Original Articles Korean Circulation J 2000;30(4):433-439

난원공 개존을 통한 우심방에서 좌심방으로의 단락 진단에 있어 경흉부 심초음파 하모닉 영상의 유용성

연세대학교 의과대학 심장내과,[1] 신경과학교실[2]
신미승[1] · 강석민[1] · 장길진[1] · 변기현[1] · 하종원[1] · 정남식[1] · 허지회[2] · 이병인[2]

Clinical Utility of Harmonic Imaging in the Detection of Right to Left Shunt through Patent Foramen Ovale by Transthoracic Contrast Echocardiography

Mi-Seung Shin, MD[1], Seok-Min Kang, MD[1], Kil-Jin Jang, MD[1], Ki-Hyun Byun, MD[1], Jong-Won Ha, MD[1], Namsik Chung, MD[1], Ji-Hoe Heo, MD[2] and Byung-In Lee, MD[2]
[1]Cardiology Division, Yonsei Cardiovascular Center, [2]Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background : Paradoxical embolism through the patent foramen ovale (PFO) is a well-recognized mechanism for otherwise unexplained ischemic stroke. Although transthoracic contrast echocardiography (TCE) has been used frequently for noninvasive diagnosis of right to left shunt through PFO, its diagnostic accuracy appears limited, especially in patients with poor acoustic window. Since harmonic imaging (HI) can enhance the definition of contrast microbubbles, theoretical advantages of HI in the detection of right to left shunt through PFO using microbubbles can be considered. However, there are few data regarding the diagnostic efficacy of HI in the detection of right to left shunt through PFO. The purpose of this study was to compare the diagnostic value of transthoracic HI in the detection of right to left shunt through PFO in patients with stroke with that of fundamental imaging (FI). **Methods** : One hundred thirty-six consecutive patients with stroke (82 male, mean age : 59) underwent TCE in both HI and FI and transesophageal echocardiography (TEE) during rest and Valsalva maneuver with intravenous administration of agitated saline. PFO was judged to be present if microbubbles appeared in the left atrium within 3 cardiac cycles of their appearance in the right atrium. TEE was regarded as the gold standard for assessing the diagnostic accuracy of TCE. **Results** : Right to left shunt through PFO was detected in 40 of 136 patients by TEE (29.4%). FI of TCE detected shunt through PFO in only 9 of 136 patients (6.6%). In contrast, HI detected shunt through PFO in 25 of 136 patients (18.4%). The overall sensitivity and specificity of FI and HI for detection of right to left shunt through PFO were 22.5%, 62.5% ($p<0.05$) and 100%, 100%, respectively. Valsalva maneuver during HI significantly increased the detection rate of shunt through PFO (during rest in 9 and during Valsalva maneuver in 25, $p<0.05$). **Conclusion** : HI with contrast microbubble injection significantly enhanced the detection of right to left shunt through PFO in patients with ischemic stroke compared with FI by transthoracic approach. **(Korean Circulation J 2000;30(4):433-439)**

KEY WORDS : Patent foramen ovale · Harmonic imaging · Transthoracic contrast echocardiography.

논문접수일 : 1999년 12월 20일
심사완료일 : 2000년 2월 17일
교신저자 : 하종원, 120 - 752 서울 서대문구 신촌동 연세대학교 의과대학 내과학교실
전화 : (02) 361 - 7267 · 전송 : (02) 393 - 2041
E - mail : jwha@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

