

# Studio osservazionale Utilità e limiti dell'ecocontrastografia durante eco-stress con dobutamina

Alessandra Fontana, Elena Lucca, Nedy Brambilla, Luca Lanzarini, Catherine Klersy\*,  
Mario Previtali

Dipartimento di Cardiologia, \*Dipartimento di Biometria ed Epidemiologia Clinica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

**Key words:**  
Dobutamine;  
Echocontrast;  
Stress echocardiography.

**Background.** The aim of this study was to evaluate whether the use of contrast agent in addition to second harmonic imaging during dobutamine stress echocardiography can improve endocardial visualization and interobserver agreement in the evaluation of regional wall motion in patients with suboptimal or poor acoustic window.

**Methods.** Twenty-one patients with a poor or suboptimal acoustic window underwent dobutamine stress echocardiography. Echocardiographic images in parasternal long-axis and short-axis, apical 4-chamber and 2-chamber views were cine-looped at baseline and peak stress before and after injection of contrast medium (Levovist at a concentration of 400 mg/ml). Endocardial visualization and regional wall motion were evaluated by two blinded observers.

**Results.** The contrast medium improved segment visualization both at baseline (complete visualization in 74% of segments with contrast vs 71% without,  $p = \text{NS}$ ) and at peak stress (76 vs 64%,  $p < 0.001$ ). Contrast medium improved significantly segment visualization in apical 4-chamber view both at baseline (complete visualization in 87% of segments with contrast vs 72% without,  $p < 0.01$ ) and at peak (89 vs 66%,  $p < 0.001$ ) and in apical 2-chamber view both at baseline (81 vs 61%,  $p < 0.001$ ) and at peak (89 vs 55%,  $p < 0.001$ ). When individual segments were analyzed, endocardial visualization improved significantly in all segments of the anterior wall and in the mid and distal segments of the lateral wall both at baseline and at peak stress. The use of contrast medium did not improve significantly interobserver agreement in the evaluation of regional wall motion at peak stress ( $k = 0.63$  vs  $0.67$  without and with contrast, respectively).

**Conclusions.** The use of Levovist during dobutamine stress echocardiography improves significantly segment visualization in the apical views both at baseline and at peak stress and increases interobserver agreement in the evaluation of regional wall motion at peak stress.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (2): 119-124)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 17 settembre 2002; nuova stesura il 16 dicembre 2002; accettato il 15 gennaio 2003.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Alessandra Fontana  
Dipartimento di Cardiologia  
IRCCS Policlinico  
San Matteo  
Piazzale Golgi, 2  
27100 Pavia  
E-mail: ale.nit@libero.it

## Introduzione

L'eco-stress con dobutamina è ampiamente utilizzato per la diagnosi della cardiopatia ischemica e per valutare la rilevanza funzionale di lesioni coronariche evidenziate all'angiografia coronarica. La diagnosi di ischemia durante eco-stress è basata sul riscontro di nuove asimmetrie di contrazione o sul peggioramento di asinergie già presenti; quindi la qualità dell'immagine eco-cardiografica ha una considerevole influenza sull'interpretazione del test. Le immagini di qualità subottimale in cui non si ha un'adeguata visualizzazione del bordo endocardico lasciano un alto grado di incertezza nella valutazione della cinesi regionale miocardica e determinano un'elevata variabilità interosservatore nella valutazione del test<sup>1</sup>. Recentemente è stato dimostrato che l'uso della seconda armonica permette una migliore definizione del bordo endocar-

dico con conseguente incremento della concordanza interosservatore e dell'accuratezza diagnostica del test in pazienti con finestra acustica scadente<sup>2</sup>; tuttavia anche con l'utilizzo della seconda armonica permane una variabilità interosservatore significativa che si traduce in una variabilità dell'accuratezza diagnostica della coronaropatia<sup>3</sup>.

La somministrazione di mezzo di contrasto costituito da microbolle di dimensioni tali da superare il microcircolo polmonare permette una migliore visualizzazione del bordo endocardico sia a riposo che durante stress farmacologico e può ulteriormente migliorare la concordanza interosservatore e l'accuratezza diagnostica del test<sup>4-7</sup>.

