

Avaliação Volumétrica Tridimensional da Função Diastólica Por Ressonância Magnética Cardíaca: *Multi-Ethnic Study Of Atherosclerosis* (MESA)

Three-Dimensional Volumetric Assessment of Diastolic Function by Cardiac Magnetic Resonance Imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)

Marcelo S Nacif,^{1,2,3} Andre L. C. Almeida,² Alistair A Young,⁴ Brett R Cowan,⁴ Anderson C Armstrong,² Eunice Yang,¹ Christopher T Sibley,¹ W. Gregory Hundley,⁵ Songtao Liu,¹ Joao AC Lima,² David A Bluemke,^{1,6}

Radiology and Imaging Sciences - National Institutes of Health Clinical Center,¹ Bethesda, MD, USA; Division of Cardiology, Johns Hopkins University School of Medicine,² Baltimore, MD, USA; Radiology Department, Universidade Federal Fluminense,³ Niterói, RJ, Brazil; Auckland MRI Research Group, University of Auckland,⁴ Auckland, New Zealand; Department of Internal Medicine and Radiology, Wake Forest University School of Medicine,⁵ Winston-Salem, North Carolina, USA; Molecular Biomedical Imaging Laboratory, National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering,⁶ Bethesda, MD, USA.

Resumo

Fundamento: A ressonância magnética cardíaca necessita de um método simples e robusto para a avaliação da função diastólica que pode ser feito com sequências protocolares de rotina.

Objetivo: Desenvolver e validar a avaliação volumétrica da função diastólica através de um modelo tridimensional (3D) com utilização de imagens de ressonância magnética cardíaca (RMC) e comparar os resultados obtidos com este modelo com os obtidos por ecocardiografia.

Métodos: Os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento e foram incluídos se tivessem sido submetidos no mesmo dia tanto à ecocardiografia quanto à cine RMC com precessão livre no estado estacionário (*steady-state free precession*, SSFP). Pontos-guia foram utilizados no anel mitral septal e lateral para definir a velocidade de estiramento no início da diástole (E'), enquanto curvas de volume-tempo do modelo 3D foram utilizadas para avaliar os parâmetros de enchimento diastólico. Foram determinadas a correlação entre a RMC 3D e a ecocardiografia, além da acurácia da RMC em classificar o grau de função diastólica.

Resultados: Ao todo, 102 sujeitos foram incluídos no estudo. A razão E/A pela RMC esteve positivamente associada com a razão E/A obtida pela ecocardiografia ($r = 0,71$, $p < 0,0001$). Estiveram positivamente associadas a velocidade de relaxamento diastólico inicial ao Doppler tecidual e a velocidade de relaxamento longitudinal de deslocamento do anel mitral lateral ($p = 0,007$), bem como a razão entre E/e' por Doppler e E/E' pela RMC ($p = 0,01$). A velocidade normalizada de pico de enchimento (EM) determinada pela RMC e o tempo de desaceleração (TD) foram capazes de prever a disfunção diastólica (áreas sob a curva [AUCs] = 0,70 e 0,72, respectivamente). Além disso, a razão E/E' lateral mostrou boa utilidade para a identificação da disfunção diastólica (AUC = 0,80). No geral, a ecocardiografia e a RMC apresentaram excelente concordância interobservador e intraobservador (coeficiente de correlação intraclass 0,72 - 0,97).

Conclusão: Uma modelagem 3D de imagens padrões de cine RMC foi capaz de identificar os indivíduos do estudo com função diastólica reduzida e mostrou uma boa reprodutibilidade, sugerindo ter potencial na avaliação rotineira da função diastólica por RMC. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):552-563)

Palavras-chave: Função Ventricular; Avaliação; Ressonância Magnética; Imagem Tridimensional; Ecocardiografia Tridimensional.

Abstract

Background: Cardiac Magnetic Resonance is in need of a simple and robust method for diastolic function assessment that can be done with routine protocol sequences.

Objective: To develop and validate a three-dimensional (3D) model-based volumetric assessment of diastolic function using cardiac magnetic resonance (CMR) imaging and compare the results obtained with the model with those obtained by echocardiography.

Methods: The study participants provided written informed consent and were included if having undergone both echocardiography and cine steady-state free precession (SSFP) CMR on the same day. Guide points at the septal and lateral mitral annulus were used to define the early longitudinal relaxation rate (E'), while a time-volume curve from the 3D model was used to assess diastolic filling parameters. We determined the correlation between 3D CMR and echocardiography and the accuracy of CMR in classifying the diastolic function grade.