난원공 개존(patent foramen ovale, PFO)은 다른 방법으로 설명되지 않는 색전성 뇌경색 환자에서 기이성 색전증(paradoxical embolism)의 경로로 잘 알려져 있어서,[1] 그 진단은 중요한 임상적 의의를 지니고 있다. 조영제를 이용한 경흉부 심초음파 검사(transthoracic contrast echocardiography, TCE)가 PFO를 통한 우심방에서 좌심방으로의 단락(이하, 단락으로 기술함)의 비관혈적 진단방법으로 흔히 사용되어 왔으나 진단의 정확성에 한계가 있고 특히 acoustic window가 좋지 않은 환자에서는 더욱 그렇다. 경식도 심초음파 검사(transesophageal echocardiography, TEE)는 환자의 상태에 관계없이 해상도가 좋을 뿐 아니라 심방중격을 용이하게 관찰할 수 있음으로써 진단의 정확성을 증가시켜 현재까지는 단락의 진단에 있어서 gold standard로 여겨지고 있다.[2][3] 그러나 경식도 심초음파 검사는 환자에 따라서는 불편함을 호소할 수 있는 semi-invasive 검사이며 또한 환자의 협조가 전적으로 필요하기 때문에 뇌졸중과 같은 환자에서 시행하기 어려운 경우를 종종 경험하게 된다.

하모닉 영상(harmonic imaging, HI)은 새로 개발된 심초음파 기술로서, 이것은 한가지 주파수(frequency)로 초음파를 전파하고 반사된 파 중 전파된 주파수의 2배(second harmonic frequency)에 해당하는 파를 이용하여 영상을 만든다.[4] 이러한 2배 주파수를 갖는 파는 비선형 공명을 하는 미세기포에서 가장 잘 만들기 때문에 2배 주파수에 해당하는 파를 증폭시키도록 심초음파 기기를 설정하면 미세기포의 영상을 보다 선명하게 얻을 수 있다.[4] 미세기포의 선명도를 높인다는 점에서 HI이 미세기포를 이용한 단락의 진단에 이론적으로 도움이 될 것이라고 생각할 수 있다. 그러나 단락의 진단에서 HI의 임상적 유용성에 대한 자료는 아직 미흡한 실정이다. 따라서 본 연구의 목적은 뇌경색 환자에서 PFO를 통한 단락을 진단하는데 있어서 경흉부 HI의 진단적 가치를 기존의 fundamental imaging(FI)과 비교하고자 함이다.

대상 및 방법

대 상

1999년 2월부터 1999년 9월까지 심인성 색전증의 원인을 평가하기 위해 TEE를 시행한 환자 153명 중 다른 심인성 원인이 배제된 136명의 뇌경색 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자들은 남자 82명, 여자 54명이었고 평균연령은 59±11세(범위 : 24~89세)였다.

방 법

경흉부 심초음파 검사

심초음파 기기는 Hewlett-Packard사의 Sonos 5500을 사용하였다. TCE의 FI는 broadband(2 4 MHz) S4 transducer를 사용하였으며 정상 호흡을 하는 동안 심첨 사방단면(apical 4 chamber view)으로 관찰하면서 agitated saline 10ml를 주정맥(antecubital vein)에 위치한 20 gauge catheter를 통해 bolus injection하여 단락여부를 관찰하였다. 안정시 및 발살바 수기(Valsalva maneuver)를 한 후 각각 시행하였으며 긴장상태에서 agitated saline을 bolus injection하고 이완상태에서 단락을 관찰하였다. TCE의 HI은 같은 transducer를 이용하였고 2.1 MHz의 주파수로 초음파를 전파해서 4.2 MHz의 주파수의 파를 받도록 설정하였으며 검사 방법은 FI와 같았다.

경식도 심초음파 검사

환자를 시술전 최소한 6시간 공복시킨 후 전처치로 2% lidocaine viscous로 인후부를 국소 마취한 후 검사를 시행하였다. 우선 TEE로 심방내 혈전이나 종괴 등 다른 이상이 없음을 확인한 다음 agitated saline 10 ml를 bolus injection하면서 TEE를 시행하여 단락여부를 관찰하였다. 정상 호흡을 하는 동안과 발살바 수기 상태의 검사방법은 TCE와 동일하였다.