Lo scopo del nostro studio è stato di valutare se in pazienti con finestra acustica subottimale o scadente l'uso del mezzo di contrasto in aggiunta alla seconda armonica possa migliorare la visualizzazione dell'endocardio e aumentare la concordanza interos-

servatore nella valutazione della cinesi regionale durante eco-stress con dobutamina.

## Materiali e metodi

Ventuno pazienti (18 maschi e 3 femmine, età media  $63 \pm 7$  anni, peso  $76 \pm 11$  kg) con finestra acustica scadente o subottimale sono stati sottoposti ad eco-stress con dobutamina per la valutazione di una coronaropatia sospetta o accertata. Per finestra acustica scadente si intende la mancata visualizzazione già in condizioni basali di almeno 2 dei 16 segmenti valutati secondo il modello dell'American Society of Echocardiography<sup>8</sup> e per subottimale la visualizzazione incompleta di 2 o più segmenti. Le caratteristiche demografiche dei pazienti sono riassunte in tabella I. Ciascun paziente ha firmato il consenso informato prima dell'inizio del test.

L'infusione di dobutamina è stata effettuata a dosi crescenti da 5 a 40  $\gamma$ /kg/min a cui è stata aggiunta atropina 0.25-1 mg nel caso in cui la risposta della frequenza cardiaca fosse  $< 85\%$  della frequenza massima teorica calcolata per l'età del paziente<sup>9</sup>. Gli endpoint del test sono già stati descritti in precedenza<sup>9</sup>. Sia in condizioni basali che durante stress sono state acquisite le 4 proiezioni standard parasternale asse lungo, parasternale asse corto, apicale 4 camere, apicale 2 camere utilizzando un ecocardiografo (General Electrics, Vingmed System 5, Horten, Norvegia) fornito di seconda armonica. Le immagini, prima e dopo la somministrazione di mezzo di contrasto, sono state acquisite in cine-loop e salvate in formato digitale su disco magnetico-ottico per la successiva valutazione. La somministrazione di mezzo di contrasto avveniva subito dopo l'acquisizione delle immagini in seconda armonica. Il mezzo di contrasto utilizzato è stato il Levovist (Schering AG, Berlino, Germania) alla concentrazione di 400 mg/ml<sup>10</sup>. Per ogni proiezione è stata utilizzata una dose di 2.5 ml iniettata in bolo rapido nella vena antecubitale del braccio controlaterale a quella in cui veniva iniettata dobutamina seguita da 4-5 ml di soluzione fisiologica. In caso di visualizzazione non ottimale sono stati utilizzati 1-2 ml in più per ogni proiezione. Per l'acquisizione delle immagini con contrasto è stato utilizzato un programma specifico che prevede un "mechanical

index" di 0.5, una compressione di 14 e un "dynamic range" di 6. Il fuoco per le proiezioni apicali era localizzato a livello dell'anello mitralico, per le proiezioni parasternali a livello della parete posteriore.

Tutti i test sono stati valutati in cieco da due osservatori indipendenti, uno con esperienza pluriennale di eco-stress ed uno che non aveva valutato più di 50 esami. L'interpretazione delle immagini è avvenuta separatamente da parte dei due osservatori ed in momenti diversi per le immagini con e senza contrasto. Per l'analisi della visualizzazione dei segmenti è stata utilizzata una scala da 0 a 2 dove 0 = mancata visualizzazione; 1 = visualizzazione incompleta e 2 = visualizzazione completa. La cinesi segmentaria è stata valutata su un modello del ventricolo sinistro a 16 segmenti come proposto dall'American Society of Echocardiography<sup>8</sup>, utilizzando un punteggio che va da 1 a 4 dove 1 = segmento normocinetico; 2 = segmento ipocinetico; 3 = segmento acinetico e 4 = segmento discinetico.