Results: The study included 102 subjects. The E/A ratio by CMR was positively associated with the E/A ratio by echocardiography ($r = 0.71$, $p < 0.0001$). The early diastolic relaxation velocity by tissue Doppler and longitudinal relaxation rate for the lateral mitral annulus displacement were positively associated ($p = 0.007$), as were the ratio between Doppler E/e' and CMR E/E' ($p = 0.01$). CMR-determined normalized peak E (NE) and deceleration time (DT) were able to predict diastolic dysfunction (areas under the curve [AUCs] = 0.70 and 0.72, respectively). In addition, the lateral E/E' ratio showed good utility in identifying diastolic dysfunction (AUC = 0.80). Overall, echocardiography and CMR interobserver and intraobserver agreements were excellent (intraclass correlation coefficient range 0.72 - 0.97).

Conclusion: 3D modeling of standard cine CMR images was able to identify study subjects with reduced diastolic function and showed good reproducibility, suggesting a potential for a routine diastolic function assessment by CMR. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(6):552-563)

Keywords: Ventricular Function; Evaluation; Magnetic Resonance; Imaging Three Dimensional; Echocardiography, Three -Dimensional.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Marcelo Souto Nacif •

Av. São João 2400 apto 232B. CEP 12242-000, Jd. das Colinas, São José dos Campos, SP - Brasil

E-mail: msnacif@yahoo.com.br, msnacif@gmail.com

Artigo recebido em 19/04/2016, revisado em 19/12/2016, aceito em 19/12/2016

Introdução

A prevalência e o custo do tratamento da insuficiência cardíaca (IC) nos Estados Unidos são altos. Estimou-se que em 2008 esta condição afetou 5,3 milhões de adultos e esteve associada a um gasto de 34,8 bilhões de dólares.^{1,2} Aproximadamente 50% dos pacientes foram descritos como tendo IC diastólica.^{1,2} A disfunção diastólica é um componente cada vez mais reconhecido de uma variedade de doenças do miocárdio^{3,4} e o seu reconhecimento é necessário para o manejo dos pacientes.⁵

A ecocardiografia é atualmente utilizada como padrão de referência na avaliação da disfunção diastólica.⁶⁻¹⁰ Com imagens obtidas pela ressonância magnética cardíaca (RMC), a função diastólica é avaliada com uso de sequências de pulso especiais, tais como análise de contraste de fase ou *tagging* de tecido miocárdico.^{5,6,8,11-16} Estas avaliações requerem tempo adicional e um programa para aquisição e análise. Como resultado, a avaliação diastólica pela RMC não é rotineiramente utilizada.^{5,17,18} Portanto, a RMC requer um método simples e robusto para avaliação da função diastólica, que possa ser realizado com sequências rotineiras de protocolo.

Um modelo tridimensional (3D) da função miocárdica foi desenvolvido para avaliar a função miocárdica com base em imagens de cine RMC com precessão livre no estado estacionário (*steady-state free precession, SSFP*).¹⁹ Uma análise da função sistólica baseada no modelo é relativamente rápida (~15 minutos por exame de RMC) e permite a extração de parâmetros de funções que variam de acordo com o tempo e que podem caracterizar a função diastólica.¹⁹⁻²³

Assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma análise intraindividual para desenvolver e validar uma avaliação volumétrica da função diastólica baseada em um modelo 3D através da RMC e comparar os resultados obtidos com este modelo com os obtidos por ecocardiografia.

Métodos

População do estudo

O estudo incluiu participantes que foram submetidos à ecocardiografia e RMC entre 2008 e 2009 como parte de um subestudo do *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) no *Johns Hopkins Hospital*. Detalhes do estudo MESA foram descritos previamente.²⁴ Resumidamente, 1096 participantes sem doença cardiovascular clinicamente aparente e com idade entre 45-84 anos foram incluídos no estudo no campo do centro de Baltimore no momento basal entre 2000 e 2002. Um total de 149 participantes consecutivos foram convidados a participar do subestudo RMC-ecocardiografia. Os participantes foram excluídos se não tivessem sido submetidos a ambos os estudos no mesmo dia, se tivessem uma variabilidade da frequência cardíaca maior que 15 batimentos por minuto entre ambos os estudos, calcificação grave do anel mitral ou regurgitação da valva mitral, ou se as avaliações qualitativas da função ventricular esquerda (VE) estivessem comprometidas devido a arritmias ou má qualidade da imagem obtida por qualquer uma das modalidades (Figura 1). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local e todos os sujeitos entregaram um termo de consentimento para a participação.