Agitated saline은 8 ml의 생리적 식염수를 2 ml의 공기와 혼합하여 three-way stopcock을 이용하여 연결한 10 ml 주사기 2개 사이를 20회 이상 진탕시켜서 제조하였다. 우심방이 미세기포에 의해 완전히 충만되는 경우를 적절히 조영제를 투여한 것으로 판정하였으며 미세기포로 우심방이 완전 충만된 후 3회의 심주기 이내에 3개 이상의 미세기포가 좌심방에서 관찰되면 단락이 있는 것으로 판단하였다.

TCE의 민감도 평가에 있어서 TEE를 gold standard로 이용하였다. 모든 초음파 기록은 super-VHS videotape에 녹화하여 관찰자들이 반복하여 평가할 수

있도록 하였다. TCE의 FI와 HI는 TEE의 결과를 모르는 경험이 많은 심장내과 전문의 2명이 판독하도록 하였으며 TEE는 TCE의 결과를 모르는 심장내과 전문의 2명이 판독하도록 하였다. PFO를 통한 단락의 상대적 유병율을 chi - square 분석을 이용하여 비교하였으며 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

TCE의 FI

TCE의 FI으로 정상 호흡을 하는 상태에서는 136명의 환자 중 3명(2.2%)에서, 발살바 수기를 한 상태에서는 9명(6.6%)에서 단락이 관찰되었다(Fig. 1).

TCE의 HI

TCE의 HI으로 정상 호흡을 하는 상태에서는 136명의 환자 중 9명(6.6%)에서, 발살바 수기를 한 상태에서는 25명(18.4%)에서 단락이 관찰되었다(Fig. 1).

조영제를 이용한 TEE

조영제를 이용한 TEE로 정상 호흡을 하는 상태에서는 136명의 환자 중 10명(7.4%)에서, 발살바 수기를 한 상태에서는 40명(29.4%)에서 단락이 관찰되었다(Fig. 1).

세 가지 검사방법의 비교

이와 같은 세 가지 검사방법을 비교해 보면 FI으로 관찰되지 않던 단락이 HI으로 관찰된 경우가 16예 있었고 HI으로 관찰되지 않던 단락이 TEE에서 관찰된 경우는 15예가 있었다(Table 1). TEE를 gold standard로 하였을 때 단락의 진단에 있어서 FI의 민감도는 22.5%, HI의 민감도는 62.5%였으며 특이도는 모두 100%였다(Fig. 2).

연령별 분석

TEE와 HI로 검사할 때 단락의 진단율이 50세 미만의 환자군에서는 각각 39%, 30%, 그리고 50세 이상의 환자군에서는 각각 27%와 16%로 양 검사에서 모두 50세 미만의 환자군에서 단락이 높은 비율로 진단되는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

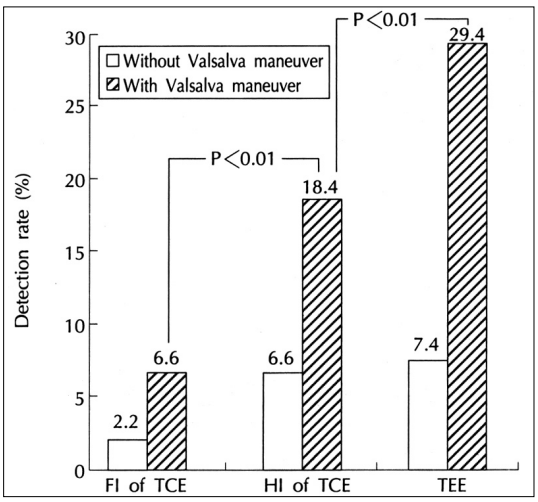

Fig. 1. The detection rate of right to left shunt through patent foramen ovale (n=136).
FI : Fundamental imaging HI : Harmonic imaging
TCE : Transthoracic contrast echocardiography
TEE : Transesophageal echocardiography