**Analisi statistica.** La proporzione di visualizzazione completa (score 2) nei due gruppi con e senza contrasto è stata confrontata mediante test di McNemar. La concordanza fra osservatori è stata valutata tramite la statistica kappa. Il programma Stata 7 (Stata Corp., College Station, TX, USA) è stato utilizzato per i calcoli. Un valore di  $p < 0.05$  (test a 2 code) è stato considerato statisticamente significativo.

## Risultati

Nessun paziente ha sviluppato reazioni avverse al mezzo di contrasto utilizzato. La dose totale di mezzo di contrasto utilizzato è stata di 9.1 g per ogni eco-stress. La dose minima di dobutamina utilizzata è stata di 10  $\gamma$ /kg/min in 1 paziente, di 20  $\gamma$ /kg/min in 19 pazienti e di 40  $\gamma$ /kg/min in 1 paziente. L'atropina è stata utilizzata in 16 dei 21 pazienti. Il dosaggio medio della dobutamina è stato  $20.48 \pm 4.98$   $\gamma$ /kg/min e di atropina  $0.44 \pm 0.32$  mg. Il test è stato interrotto per la comparsa di segni ecocardiografici ed ECG di ischemia in 9 pazienti, per il raggiungimento dell'85% della frequenza massima teorica calcolata per l'età in 11 pazienti e per effetti collaterali (dispnea) in 1 paziente. In assenza di contrasto il test è stato giudicato positivo per criteri ecocardiografici in 10 pazienti; dopo la visualizzazione delle immagini con mezzo di contrasto solo 8 dei 10 test sono stati confermati come positivi per criteri ecocardiografici.

Su un totale di 462 segmenti analizzati l'uso del mezzo di contrasto ha permesso di migliorare la visualizzazione dei segmenti miocardici in condizioni basali anche se in modo non significativo (la percentuale dei segmenti che raggiungono il punteggio 2 passa da 71 a 74%,  $p = NS$ ), mentre in modo significativo migliora la loro visualizzazione al picco dello stress (la percentuale dei segmenti che raggiungono il punteggio 2 passa da

**Tabella I.** Caratteristiche demografiche dei pazienti.

Maschi	18 (86%)
Tabagismo	17 (81%)
Diabete mellito	2 (10%)
Ipertensione arteriosa	7 (33%)
Familiarità	7 (33%)
Dislipidemia	13 (62%)
Progresso infarto miocardico	16 (76%)
Progresso bypass aortocoronarico	3 (14%)
Progresso angioplastica coronarica	8 (38%)

64 a 76%,  $p < 0.001$ ). L'analisi delle singole proiezioni ha evidenziato che l'aggiunta del mezzo di contrasto migliora la visualizzazione dei segmenti nelle proiezioni apicali sia in basale che al picco: la percentuale dei segmenti che raggiungono il punteggio 2 in basale passa da 72 a 87% ( $p < 0.01$ ) per la proiezione 4 camere e da 61 a 81% ( $p < 0.001$ ) per la proiezione 2 camere; al picco da 66 a 89% ( $p < 0.001$ ) per la proiezione 4 camere e da 55 a 89% ( $p < 0.001$ ) per la proiezione 2 camere. Si è invece osservato un peggioramento della visualizzazione dei segmenti nelle proiezioni parasternali: la percentuale dei segmenti con punteggio 2 in basale passa da 66 a 58% ( $p < 0.05$ ) per la proiezione asse lungo e da 90 a 66% ( $p < 0.001$ ) per la proiezione asse corto; al picco la percentuale dei segmenti con punteggio 2 passa da 56 a 54% ( $p = \text{NS}$ ) per la proiezione asse lungo e da 89 a 66% ( $p < 0.001$ ) per la proiezione asse corto (Tab. II). L'analisi dei singoli segmenti ha evidenziato che il mezzo di contrasto in basale migliora la visualizzazione dei segmenti laterali medio e distale nella proiezione apicale 4 camere e dei segmenti anteriori prossimale, medio e distale nella proiezione apicale 2 camere. Si è invece osservato un peggioramento della visualizzazione a livello della parete dorsale nei segmenti prossimale e medio nella proiezione parasternale asse lungo e del segmento laterale nella proiezione parasternale asse corto (Fig. 1). Al picco dello stress si osserva un miglioramento significativo della visualizzazione del segmento settale distale, dei segmenti laterali medio e distale nella proiezione apicale 4 camere

