

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA IZQUIERDA UTILIZANDO MEDICIONES DE RESONANCIA 4D-FLOW

EVALUATION OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION USING 4D- FLOW CARDIAC MAGNETIC RESONANCE MEASUREMENTS

Luz V. Stipechi^a, Ariel F. Pascaner^a, Bruno Cruz Franchi^a, Mariano E. Casciaro^a, Elie Mousseaux^b y Damian Craiem^a

^a*Instituto de Medicina Traslacional, Transplante y Bioingeniería (IMeTTyB), Universidad Favaloro-
CONICET Solís 453, CP 1078, Buenos Aires, Argentina, volestipechi@gmail.com,
<http://imettyb.conicet.gov.ar>*

^b*Cardiovascular Imaging Unit Hôpital Européen Georges Pompidou, INSERM U970, Paris, France.*

Palabras clave: Función diastólica, Velocidad de propagación de flujo, Resonancia magnética cardiaca.

Resumen. Diversas enfermedades cardíacas generan alteraciones en la relajación del ventrículo izquierdo (VI) por lo que es esencial evaluar la función diastólica (FD) del mismo por métodos no invasivos. El objetivo de este trabajo fue emular la medición 2D de velocidad de propagación (Vp) calculada en ecocardiografía utilizando resonancia magnética cardiaca en la modalidad 4D-Flow. Se analizaron imágenes de 30 voluntarios sanos (67% mujeres, edad 44±17 años). Se trazaron de manera automática tres caminos de análisis alternativos en 3D siguiendo el patrón de flujo de entrada en el VI durante la diástole. Se creó un mapa temporal-espacial de velocidad para cada camino y se estimó Vp como la pendiente de una recta de regresión que conecta los puntos de velocidad que superan un umbral de 42cm/s. Para comparar los tres caminos, se estudió la correlación de Vp con la edad, obteniéndose el mejor r de 0.63 por el camino curvilíneo.

Keywords: Diastolic Function, Flow propagation velocity, Cardiac magnetic resonance.

Abstract. Different heart diseases generate alterations in the the left ventricle (LV) relaxation, so it is essential to evaluate the diastolic function (DF) by non-invasive methods. The aim of this work was to emulate the 2D velocity of propagation (Vp) measurement calculated in echocardiography using cardiac magnetic resonance imaging in the 4D-Flow modality. Images of 30 healthy volunteers (67% women, age 44 ± 17 years) were analyzed. Three alternative 3D pathways describing the inflow pattern within the LV at diastole were automatically determined. A time-space velocity map was created along them, estimating Vp as the slope of a regression model connecting the aliased velocities that exceed 42cm/s. To compare the three methods, the correlation of Vp with age was studied, obtaining the best r value of 0.63 though the curvilinear pathway.

1 INTRODUCCIÓN

Para comprender la función cardíaca y las alteraciones que se producen en la misma debido a enfermedades cardiovasculares, es esencial evaluar la función diastólica (FD) del ventrículo izquierdo (VI). Se deben tener en cuenta dos aspectos principales: la relajación miocárdica y la rigidez de la cámara (Nagueh, 2020). La disfunción diastólica es el resultado de una alteración en la relajación y un aumento en la rigidez de la cámara, lo que produce un aumento en las presiones de llenado cardíaco (Nagueh *et al.*, 2016). Los cambios relacionados con la edad también generan alteraciones de la FD, pero la fracción de eyección se mantiene preservada (Ashrafpoor *et al.*, 2015). Actualmente, la evaluación de la FD se lleva a cabo mayormente con ecocardiografía mediante la estimación de parámetros, teniendo la ventaja de ser un método no invasivo (Nagueh *et al.*, 2016).