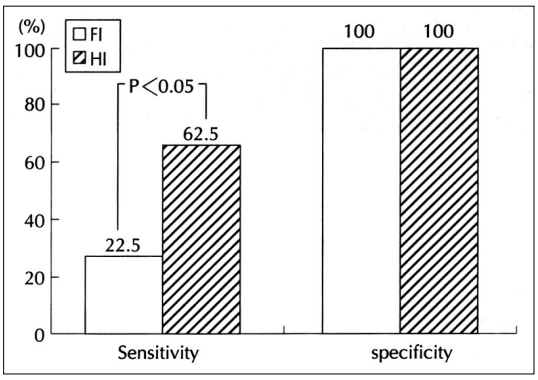

Fig. 2. Sensitivity and specificity of fundamental (FI) and harmonic imaging (HI) in the detection of right to left shunt through patent foramen ovale.

Table 1. Comparison of methods for the detection of right to left shunt through patent foramen ovale

		TEE		
		Positive (n=40)	Negative (n=96)	p-value
FI	Positive	9	0	0.000
	Negative	31	96	0.000
HI	Positive	25	0	0.000
	Negative	15	96	0.000

FI : Fundamental imaging, HI : Harmonic imaging
TEE : Transesophageal echocardiography

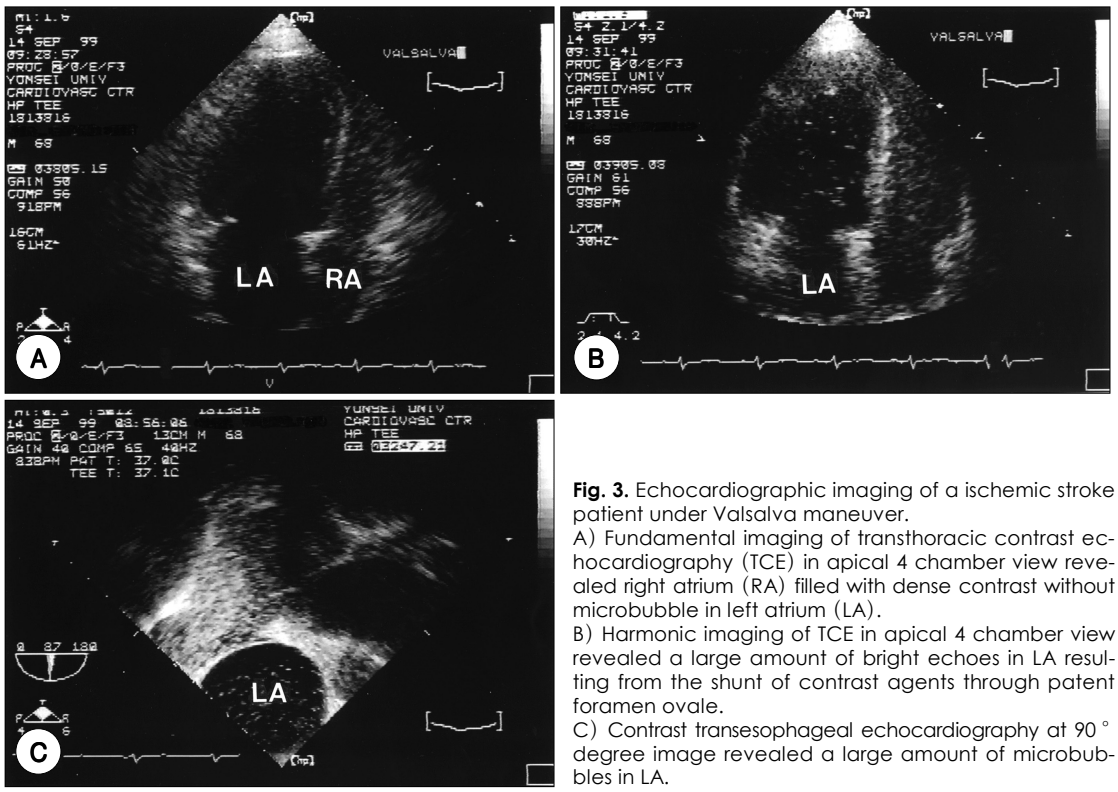

Fig. 3. Echocardiographic imaging of a ischemic stroke patient under Valsalva maneuver.
A) Fundamental imaging of transthoracic contrast echocardiography (TCE) in apical 4 chamber view revealed right atrium (RA) filled with dense contrast without microbubble in left atrium (LA).
B) Harmonic imaging of TCE in apical 4 chamber view revealed a large amount of bright echoes in LA resulting from the shunt of contrast agents through patent foramen ovale.
C) Contrast transesophageal echocardiography at 90° degree image revealed a large amount of microbubbles in LA.