Sendo um resultado de um estudo de correlação entre ecocardiografia e RMC, nem todas as variáveis foram utilizadas na análise. Nós iremos descrever as variáveis que podem ser obtidas por meio de ecocardiografia e a avaliação volumétrica da função diastólica com base no modelo 3D com uso da RMC.

Ecocardiografia

Ecocardiogramas foram obtidos por especialistas em ultrassonografia de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* (ASE).¹⁰ Os exames foram revisados *offline* por dois leitores. Os leitores 1 (A.L.C.A) e 2 (A.C.A.)

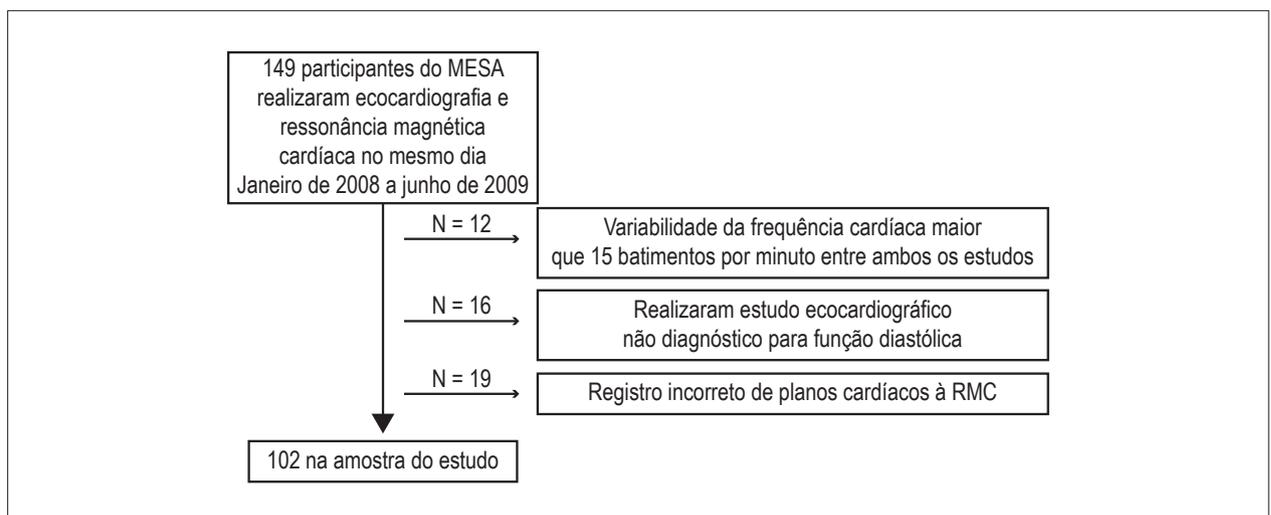


Figura 1 – Fluxograma da população do estudo. Abreviatura: RMC: ressonância magnética cardíaca.

possuíam 20 e 5 anos de experiência, respectivamente, na leitura de ecocardiogramas. Ecocardiogramas bidimensionais (2D) foram obtidos a partir de um escâner Aplio (*Toshiba Medical Systems Corp.*, Tochigi, Japão). As imagens foram adquiridas a partir de uma projeção apical quatro câmaras do VE. A aquisição das imagens foi feita com utilização de imagens harmônicas no modo B com ajuste de frequências do transdutor (1,7-3,5 MHz), frequência de repetição de pulso (40-80 *frames* por segundo), foco, largura do setor (tão estreita quanto possível), profundidade do setor (mínima) e ganho, a fim de otimizar a qualidade da imagem do miocárdio. As imagens foram gravadas digitalmente, armazenadas em CDs e transferidas para um terminal de computador para pós-processamento.

Velocidades de influxo mitral: Todas as medidas realizadas por Doppler foram analisadas conforme as recomendações da ASE.²⁵ A partir de gravações transmitrais, foram realizadas as seguintes medidas: a) pico da velocidade de enchimento transmitral no início da diástole (pico da velocidade de enchimento inicial [E]), em centímetros por segundo; b) pico da velocidade de enchimento transmitral na fase de contração atrial ao final da diástole (pico de velocidade de enchimento tardio [A]), em centímetros por segundo; c) tempo decorrido entre E e o ponto no qual a extrapolação da inclinação da desaceleração da velocidade da onda E cruza o zero basal (tempo de desaceleração [TD]), em milissegundos; d) tempo decorrido entre o pico sistólico até E (tempo até o pico E [TPE relativo]) em milissegundos; e) tempo decorrido entre o pico sistólico até A (tempo até o pico da onda A [TPA]), em milissegundos.