En la búsqueda de biomarcadores alternativos, se ha propuesto a la velocidad de propagación (V_p) como un índice de la FD (Brun *et al.*, 1992). La V_p es la propagación de la velocidad máxima durante la diástole temprana (onda E) dentro de la cavidad del VI a lo largo de un camino determinado. Convencionalmente, se utiliza la modalidad de ecocardiografía Doppler color en Modo M (CMMD por sus siglas en inglés, colour M-mode Doppler) que posee la habilidad de visualizar la propagación del flujo a lo largo de una línea que se extiende desde la válvula mitral (VM) hasta 4 cm de distancia dentro de la cavidad del VI durante la diástole. De esta manera, se obtiene un mapa de color temporal-espacial de velocidades, donde la V_p puede obtenerse como la pendiente del contorno de isovelocidad (De Boeck *et al.*, 2005). Una V_p lenta refleja una relajación del VI alterada, mientras que una $V_p > 50$ cm/s se considera normal (Nagueh *et al.*, 2009). En (Calkoen *et al.*, 2015) se utilizaron diferentes valores de corte de V_p dependiendo del rango etario, siendo mayor para sujetos menores a 30 años.

Sin embargo, al medir V_p de esta manera solo se obtiene el flujo del VI en una sola dimensión lineal, y por lo tanto solo puede examinarse una única componente direccional de la velocidad. Como alternativa, se han propuesto métodos para medir V_p utilizando resonancia magnética cardíaca (RMC) con contraste de fase, lo que permite una mejor visualización tridimensional (3D) del camino de evaluación de la propagación del flujo (Calkoen *et al.*, 2015). El VI es una estructura en 3D, por lo que estimar la V_p a partir de un campo vectorial de velocidades en un espacio tridimensional podría significar una mejora.

En la secuencia de RMC 4D-Flow se codifican las velocidades del flujo en las tres direcciones, en cada punto de un volumen y en función del tiempo (3D+t), junto con la información anatómica estructural. Los planos de medición del flujo pueden posicionarse retrospectivamente en orientaciones arbitrarias durante el post-procesamiento permitiendo determinar el instante y posición del pico de velocidad de la onda E durante el llenado temprano en cualquier punto dentro del VI. De esta manera, se puede imitar el mapa de color temporal-espacial de velocidades que se utiliza en ecocardiografía, pero a partir de caminos trazados en 3D, lo que permitiría realizar una mejor estimación de V_p .

El objetivo de este trabajo fue entonces estimar V_p a partir de estudios cardíacos adquiridos con la modalidad 4D-Flow durante el llenado temprano del VI en un grupo de 30 voluntarios sanos de entre 20 y 80 años de edad. Para ello, se han evaluado tres caminos 3D de análisis dentro del VI y se compararon las correlaciones de los valores de V_p con la edad para cada uno.

2 METODOLOGÍA

La medición, visualización e interacción con las imágenes de resonancia magnética cardíaca (RMC) se implementó en la plataforma Lattido[®] (www.lattido.com) de nuestro

laboratorio y se programó en el lenguaje c#. Se programó la herramienta de análisis de FD que permitió el cálculo de la Vp. Este módulo trabaja inicialmente con tres regiones de interés (ROIs) ubicadas en planos paralelos dentro del VI. Cada ROI consiste en una curva cerrada situada en un plano y trazadas manualmente por un experto para cada sujeto de análisis. La primer ROI fue ubicada de forma ortogonal alrededor de las valvas de la válvula mitral (VM) y fue considerada como la posición de referencia. La tercera ROI se ubicó paralela a ~4 cm de la primera hacia el ápex del VI guiándose por las intensidades de las velocidades en el pico de la onda E. La segunda ROI fue posicionada en el punto medio entre las otras dos (~2 cm). De esta manera, los vectores normales de las tres curvas quedaron paralelos entre sí. Lattido permite calcular los vectores de velocidad sobre cada punto interno a las curvas que representan la cavidad del VI utilizando una interpolación trilineal de las velocidades adquiridas. Para analizar todas las velocidades dentro del ventrículo, se interpolaron automáticamente ROIs con sus centros separados por 0,5mm y todas paralelas a la VM.