고 찰

전체 뇌경색 원인의 약 1/6이 심장 기원의 뇌 색전증에 의한 것으로 보고되어지고 있다.[5] 뇌경색증 환자에서 정맥계에서 생긴 혈전이 폐순환계에서 여과되지 않고 PFO를 통한 단락을 거쳐 전신 혈관계로 직접 넘어가서 색전증을 일으키는 기이성 색전증은 그 빈도에 있어서 보고자에 따라 차이가 있으나 정상 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 높음이 보고되고 있다.[6] Lechat등의 보고에 의하면 뇌경색증 환자에서 PFO를 통한 단락의 유병율은 40%로 대조군의 10%에 비하여 높게 나타났고,[1] Webster등의 보고에 의하면 뇌경색 환자 중 40세 미만의 젊은 연령군에서 단락의 유병율은 50% 였다.[7] 현재까지 PFO의 존재가 동맥색전증의 직접적인 원인이라고 규정하는 데에는 이견이 있을 수 있다. 그러나 특별한 원인이 없이 뇌경색증이 발생한 환자들에서 PFO의 존재가 정상 대조군에 비해 더 많고, 이를 폐쇄하였을 때 반복적인 색전증의 재발이 감소될 수 있다는 가능성이 제시되고 있는 만큼, PFO를 통한 단락의 진단은 임상적 의의가 크다고 하겠다.

PFO를 통한 단락의 진단율은 autopsy 결과에 의하면 전체적으로 27%,[8] TCE로는 10 18%,[1] 조영제를 이용한 TEE로는 26%정도로 보고되고 있으며[9] transcranial Doppler examination을 하였을 때는 TEE로 단락이 진단된 환자의 95%에서 단락이 진단되었다.[10] 조영 심초음파는 심초음파 검사시 조영제 내에 형성된 미세기포가 액체상태인 혈액내에서 그 에코가 증가되어 보이는 원리를 이용한 것으로서 1969년 Gramiak 등이 처음 시도하였다.[11] 조영 심초음파로 진단율을 높인다하여도 경흉부 심초음파로는 심방중격, 난원와, 난원공의 판막을 잘 관찰할 수 없으며, 따라서 발살바 수기나 기침과 같은 수기에 의해서 발생되는 단락에 대한 예민한 영상을 얻을 수 없는 단점이 있다.[12][13]

본 연구에서는 TCE의 FI에서 발살바 수기를 할 때 단락의 진단율이 6.6%로 이전의 보고들[1][8][14]에 비하여 상당히 낮았다. 이러한 낮은 진단율은 환자군의 차이로 설명될 수 있다. TCE를 시행하는데 있어서 기술

적으로 적절한지는 환자 선택에 있어서 큰 문제가 되지 않는데 Lechat등[1]은 대상 환자 70명중 10명(14%)의 환자를 심초음파 영상이 좋지 않다는 이유로 제외하고 통계처리를 하였으며 평균 연령이 36세로 본 연구의 59세에 비해 낮았다. 즉 젊은 환자에서 설명되지 않는 뇌경색이 있을 경우 PFO를 통한 단락의 유병율이 높고[12] 노인에 비해 젊은 환자가 심초음파적으로 좋은 영상을 얻을 수 있었기 때문에 이들의 연구 결과에서는 본 연구에 비해 높은 진단율을 보인 것이다.