**Tabella II.** Percentuale di segmenti con visualizzazione completa nelle diverse proiezioni, con e senza contrasto.

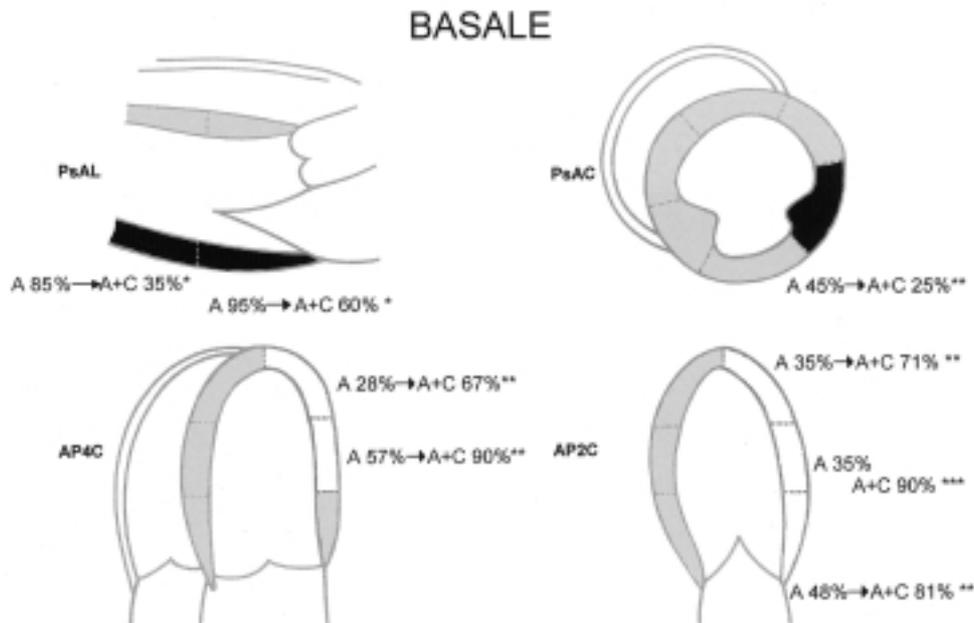
	Basale		Picco	
	A	A + C	A	A + C
Apicale 2 camere (%)	61	81*	55	89*
Apicale 4 camere (%)	72	87**	66	89*
Parasternale asse lungo (%)	66	58***	56	54
Parasternale asse corto (%)	90	66*	89	66*
Totale (%)	71	74	64	76*

A = armonica; A + C = armonica + contrasto. \*  $p < 0.001$  vs A; \*\*  $p < 0.01$  vs A; \*\*\*  $p < 0.05$  vs A.

