuntz-Hehner S, Engelhardt M, Becher H, Vanoverschelde JL (2005) Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography. *Eur Heart J* 26(6):607–616
50. Hoffmann R, von Bardeleben S, Kasprzak J, Borges A, ten Cate F, Firschke C, Lafitte S, Al-Saadi N, Kuntz-Hehner S, Engelhardt M, Vanoverschelde JL, Becher H (2006) Analysis of regional left ventricular function. *Cardiol Rev* 23(8):26–28
51. Hoffmann R, von Bardeleben S, Barletta G, Pasques A, Kasprzak J, Greis C, Becher H (2014) Analysis of Regional Left Ventricular Function Using 2D and 3D Unenhanced and Contrast Enhanced Echocardiography in Comparison to Cineventriculography and Cardiac Magnetic Resonance. A Multicenter Comparison of Methods. *Am J Cardiol* 113(2):395–401
52. Hoffmann R, Barletta G, von Bardeleben S, Vanoverschelde JL, Kasprzak J, Greis C, Becher H (2014) Analysis of Left Ventricular Volumes and Function—A Multicenter Comparison of Cineventriculography, Cardiac Magnetic Resonance Imaging, Unenhanced and Contrast Enhanced 2D and 3D Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 27(3):292–301
53. Plana JC, Mikati IA, Dokainish H, Lakkis N, Abukhalil J, Davis R, Hetzell BC, Zoghbi WA (2008) 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* 1(2):145–152
54. Jung PH, Rieber J, Störk S, Hoyer C, Erhardt I, Nowotny A, Voelker W, Weidemann F, Ertl G, Klaus V, Angermann CE (2008) Effect of contrast application on interpretability and diagnostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with intermediate coronary lesions: comparison with myocardial fractional flow reserve. *Eur Heart J* 29(20):2536–2543
55. Firschke C, Lindner JR, Wei K, Goodman NC, Skyba DM, Kaul S (1997) Myocardial perfusion imaging in the setting of coronary artery stenosis and acute myocardial infarction using venous injection of a second-generation echocardiographic contrast agent. *Circulation* 96:959–967
56. Marwick TH, Brunken R, Meland N, Brochet E, Baer FM, Binder T, Flachskampf F, Kamp O, Nienaber C, Nihoyannopoulos P, Pierard L, Vanoverschelde JL, van der Wouf P, Lindvall K (1998) Accuracy and Feasibility of Contrast Echocardiography for Detection of Perfusion Defects in Routine Practice. Comparison With Wall Motion and Technetium-99m Sestamibi Single-Photon Emission Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 32(5):1260–1269. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00373-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00373-8)
57. Senior R, Monaghan M, Main ML, Zamorano JL, Tiemann K, Agati L, Weissman NJ, Klein AL, Marwick TH, Ahmad M, DeMaria AN, Zabalgoitia M, Becher H, Kaul S, Udelson JE, Wackers FJ, Walovitch RC, Picard MH for the RAMP-1 and RAMP-2 Investigators. (2009) Detection of coronary artery disease with perfusion stress echocardiography using a novel ultrasound imaging agent: two Phase 3 international trials in comparison with radionuclide perfusion imaging. *Eur J Echocardiogr* 10:26–35
58. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, Agati L, Tiemann K, Shivalkar B, von Bardeleben S, Galuto L, Lardoux H, Trocino G, Carrió I, Le Guludec D, Sambucetti G, Becher H, Colonna P, ten Cate F, Bramucci E, Cohen A, Bezante G, Aggeli C, Kasprzak JD (2013) Comparison of Sulfur Hexafluoride Microbubble (SonoVue)-Enhanced Myocardial Echocardiography to gated Single Photon Emission Computed Tomography for the Detection of Significant Coronary Artery Disease: A Large European Multicentre Study. *J Am Coll Cardiol* 62(15):1353–1361