단락의 진단율은 TCE에 비해 TEE에서 유의하게 높았는데 이는 다음의 세가지 기술적 요소로 설명될 수 있다. 첫째, TEE로는 탐침(probe)이 대상물에 밀착하게 되고 흉벽의 간섭이 없기 때문에 심방과 심방중격이 잘 보이고 둘째, 발살바 수기와 기침을 하는 동안 폐의 간섭이 없어서 좌우 심방의 계속적인 영상을 얻을 수 있다. 세 번째로는 심방중격의 좌심방으로의 움직임을 직접 관찰함으로써 증가된 우심방압과 상승된 우-좌심방압의 차이를 확신할 수 있기 때문이다. 본 연구에서는 다른 연구에서와 마찬가지로 발살바 수기를 하는 동안 TEE로 29.4%의 진단율을 보였다. 그러나 TEE는 환자에 따라서는 불편함을 호소할 수 있는 semi-invasive 검사이고 환자의 협조를 전적으로 필요로 하는데 뇌경색 환자 중에는 연하곤란이 있어 협조가 어려운 경우를 종종 경험하게 된다.

HI은 한가지 주파수로 초음파를 전파하고 대상물에서 반사된 파 중 여과 과정을 거쳐 전파된 파의 두 배의 주파수로 후방산란하는 신호를 받아들여서 영상을 얻는 방법이다. 이런 방법은 조영제를 사용할 때 효과적인 것으로 알려져 있다.[15] 초음파 조영제는 직경 1 8 μm의 미세기포로 구성되며 진단 목적으로 사용되는 초음파 주파수(1 10 MHz)에 의해 자극되면 공명한다. 공명하게 되면 기포는 그들의 직경근처에서 비대칭적 모양으로 수축과 확장을 하게 된다.[16] 이러한 비대칭성이 harmonic energy를 생성하여 transducer에 의해 받아들여지게 된다.[17] HI은 초음파에 노출되었을 때 비선형 움직임을 보이는 미세기포의 성질을 이용하기 때문에 혈액으로부터의 신호에 영향을 주지 않으면서 artifact를 배제할 수 있다. 즉, 하모닉 주파수를 잘 받아들이도록 심초음파 기기를 설정하게 되면 조직이나 적혈구로부터의 반사 신호에 비해 공명하는 미세기포로부터의 신호를 상대적으로 더 많이 받아들기에 되어 미세기포의 선명한 상을 얻을 수 있는 것이다. HI 상태에서는 FI에 비하여 전체적으로 명확한 영상을 얻을 수 있었고 미세기포도 예민하게 관찰되어 FI에서 관찰되지 않던 미세기포가 HI에서는 관찰되었으며 TEE에서도 명확한 상과 미세기포의 존재를 잘 보여주었다 (Fig. 3). 발살바 수기를 하면 제3기(이완상태)에서 정상 호흡에 비해 우심방의 압력이 일시적으로 높게 되어 우심방에서 좌심방으로 넘어가는 미세기포를 잘 관찰할 수 있다. HI을 이용한 TCE에서는 단락의 진단율이 18.4%였는데 TEE의 진단율 보다는 낮아서 진단적 한계가 있으나 FI의 6.6%의 진단율에 비해서는 유의하게 높은 결과였다.

젊은 환자에서 단락을 통한 기이성 혈전 색전증은 잘 알려진 뇌경색의 원인이다.[18] 본 연구에서도 50세 미만의 환자군에서 50세 이상의 환자군에 비해 통계적으로 유의하지는 않았지만 PFO를 통한 단락의 진단율이 높게 나타났다. 따라서 대동맥의 동맥경화 등 다른 원인의 가능성이 적은 젊은 뇌경색 환자에서 TCE를 HI으로 시행하였을 때 단락이 진단되었다면 TEE의 필요성이 줄어들 수 있을 것으로 생각된다. 이는 단락의 진단에 있어서 TEE와 TCE의 HI이 비슷한 진단율을 보이기 때문에 TCE의 HI은 젊은 뇌경색 환자에서 TEE의 필요성을 줄인다는 최근의 보고[19]와도 일치한다. 또한 FI로 TCE를 시행함으로써 생기는 미세기포의 낭비 및 소요시간을 줄일 수 있는 장점이 있어 이들 환자에서 TCE의 HI을 우선적으로 시행할 것을 조심스럽게 제안하는 바이다.