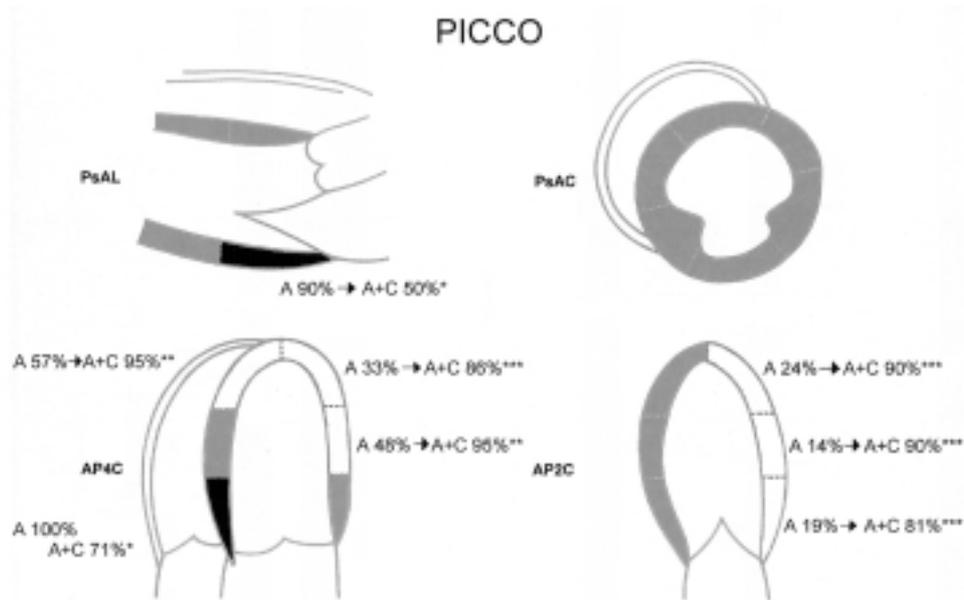
e dei segmenti anteriori prossimale, medio e distale nella proiezione apicale 2 camere. Similmente a quanto evidenziato in basale, dopo iniezione di mezzo di contrasto, anche al picco si è osservato un peggioramento significativo della visualizzazione del segmento dorsale prossimale nella proiezione parasternale asse lungo e del segmento settale prossimale nella proiezione apicale 4 camere (Fig. 2).

La figura 3 mostra un esempio di miglioramento della visualizzazione dopo iniezione di mezzo di contrasto.

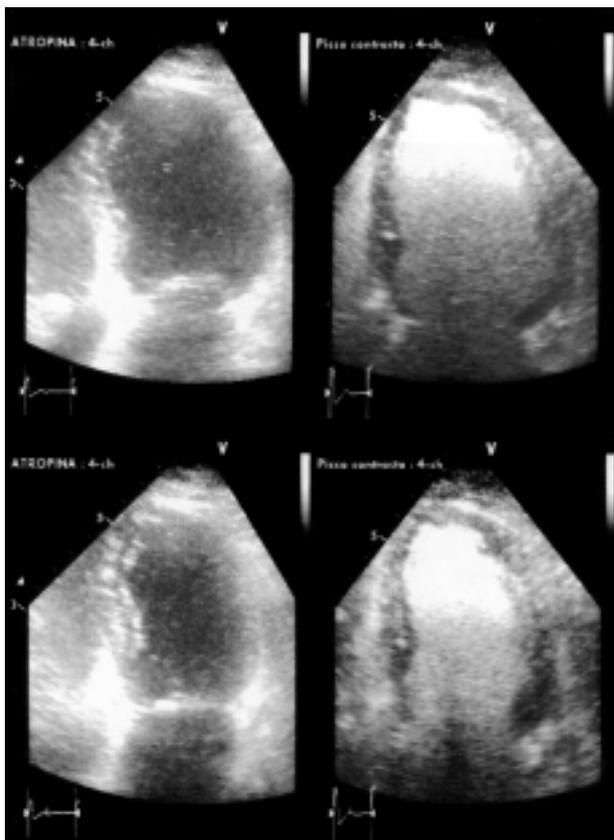
L'utilizzazione del mezzo di contrasto ha migliorato, anche se in modo non significativo, la concordanza interosservatore nella valutazione della cinesi segmentaria al picco dello stress ( $k = 0.63$  vs  $0.67$  senza e con



**Figura 1.** Analisi della visualizzazione del bordo endocardico dopo l'aggiunta del mezzo di contrasto nelle diverse proiezioni ecocardiografiche in condizioni basali. La colorazione in bianco evidenzia i segmenti che presentano un miglioramento del punteggio di visualizzazione dopo l'aggiunta del mezzo di contrasto (score 2), la colorazione in nero indica i segmenti con peggioramento e quella in grigio i segmenti che non hanno subito alcuna variazione nel punteggio di visualizzazione dopo l'iniezione di mezzo di contrasto. Si nota come l'introduzione del mezzo di contrasto migliori la visualizzazione a livello dei segmenti medio-distali della parete laterale nella proiezione apicale 4 camere (AP4C) e di tutti i segmenti della parete anteriore nella proiezione apicale 2 camere (AP2C). A = armonica; A + C = armonica + contrasto; PsAC = parasternale asse corto; PsAL = parasternale asse lungo. \*  $p < 0.05$  vs A; \*\*  $p < 0.01$  vs A; \*\*\*  $p < 0.001$  vs A.