Para poder calcular la Vp fue necesario conocer la velocidad a lo largo del ventrículo, desde la VM hasta el ápex, en cada fase temporal. Se debe tener especial cuidado a la hora de reducir las tres dimensiones del ventrículo en un único camino, por lo que el objetivo de este trabajo consistió en elegir la mejor trayectoria del camino en la que se calcula una velocidad representativa. Para ello, se compararon tres alternativas distintas:

- Camino de línea
- Camino de Análisis de Componentes Principales (ACP)
- Camino curvilíneo

El software provee un método de visualización análogo al mapa de color de CMMD, donde el eje 'x' representa el tiempo a lo largo del ciclo cardiaco, el eje 'y' la distancia desde la VM (inferior) hasta el ápex (superior) y donde el color de cada píxel representa la velocidad del flujo de sangre correspondiente a la posición dentro de una línea central. Esta posición donde se muestrea la velocidad, no varía a lo largo del ciclo cardiaco.

2.1 Caminos de análisis

Camino de línea: Para el primer camino de análisis se decidió calcular la velocidad a lo largo de una línea que conecta los centros de la primera y de la última ROI. La idea de seguir la línea central del ventrículo es análoga a la utilizada en ecocardiografía CMMD (De Boeck *et al.*, 2005). Se asume que la posición de la velocidad máxima del flujo se encuentra cerca de la línea central del ventrículo. Sin embargo, se sabe que esta posición varía y se aleja del centro a lo largo del ciclo cardíaco (Berlot *et al.*, 2019).

Camino de ACP: Partiendo del tiempo en el que ocurre el pico de velocidad de la onda E en la ROI perteneciente a la VM (medido con el método de línea) se realizó una regresión lineal de los puntos de Vmax en cada ROI. No se usó el enfoque de cuadrados mínimos debido a que este método minimiza la distancia en una sola dimensión. El ACP es una herramienta que permite transformar una serie de datos que se encuentran en una dada dimensión a otra menor, reteniendo la mayor variabilidad posible de los datos, simplificando el procesamiento de los mismos. El conjunto de datos del cual partimos puede ser pensado como N mediciones de 3 variables cuantitativas p. Cada variable puede ser pensada como una "dirección" del espacio. Se pueden crear infinitas bases nuevas a partir de las variables originales, en la que cada dirección nueva es una combinación lineal de las direcciones originales. El objetivo de usar ACP fue el de obtener de manera automática una nueva base para expresar los datos. Las direcciones que surgen de esta transformación se llaman componentes principales. Cada componente principal posee la máxima varianza posible; cada uno es ortogonal al anterior; la varianza total es igual a la del conjunto original. Así, el primer componente principal corresponde a la dirección de mayor variabilidad, sin la necesidad de

que sea ortogonal a ningún otro. El segundo componente principal busca la mayor varianza posible, ortogonal al primero, y así sucesivamente. El propósito de este método fue el de obtener una representación de los datos en un espacio reducido (en este caso, una línea), cuyo vector de dirección corresponde al primer componente principal. En resumen, se buscó el camino lineal que mejor represente las velocidades principales durante el llenado diastólico dentro del VI.

Camino curvilíneo: En este camino de análisis se parte de las líneas de corriente (streamlines) generadas en la VM. Si se considera un campo vectorial de velocidad en un espacio tridimensional, una streamline es un camino trazado por una partícula sin masa que se mueve en el flujo. Esta familia de curvas es tangente al vector velocidad en cada punto. El método consiste en generar un gran número de streamlines a nivel de la VM y promediar el primer grupo de curvas que alcance la última ROI. Al igual que para el método anterior, el camino se genera en la instancia temporal correspondiente al pico de la onda E en la VM para el camino de línea. Se obtiene como resultado una curva suave que sigue las regiones de altas velocidades del flujo dentro del ventrículo. Esta streamline promedio se divide en N puntos para obtener el camino de muestreo.