TCE의 HI의 민감도는 주사된 미세기포의 양, 시술의 반복 횟수, 그리고 심초음파 기기 자체의 민감도에 의해 영향을 받을 것이다. 본 연구의 결과에서는 이러한 점을 고려하지 않은 제한점이 있다. Stone등의 보고[20]에 의하면 PFO를 통한 단락의 정도가 심할수록 계속되는 신경학적 문제가 일어날 위험성이 유의하게 높았다. 따라서 우심방에서 좌심방으로의 단락의 존재를 확인하는 것뿐만 아니라 단락의 빈도와 정도를 정량적으로 평가하는 것이 뇌경색의 위험도를 보다 정량화 하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다. 이에 대해서는 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적인 연구가 필요하다.

요 약

연구목적 :

난원공 개존(patent foramen ovale, PFO)은 색전성 뇌경색 환자에서 기이성 색전증(paradoxical embolism)의 경로로 잘 알려져 있다. 조영제를 이용한 경흉부 심초음파 검사(transthoracic contrast echocardiography, TCE)가 PFO의 비관혈적 진단방법으로 흔히 사용되어 왔으나 진단의 정확성에 한계가 있고 특히 acoustic window가 좋지 않은 환자에서는 더욱 그렇다. 하모닉 영상(Harmonic imaging, HI)을 이용한 TCE가 미세기포의 진단율을 증가시킨다는 점을 고려할 때 PFO를 통한 우심방에서 좌심방으로의 단락의 진단율을 향상시킬 것으로 생각된다. 그러나 아직까지 그 진단의 정확성에 대한 자료는 미흡한 실정이다. 따라서 저자 등은 뇌경색 환자의 PFO를 통한 우심방에서 좌심방으로의 단락을 진단하는데 있어서 경흉부 HI의 진단적 가치를 기존의 fundamental imaging(FI)과 비교하고자 하였다.

방 법 :

심인성 색전증의 원인을 평가하기 위해 경식도 심초음파 검사를 시행한 환자중 다른 심인성 원인이 배제된 136명의 뇌경색 환자(남자 82명, 평균연령 59±11세)를 대상으로 하였다.

PFO를 진단하기 위하여 agitated saline을 정맥내 주사하고 FI와 HI로 TCE를 시행하였으며 TEE도 시행하였다. 3가지 검사는 정상 호흡을 하는 상태와 발살바 수기를 한 상태에서 시행되었다. 미세기포로 우심방이 완전 충만된 후 3회의 심주기 이내에 3개 이상의 미세기포가 좌심방에서 관찰되면 PFO를 통한 우심방에서 좌심방으로의 단락이 있는 것으로 판단하였다. TCE의 민감도와 특이도 평가에 있어서 TEE를 gold standard로 하였다.

결 과 :

TEE를 시행한 136명의 환자중 40명(29.4%)에서, 그리고 TCE의 FI는 9명(6.6%)에서 PFO를 통한 우심방에서 좌심방으로의 단락을 진단하였다. 이에 반하여 TCE의 HI는 136명의 환자중 25명(18.4%)에서 단락을 진단하였다. TEE를 gold standard로 하였을 때 단락의 진단에 있어서 FI의 민감도는 22.5%, HI의 민감도는 62.5%였으며 특이도는 모두 100%였다.

결 론 :

미세기포를 이용한 HI는 뇌경색 환자에서 경흉부 심초음파에 의한 PFO를 통한 우심방에서 좌심방으로의 단락의 진단율을 유의하게 증가시켰다. HI은 FI보다 진단의 정확성이 높았으며 TEE보다 환자에게 편안한 비관혈적 검사이다.