**Figura 2.** Analisi della visualizzazione del bordo endocardico dopo l'aggiunta del mezzo di contrasto nelle diverse proiezioni ecocardiografiche al picco dello stress. La colorazione in bianco evidenzia i segmenti che presentano un miglioramento del punteggio di visualizzazione dopo l'aggiunta del mezzo di contrasto (score 2), la colorazione in nero indica i segmenti con peggioramento e quella in grigio i segmenti che non hanno subito alcuna variazione nel punteggio di visualizzazione dopo l'iniezione di mezzo di contrasto. Si nota come l'introduzione del mezzo di contrasto migliori la visualizzazione a livello del segmento distale del setto, dei segmenti medio-distali della parete laterale nella proiezione apicale 4 camere (AP4C) e di tutti i segmenti della parete anteriore nella proiezione apicale 2 camere (AP2C). A = armonica; A + C = armonica + contrasto; PsAC = parasternale asse corto; PsAL = parasternale asse lungo. \*  $p < 0.05$  vs A; \*\*  $p < 0.01$  vs A; \*\*\*  $p < 0.001$  vs A.



**Figura 3.** Immagini ottenute in proiezione apicale 4 camere al picco dello stress con dobutamina in uno dei pazienti studiati. In alto vengono mostrati i frame telediastolici senza (a sinistra) e con mezzo di contrasto (a destra), in basso i corrispondenti frame telesistolici. L'uso del mezzo di contrasto determina un miglioramento della visualizzazione del bordo endocardico che è particolarmente significativo a livello della parete laterale e dell'apice laterale.

contrasto rispettivamente) mentre in condizioni basali la concordanza interosservatore non veniva significativamente influenzata ( $k = 0.64$  vs  $0.63$  senza e con contrasto rispettivamente).

## Discussione

Il nostro studio ha documentato che in pazienti con finestra acustica scadente o subottimale l'utilizzo del mezzo di contrasto migliora la visualizzazione del bordo endocardico sia in condizioni basali che al picco dello stress con dobutamina. Tale miglioramento è peraltro limitato alle proiezioni apicali ed in particolare alla parete anteriore e laterale mentre nelle proiezioni parasternali l'utilizzo del mezzo di contrasto peggiora la visualizzazione della parete dorsale.

Altri studi hanno mostrato risultati analoghi ai nostri: Rainbird et al.<sup>11</sup> su 300 pazienti hanno dimostrato che l'uso di Optison, un mezzo di contrasto di seconda generazione, determina una migliore visualizzazione delle pareti del miocardio quando la definizione del bordo endocardico è inadeguata con la sola seconda armonica, e ne consigliano l'uso in caso di mancata o subottimale visualizzazione di segmenti multipli a riposo, ed in caso di immagini che si deteriorano marcatamente durante l'eco-stress. Anche nel nostro studio si osserva un deterioramento delle immagini al picco dello stress, infatti la visualizzazione del bordo endocardico passa dal 71% in basale al 64% al picco. L'aggiunta del mezzo di contrasto migliora la visualizzazione in modo significativo al picco dello stress con un 76% di segmenti che raggiun-