La representación de los tres métodos puede verse en la Figura 1.

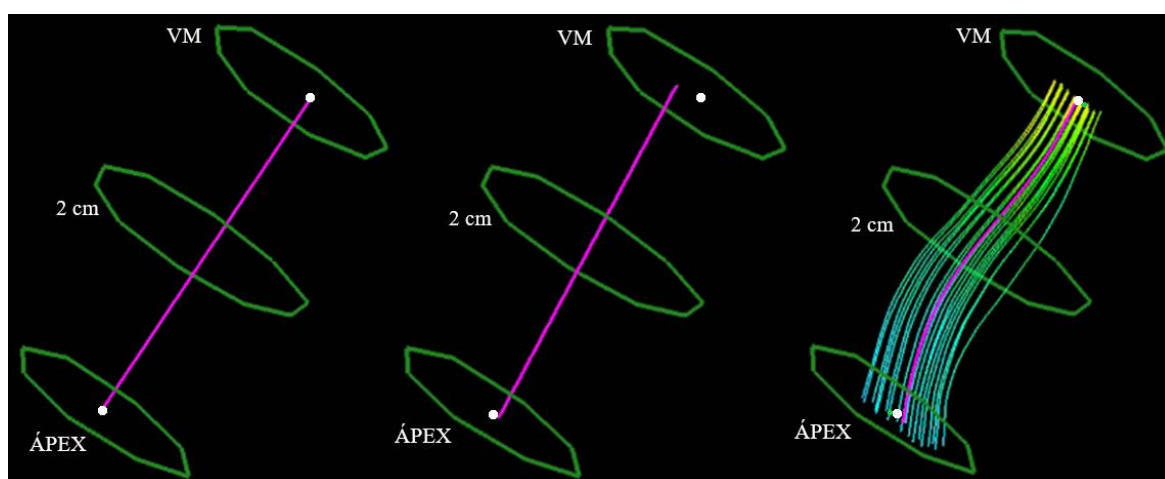


Figura 1: Caminos de análisis. De izquierda a derecha: camino de línea, camino de ACP, camino curvilíneo. Obsérvese como el camino de línea conecta los centros de la primera y última ROI, en ACP el camino es lineal y representa las direcciones de las velocidades máximas mientras que el camino curvilíneo sigue las líneas de corriente principales (streamlines).

2.2 Estimación de V_p

La velocidad de propagación V_p se calculó siguiendo el método ecocardiográfico como la pendiente de una recta de regresión lineal que conecta aquellos puntos de velocidad que superen un umbral de 42cm/s en el flanco ascendente de la onda E, para los cuales se genera un solapamiento (*aliasing*) que se observa como una transición del color amarillo al celeste (Figura 2). De esta manera, se calcula la pendiente de isovelocidad desde la base del VI en la VM y puede extenderse hasta 4cm dentro del VI, dependiendo de la selección de la región de interés rectangular llevada cabo por el usuario mediante un rectángulo (ver Figura 2). A diferencia del método ecocardiográfico donde el operador debe medir manualmente esta pendiente, aquí la recta de regresión fue calculada automáticamente utilizando todos los píxeles y disminuyendo así la variabilidad. En la Figura 3 se observa la propagación de velocidades dentro del VI.