중심 단어 : 난원공 개존 · 하모닉 영상 · 조영제를 이용한 경흉부 심초음파.

REFERENCES

1) Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron PH, Theard M, Klimczac M, *et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. N Engl J Med 1988;318:1148-52.*
2) Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. *Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. J Am Coll Cardiol 1991;1: 66-72.*
3) Siostrzonek P, Zangeneh M, Gossinger H. *Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of a patent foramen ovale. Am J Cardiol 1991;68:1247-9.*
4) Miller DL. *Ultrasonic detection of resonant cavitation bubbles in a flow tube by their second-harmonic emissions. Ultrasonics 1981;19:217-24.*
5) Asinger RW, Dyken ML, Fisher M, Hart RG, Sherman DG. *Cardiogenic brain embolism: The second report of the Cerebral Embolism Task Force. Arch Neurol 1989;46: 727-43.*
6) Cheng TO. *Paradoxical embolism: A Diagnostic challenge and its detection during life. Circulation 1976;53: 564-8.*
7) Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, Glasgow GL. *Patent foramen ovale in young stroke patients. Lancet 1988;2:11-2.*
8) Hagen PT. Scholz DG, Edwards WD. *Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: An autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc 1984;59:17-20.*
9) Konstadt SN, Louie EK, Blck S, Rao TLK, Scanlon P. *Intraoperative detection of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography. Anesthesiology 1991;74: 212-6.*
10) Droste DW, Reisener M, Kemeny V, Dittrich R, Schulte-Altedorneburg G, Stypmann J, *et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: Reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. Stroke 1999;30:1014-8.*
11) Gramiak R, Shah PM. Kramer DH. *Ultrasound cardiography: Contrast studies in anatomy and function. Radiology 1969;92:939-48.*
12) Oh BH, Park SW, Choi YJ, Koo SH, Kim CH, Sohn DW, *et al. Prevalence of the patent foramen ovale in young patients with ischemic cerebrovascular disease: Transes-*

ophageal contrast echocardiographic study. Korean Circulation J 1993;23:217-22.

13) Lee MY, Jeon DS, Cheon SS, Lee GH, Gang DH, Kim CM, *et al. Frequency of patent foramen ovale and its clinical significance. Korean J Intern Med 1994;47:179-85.*
14) Harvey JR, Teague SM, Anderson JL, Voyles WF, Thadani U. *Clinically silent atrial septal defects with evidence for crebral embolism. Ann Intern Med 1986;105:695-7.*
15) Mulvagh SL, Foley DA, Aeschbacher BC, Klarich KK, Seward JB. *Second harmonic imaging of intravenously administered echocardiographic contrast agent: Visualization of coronary arteries and measurement of coronary blood flow. J Am Coll Cariol 1996;27:1519-25.*
16) Neppiras EA, Nyborg WL, Miller PL. *Nonlinear behavior and stability of trapped micron-sized cylindrical gas bubbles in an ultrasound field. Ultrasonics 1983;21:109-15.*
17) Spencer KT, Bednarz J, Rafter PG, Korcarz C, Lang RM. *Use of harmonic imaging without echocardiographic contrast to improve two-dimensional image quality. Am J Cardiol 1998;82:794-9.*
18) Ward R, Jones D, Haponik EF. *Paradoxical embolism: an underrecognized problem. Chest 1995;108:549-58.*
19) Kuhl HP, Hoffmann R, Merx MW, Franke A, Klotzsch C, Lepper W, *et al. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging: Diagnostic alternative to transesophageal echocardiography for the detection of atrial right to left shunt in patients with cerebral embolic events. J Am Coll Cardiol 1999;34:1823-30.*
20) Stone DA, Godard J, Corretti MC, Kittner SJ, Sample C, Price TR, Plotnick GD. *Patent foramen ovale: Association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. Am Heart J 1996;131:158-61.*