gono la completa visualizzazione. Schnaack et al.<sup>12</sup> hanno utilizzato BY963 come mezzo di contrasto durante eco-stress con dobutamina e hanno dimostrato una migliore definizione del bordo endocardico nelle proiezioni apicali sia a riposo che durante test con dobutamina, ma una mancanza di beneficio nelle proiezioni parasternali. Anche l'esperienza di Ikonomidis et al.<sup>7</sup> dimostra, dopo somministrazione di Infoson durante eco-stress con dobutamina, un miglioramento della definizione endocardica nelle proiezioni apicali soprattutto a carico dei segmenti basali delle pareti laterale ed anteriore. Nel nostro studio, similmente ai risultati dello studio di Schnaack et al.<sup>12</sup>, abbiamo osservato un miglioramento della visualizzazione più evidente nei segmenti apicali rispetto a quelli basali. Tale discrepanza potrebbe essere legata sia alle diverse caratteristiche dei mezzi di contrasto utilizzati che al diverso setting dell'apparecchiatura ecocardiografica, variazioni tecniche che producono un differente livello di attenuazione nel campo distale. La causa del peggioramento della visualizzazione del bordo endocardico nei segmenti dorsali può essere spiegata dal fenomeno dell'attenuazione, un artefatto comune quando si utilizza il mezzo di contrasto, legato all'elevata ecogenicità delle microbolle. Infatti, se vi è un'alta concentrazione di microbolle nel campo vicino, un'ampia porzione dell'energia ultrasonora si disperde e non può essere trasmessa fino alle strutture del campo lontano a livello del quale si osserva un'ombra o un'area scura al suo centro<sup>13</sup>. Nella nostra esperienza abbiamo osservato che l'elevata concentrazione di mezzo di contrasto nel ventricolo destro causava un'ombra scura che coinvolgeva la parete dorsale. Il miglioramento della visualizzazione dell'endocardio che si osserva nelle proiezioni apicali soprattutto a livello delle pareti anteriore e laterale è legato alla capacità del mezzo di contrasto di migliorare la definizione del bordo endocardico soprattutto nei segmenti laterali che notoriamente risentono della perdita di definizione nel campo laterale rispetto a quello assiale tipica dei comuni ecografi commerciali.

Nella nostra esperienza il miglioramento della visualizzazione del bordo endocardico si è tradotto in un miglioramento della concordanza interosservatore nelle immagini registrate al picco dello stress che non risulta però statisticamente significativa. Tale dato potrebbe essere legato sia al numero limitato di pazienti studiati che alla buona concordanza interosservatore ottenuta nel nostro studio già con la sola seconda armonica, superiore a quella dello studio di Hoffmann et al.<sup>3</sup>.

In conclusione, sulla base di questa nostra esperienza preliminare, l'uso del mezzo di contrasto durante eco-stress con dobutamina è consigliato limitatamente alle proiezioni apicali per migliorare la visualizzazione del bordo endocardico, sia in pazienti con finestra acustica scadente in basale, che in quelli con buona finestra acustica in basale ma con notevole deterioramento della qualità delle immagini al picco dello stress. È verosimile che l'uso di mezzi di contrasto di ultima genera-

zione consenta un ulteriore miglioramento della visualizzazione dell'endocardio rispetto a quella osservata con il mezzo di contrasto da noi usato e che tale miglioramento si traduca in un ulteriore aumento della concordanza interosservatore e dell'accuratezza diagnostica dell'eco-stress.

## Riassunto

**Razionale.** Scopo dello studio è stato di valutare se, in pazienti con finestra acustica subottimale o scadente, l'uso del mezzo di contrasto in aggiunta alla seconda armonica durante eco-stress con dobutamina migliora la visualizzazione dell'endocardio ed aumenta la concordanza interosservatore nella valutazione della cinesi regionale.

**Materiali e metodi.** Ventuno pazienti con finestra acustica scadente o subottimale sono stati sottoposti ad eco-stress con dobutamina. Le immagini eco nelle proiezioni parasternale asse lungo ed asse corto, apicale 4 camere e 2 camere, sono state digitalizzate in cine-loop in basale e al picco dello stress, prima e dopo iniezione di mezzo di contrasto (Levovist 400 mg/ml). La cinesi regionale è stata valutata in cieco da due osservatori.