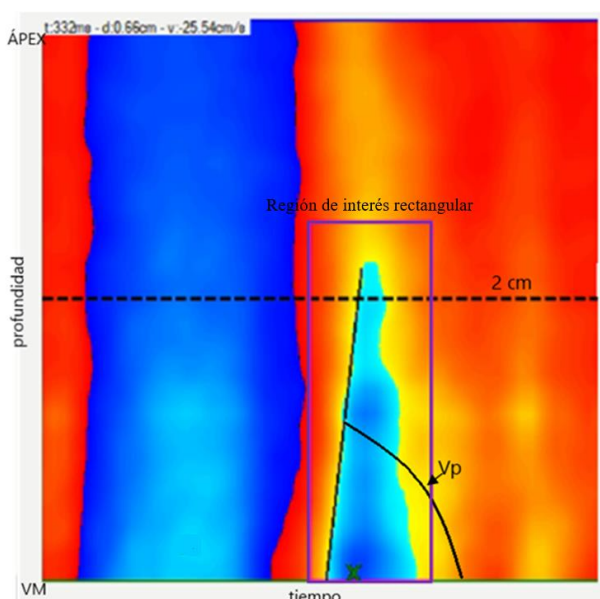


Figura 2: Uso del mapa de color temporal-espacial de velocidades para el cálculo de V_p . La cruz verde representa la velocidad máxima en diástole

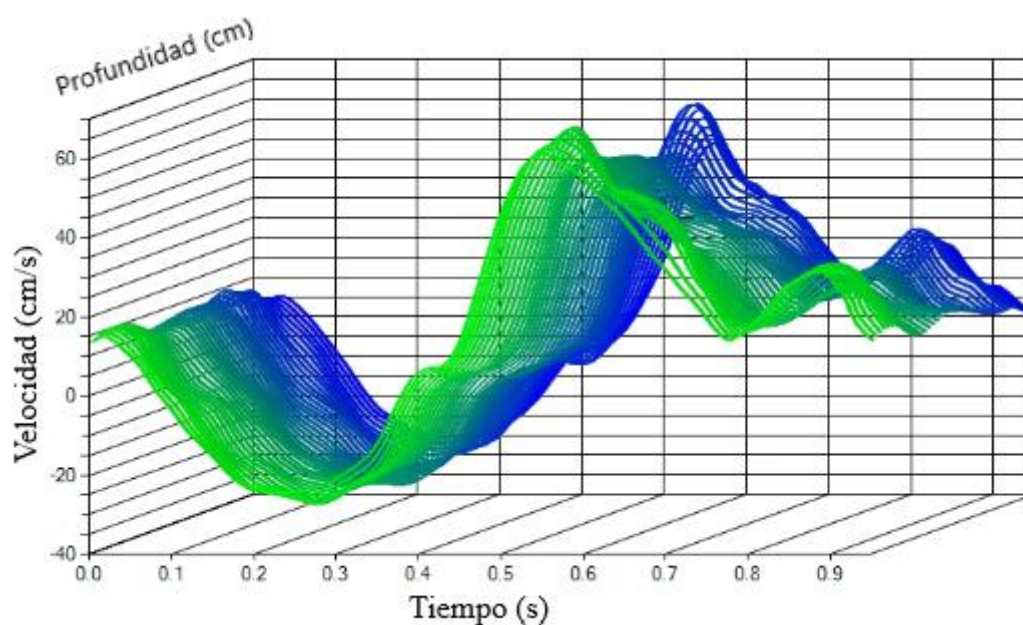


Figura 3: Velocidades representadas en el mapa de color temporal-espacial dentro del VI.

2.3 Cohorte de estudio

Para este proyecto se estudiaron retrospectivamente 30 estudios anonimizados provenientes de una base de datos en 4DFlow-MRI del Hospital Europeo Georges Pompidou (Francia) de voluntarios sanos. Las edades fueron 44 ± 17 (rango = 20-80) de los cuales 20 fueron mujeres (67%). Los estudios fueron autorizados por el comité de ética pertinente.

Para cada paciente se trazaron automáticamente los tres caminos de análisis, se construyeron los mapas de color, y se calcularon las V_p por el método de la pendiente. El

envejecimiento es un factor que reduce la velocidad de llenado del VI y por lo tanto la Vp. Para comparar las velocidades se realizaron correlaciones de Pearson con la edad y se calcularon los coeficientes de correlación.