59. Arnold JR, Karamitsos TD, Pegg TJ, Francis JM, Olszewski R, Searle N, Senior R, Neubauer S, Becher H, Selvanayagam JB (2010) Adenosine Stress Myocardial Contrast Echocardiography for the Detection of Coronary Artery Disease: a comparison with Diagnostic Coronary Angiography and with Cardiovascular Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 3(9):934–943
60. von Bibra H, Bone D, Niklasson U, Eurenus L, Hansen A (2002) Myocardial contrast echocardiography yields best accuracy using quantitative analysis of digital data from pulse inversion technique: comparison with second harmonic imaging and harmonic power Doppler during simultaneous dipyridamol stress SPECT studies. *Eur J Echocardiogr* 3(4):271–282
61. Lepper W, Nowak B, Franke A, Schroder J, Janssens U, Kaul S, Buell U, Hanrath P, Hoffmann R (2003) Myocardial contrast echocardiography, single-photon emission computed tomography, and regional function analysis for coronary stenosis description during vasodilator stress. *Am J Cardiol* 91:445–448
62. Korosoglou G, da Silva KG Jr, Labadze N, Dubart AE, Hansen A, Rosenberg M, Zehelein J, Kuecherer H (2004) Real-time myocardial contrast echocardiography for pharmacologic stress testing: Is quantitative estimation of myocardial blood flow reserve necessary? *J Am Soc Echocardiogr* pp:1–9
63. Wasmeier GH, Asmussen S, Voigt JU, Flachskampf FA, Daniel WG, Nixdorff U (2008) Real-time myocardial contrast stress echocardiography using bolus application. *Ultrasound Med Biol* 34(11):1724–1731
64. von der Recke G, Schmidt H, Illien S, Luderitz B, Omran H (2002) Use of transesophageal contrast echocardiography for excluding left atrial appendage thrombi in patients with atrial fibrillation before cardioversion. *J Am Soc Echocardiogr* 15(10 Pt 2):1256–1261
65. Jung PH, Mueller M, Schuhmann C, Eickhoff M, Schneider P, Seemueller G, Dutton R, Rieber J, Käb S, Hae-Young S (2013) 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* 11(1):1
66. Helfen A, Becher H (2018) *Kursbuch Kontrast-Echokardiografie*. Springer, Heidelberg
67. Becher H, Helfen A (Hrsg) (2019) *Contrast echocardiography—compendium for clinical practice*. Springer/Nature, Switzerland
68. Ozawa K, Lindner JR (2020) Ultrasound molecular imaging: insights into cardiovascular pathology. *J Echocardiogr* 18:86–93
69. Davidson BP, Chadder SM, Belcik JT, Gupta S, Lindner JR (2014) Ischemic memory imaging in nonhuman primates with echocardiographic molecular imaging of selectin expression. *J Am Soc Echocardiogr* 27(7):786–793
70. Schäfer S, Kliner S, Klinghammer L, Kaarmann H, Lucic I, Nixdorff U, Rosenschein U, Daniel WG, Flachskampf FA (2005) Influence of ultrasound operating parameters on ultrasound-induced thrombolysis in vitro. *Ultrasound Med Biol* 31:841–847
71. Aguiar MOD, Tavares BG, Tsutsui JM, Fava AM, Borges BC, Oliveira MT Jr, Soeiro A, Nicolau JC, Ribeiro HB, Chiang HP, Sbrano JCN, Goldsweig A, Rochitte CE, Lopes BBC, Ramirez JAF, Kalil Filho R, Porter TR, Mathias W Jr. (2020) Sonothrombolysis Improves Myocardial Dynamics, and Microvascular Obstruct on Preventing Left Ventricular Remodeling in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 13(4):e9536
72. Bainey KR, Abulhamayel A, Aziz A, Becher H (2022) Sonothrombolysis Augments Reperfusion in ST-Elevation Myocardial Infarction With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the SONOSTEMI Study. *CJC Open* 4:444–446
73. Mason O'Neil R, Davidson BP, Sheeran P et al (2020) Augmentation of tissue perfusion in patients with peripheral artery disease using microbubble cavitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 13:641–651

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.