**Risultati.** Il mezzo di contrasto ha migliorato la visualizzazione segmentaria sia in basale (visualizzazione completa nel 74% dei segmenti con contrasto rispetto a 71% senza contrasto,  $p = \text{NS}$ ) che al picco (76 vs 64%,  $p < 0.001$ ). Considerando le singole proiezioni il mezzo di contrasto ha migliorato significativamente la visualizzazione della cinesi segmentaria nella proiezione apicale 4 camere in basale (87 vs 72%,  $p < 0.01$ ) e al picco (89 vs 66%,  $p < 0.001$ ) e nella proiezione apicale 2 camere in basale (81 vs 61%,  $p < 0.001$ ) e al picco (89 vs 55%,  $p < 0.001$ ). Considerando i singoli segmenti la visualizzazione è migliorata in modo significativo nei segmenti della parete anteriore e nei segmenti medio-distali della parete laterale in basale e al picco. Il mezzo di contrasto ha migliorato in maniera non significativa la concordanza interosservatore nella valutazione della cinesi segmentaria al picco dello stress ( $k = 0.63$  vs  $0.67$  senza e con contrasto rispettivamente) mentre non ha influenzato la concordanza interosservatore in basale.

**Conclusioni.** L'uso del Levovist durante eco-stress con dobutamina migliora significativamente la visualizzazione della cinesi segmentaria nelle proiezioni apicali sia in basale che al picco e migliora la concordanza interosservatore nella valutazione della cinesi segmentaria al picco dello stress.

**Parole chiave:** Dobutamina; Ecocontrasto; Eco-stress.

## Bibliografia

1. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, et al. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of

- dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 330-6.
2. Franke A, Hoffmann R, Kühl HP, et al. Non-contrast second harmonic imaging improves interobserver agreement and accuracy of dobutamine stress echocardiography in patients with impaired image quality. *Heart* 2000; 83: 133-40.
  3. Hoffmann R, Marwick TH, Poldermans D, et al. Refinements in stress echocardiographic techniques improve inter-institutional agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *Eur Heart J* 2002; 23: 821-9.
  4. Crouse LJ, Cheirif J, Hanly DE, et al. Opacification and border delineation improvement in patients with suboptimal endocardial border definition in routine echocardiography: results of the Phase III Albunex Multicenter Trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1494-500.
  5. Porter TR, Xie F, Kricsfeld A, Chiou A, Dabestani A. Improved endocardial border resolution during dobutamine stress echocardiography with intravenous sonicated dextrose albumin. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1440-3.
  6. Falcone RA, Marcovitz PA, Perez JE, Dittrich HC, Hopkins WE, Armstrong WF. Intravenous albunex during dobutamine stress echocardiography: enhanced localization of left ventricular endocardial borders. *Am Heart J* 1995; 130: 254-8.
  7. Ikonomidis I, Holmes E, Narbuvoold H, Bolstad B, Muan B, Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular wall motion and delineation of the endocardial border after intravenous injection of Infuson during dobutamine stress echocardiography. *Coron Artery Dis* 1998; 9: 567-76.
  8. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
  9. Previtali M, Fetiveau R, Lanzarini L, Cavalotti C, Klersy C. Prognostic value of myocardial viability and ischemia detected by dobutamine stress echocardiography early after acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 380-6.
  10. von Bibra H, Sutherland G, Becher H, Neudert J, Nihoyannopoulos P. Clinical evaluation of left heart Doppler contrast enhancement by a saccharide-based transpulmonary contrast agent. The Levovist Cardiac Working Group. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 500-8.
  11. Rainbird AJ, Mulvagh SL, Oh JK, et al. Contrast dobutamine stress echocardiography: clinical practice assessment in 300 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 378-85.
  12. Schnaack SD, Siegmund P, Spes CH, Tammen AR, Theisen K, Angermann CE. Transpulmonary contrast echocardiography: effects on delineation of endocardial border, assessment of wall motion and interobserver variability in stress echocardiograms of limited image quality. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 549-54.
  13. McCulloch M, Gresser C, Moos S, et al. Ultrasound contrast physics: a series on contrast echocardiography, article 3. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 959-67.