3 RESULTADOS

Las mediciones de Vp llevadas a cabo con los distintos métodos se resumen en la Tabla 1. Los valores promedio de Vp fueron más altos cuando el camino de análisis fue el lineal y disminuyeron para los caminos ACP y curvilíneo junto con la dispersión. Para el camino curvilíneo, la mitad de los pacientes tuvieron una Vp superior a 50 cm/s y 73% un valor superior a 30 cm/s.

Caminos de análisis	Vp (cm/s) ($\mu \pm \sigma$)
Línea	54,9 \pm 29,4
ACP	49,3 \pm 21,3
Curvilíneo	51,2 \pm 24,9

Tabla 1: Mediciones de Vp con RMC en el VI utilizando el mapa de color temporal-espacial. Valores expresados como media \pm desviación estándar.

Los coeficientes de correlación de Vp con la edad obtenidos para los distintos métodos se resumen en la Tabla 2. En los tres casos se obtuvieron correlaciones negativas, es decir, una disminución de la Vp con el aumento de la edad. A medida que el camino de análisis se asemeja a las líneas de velocidad máxima dentro del VI, la correlación aumenta. La mejor correlación se encontró siguiendo el camino curvilíneo. En la Figura 4 puede observarse la nube de puntos y el análisis de regresión lineal para este camino.

Caminos de análisis	Correlación con edad (valor de r)
Línea	-0,43
ACP	-0,50
Curvilínea	-0,63

Tabla 2: Correlación de Vp con la edad para los caminos de análisis de línea, análisis de componentes principales (ACP) y curvilíneo (todos $p < 0.001$). Este último camino presentó la mejor correlación con la edad

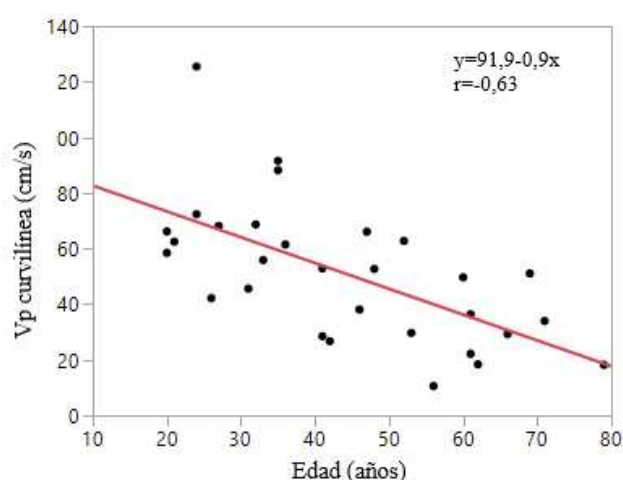


Figura 4: Análisis de regresión lineal para Vp-edad. Camino curvilíneo.

4 DISCUSIÓN

En este trabajo se logró emular el mapa de color temporal-espacial utilizado en ecocardiografía para estimar la velocidad de propagación V_p durante el llenado diastólico utilizando la modalidad de RMC-4D Flow. La principal ventaja fue poder trazar caminos de análisis de las velocidades en 3D dentro del VI y que acompañen mejor las líneas de corriente principales. De esta manera, se evaluaron tres alternativas para crear el mapa de velocidades: el *camino de línea*, que une los centros de la primera y última ROI, *camino de ACP*, que sigue las velocidades máximas y el *camino curvilíneo* que promedia el primer grupo de streamlines que alcanzan el ápex. Los valores de V_p calculados utilizando el tercer y último camino fueron los que mejor correlacionaron negativamente con la edad, indicando un método alternativo que podrá evaluarse en futuros trabajos.

Un estudio riguroso de la FD requiere mediciones de las presiones intraventriculares con catéteres de alta fidelidad. De estos registros se pueden obtener la constante de tiempo de relajación (τ), la presión ventricular de fin de diástole antes y después de la contracción auricular, y la rigidez ventricular, que requiere medir el volumen ventricular simultáneamente (Mitter *et al.*, 2017; Nagueh *et al.*, 2016). Debido a que estas mediciones invasivas son poco prácticas como estudios de rutina, en los últimos años ha crecido el interés en métodos no invasivos, particularmente en ecocardiografía. Las variables mencionadas se estiman a través de la relación con parámetros ecocardiográficos cuyos valores se encuentran dentro de rangos definidos en estudios poblacionales (Nagueh *et al.*, 2016). Dentro de los parámetros ecocardiográficos utilizados se pueden mencionar las velocidades de flujo E y A, correspondientes al llenado diastólico temprano y al llenado por la contracción auricular respectivamente, el cociente E/A, el tiempo de desaceleración de la onda E, el tiempo de relajación isovolumétrica e índices derivados de Doppler tisular (Nagueh *et al.*, 2016). Se ha demostrado que el pico de la onda E disminuye con la edad, mientras que el pico de onda A aumenta, lo que resulta en una disminución normal del índice E/A. Además, los tiempos de desaceleración y de relajación isovolumétrica se prolongan con el paso de la edad (Ashrafpoor *et al.*, 2015). Sin embargo, estos parámetros son afectados por distintas variables hemodinámicas y se debe tener en cuenta el contexto clínico de cada paciente y las condiciones de carga, ya que muchos de ellos son dependientes de la precarga, lo que puede derivar en una interpretación incorrecta de los resultados (Nagueh, 2020). Estudios han demostrado que en algunos casos se genera una pseudonormalización de los parámetros en pacientes con disfunción sistólica o cardiomiopatía hipertrófica (Nishihara *et al.*, 2000) (Nagueh *et al.*, 2016). Es decir, pacientes con una avanzada disfunción diastólica pueden presentar un cociente de E/A dentro de los rangos normales.

En (García *et al.*, 2000) se ha demostrado que la V_p es independiente de la precarga y se sabe, además, que este índice correlaciona con la constante de tiempo τ y el índice E/ V_p correlaciona con la presión auricular izquierda (Nagueh *et al.*, 2009).

Si bien la modalidad CMMD es el método convencionalmente utilizado para medir V_p , con el mismo solo se estima la velocidad de propagación del flujo del VI en una sola dimensión lineal y debido a la complejidad de los patrones de flujo intraventriculares, se sabe que la posición de la velocidad máxima puede variar a lo largo del tracto de entrada de la sangre y no necesariamente seguir una línea recta, limitando la medición de la velocidad máxima verdadera con CMMD. En (Chan *et al.*, 2017) se demostró que la medición de V_p depende del camino que sigue el flujo de entrada y cómo se reduce la variabilidad al seguir el pico de velocidad a lo largo del mismo.

En este trabajo, se buscó estimar la V_p teniendo en cuenta los tres componentes de velocidad presentes en el flujo sanguíneo del VI utilizando el mapa de color temporal-espacial

de velocidades creado a partir de las tres alternativas de caminos 3D de análisis mencionadas anteriormente. Los valores obtenidos de Vp se correlacionaron negativamente con la edad, obteniéndose un coeficiente de correlación mayor para el camino curvilíneo. Esto indica que a medida que el camino de análisis se aproxima mejor a las velocidades máximas representativas del flujo dentro del VI, se puede obtener una mejor estimación de la Vp. Este método deberá verificarse en un mayor número de voluntarios y en pacientes con disfunción diastólica. Además de ofrecer un análisis 3D del camino de análisis de las velocidades, nuestro algoritmo permite calcular automáticamente la Vp por el método de la pendiente. En ecocardiografía, el operador debe trazar manualmente esta pendiente, aumentando así la variabilidad de la medición.

Dentro de las limitaciones presentes en este trabajo, se puede mencionar que no se llevaron a cabo mediciones ecocardiográficas de los voluntarios sanos bajo estudio con la modalidad de CMMD, impidiendo así la comparación entre ambos métodos. Esta es una tarea que se llevará a cabo en un futuro junto a la evaluación de pacientes con disfunción diastólica.

5 CONCLUSIONES

En este trabajo se creó un mapa de color temporal-espacial de velocidades similar al utilizado en ecocardiografía Doppler pero con la modalidad de RMC-4D Flow utilizando tres alternativas como caminos de análisis. A partir del mapa generado, se estimó la Vp utilizando el método de la pendiente, y se correlacionó su valor con la edad asumiendo que el envejecimiento disminuye la velocidad de llenado del VI durante la diástole. La Vp calculada a partir del camino curvilíneo fue la que mejor correlacionó negativamente con la edad, demostrando la importancia de incluir la información de la velocidad en las tres dimensiones para el cálculo de la velocidad de propagación.

REFERENCIAS

- Ashrafpoor G, Bollache E, Redheuil A, De Cesare A, Giron A, Defrance C, Azarine A, Perdrix L, Ladouceur M and Diebold B J E r., Age-specific changes in left ventricular diastolic function: a velocity-encoded magnetic resonance imaging study. *European radiology*, 25:1077-86, 2015.
- Berlot B, Mur J L M, Jug B, Muñoz D R, Megias A, Rojo E C, Fernández-Golfín C and Zamorano J L J T i j o c i., Effect of diastolic dysfunction on intraventricular velocity behavior in early diastole by flow mapping. *The international journal of cardiovascular imaging*, 35 1627-36, 2019.
- Brun P, Tribouilloy C, Duval A-M, Iserin L, Meguira A, Pelle G and Dubois-Rande J-L J J o t A C o C., Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 20:420-32, 1992.
- Calkoen E E, Marsan N A, Bax J J, van den Boogaard P J, Roest A A, de Roos A and Westenberg J J J J o M R I., High-temporal velocity-encoded MRI for the assessment of left ventricular inflow propagation velocity: comparison with color M-mode echocardiography. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 42:1297-304, 2015.
- Chan B T, Yeoh H K, Liew Y M, Aziz Y F A, Sridhar G S, Hamilton-Craig C, Platts D, Lim E J M, engineering b and computing, Left ventricular flow propagation velocity measurement: Is it cast in stone?. *Medical & biological engineering & computing*, 55:1883-93, 2017.
- De Boeck B W, Oh J K, Vandervoort P M, Vierendeels J A, Van Der Aa R P and Cramer M J

- M J E j o h f., Colour M-mode velocity propagation: a glance at intra-ventricular pressure gradients and early diastolic ventricular performance. *European journal of heart failure*, 7:19-28, 2005.
- Garcia M J, Smedira N G, Greenberg N L, Main M, Firstenberg M S, Odabashian J and Thomas J D J J o t A C o C., Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *Journal of the American College of Cardiology*, 35:201-8, 2000.
- Mitter S S, Shah S J and Thomas J D J J o t A C o C., A test in context: E/A and E/e' to assess diastolic dysfunction and LV filling pressure, 69:1451-64, 2017.
- Nagueh S F, Appleton C P, Gillebert T C, Marino P N, Oh J K, Smiseth O A, Waggoner A D, Flachskampf F A, Pellikka P A and Evangelisa A J E J o., Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European Journal of Echocardiography*, 10:165-93, 2009.
- Nagueh S F, Smiseth O A, Appleton C P, Byrd B F, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf F A, Gillebert T C, Klein A L and Lancellotti P J E J o E., Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*, 17:1321-60, 2016.
- Nagueh S F J J C I., Left ventricular diastolic function: understanding pathophysiology, diagnosis, and prognosis with echocardiography. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 13:228-44, 2020.
- Nishihara K, Mikami T, Takatsuji H, Onozuka H, Saito N, Yamada S, Urasawa K and Kitabatake A J J o t A S o E., Usefulness of early diastolic flow propagation velocity measured by color M-mode Doppler technique for the assessment of left ventricular diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 13:801-8, 2000.