Medida da velocidade do anel mitral por Doppler tecidual: Imagens de Doppler tecidual pulsátil (DTP) foram obtidas nos cortes apicais para aquisição das velocidades anulares mitrais de acordo com as recomendações da ASE.²⁵ A amostra de volume foi colocada no miocárdio ventricular imediatamente adjacente ao anel mitral nas paredes septal e lateral. Com este método, foi acessada no presente estudo a velocidade de relaxamento miocárdico no início da diástole (e' ; cm/s) à medida que o anel se afasta do ápex.

Ressonância magnética cardíaca

Imagens de cine RMC foram adquiridas com um escâner de 1,5 T (Avanto, Siemens, Malvern, PA, EUA) com aquisição por SSFP 2D nas orientações de eixos longo vertical, longo horizontal e curto com os seguintes parâmetros: TE 1,16 ms, TR 3,2 ms, ângulo de inclinação 60°, largura de banda ± 1220 kHz, campo de visão (FOV) 36 cm, espessura de corte 8 mm, espessura entre os cortes 2 mm, matriz de aquisição 205 \times 256, número de médias = 1, número de cortes = 30. A média da resolução temporal reconstruída (intervalo R-R/número de fases cardíacas) foi de 30,43 \pm 5,44 ms.

As imagens de RMC foram analisadas com uso de uma versão de pesquisa do programa CIM 6.2, modificado para avaliação da função diastólica (*Auckland MRI Research Group, University of Auckland, Nova Zelândia*).¹⁹ A análise das imagens de RMC foi feita por dois leitores credenciados pelo *Auckland MRI Research Group*. Os leitores 1 (M.S.N.) e 2 (E.Y.) possuíam 7 anos e 1 ano de experiência, respectivamente, na leitura de RMC.

Curva tempo-volume: Todas as medidas de tempo foram definidas semiautomaticamente com correção manual com o observador utilizando um cursor na curva de tempo-velocidade (Figura 2). As seguintes medidas foram avaliadas: a) recuperação do volume diastólico (RVD), definida como o tempo a partir do final da sístole (FS) até o momento no qual o volume preencheu 80% do volume sistólico (mseg); b) E (mL/seg), o primeiro valor máximo da velocidade de enchimento detectado após o FS. O pico E também foi dividido pelo volume diastólico final (VDF) para gerar a velocidade normalizada de pico de enchimento E (EN). Medidas adicionais incluíram: c) tempo relativo do pico da velocidade de enchimento inicial (TRPE) (ms), o tempo de disparo ao pico E da fase FS; d) A (mL/seg), o segundo pico de enchimento após o FS. O pico A foi também indexado pelo VDF para gerar a velocidade normalizada do pico A de enchimento (AN); e) tempo relativo do pico da velocidade de enchimento atrial (TRPA; mseg), o tempo de disparo ao pico A da fase FS; e f) DT (ms), ou tempo de retardo de E subtraído da onda E descendente intersectando a linha de base.

Pontos-guia na junção da parede do VE com o anel mitral septal e na junção da parede do VE com o anel mitral lateral no corte de quatro câmaras foram utilizados para definir g) E' septal e h) E' lateral, respectivamente. A razão entre E e E' foi também calculada (Figura 3).

Nota-se que as taxas de RMC são expressas em volume (mL) por unidade de tempo, enquanto os parâmetros ecocardiográficos são expressos em distância (cm) por unidade de tempo. No entanto, a E' obtida por RMC é expressa como uma velocidade linear, semelhante ao seu correspondente ecocardiográfico.

Dados e análise estatística

A classificação da função diastólica utilizou três parâmetros ecocardiográficos recomendados pelo ASE para este fim: (1) septal $e' < 8$ cm/s, (2) lateral $e' < 10$ cm/s e (3) razão entre a média E e a média $e' \geq 10$.²⁵ Se todos os três critérios estivessem presentes, a função diastólica era classificada como tipo II (reduzida). Se somente dois critérios estivessem presentes ou um critério mais hipertrofia do VE, a função diastólica era classificada como tipo I (comprometida). A massa do VE foi avaliada pela ecocardiografia e dividida pela área da superfície corporal para definir o índice de massa do VE (IMVE). A hipertrofia do VE foi definida por um IMVE > 115 g/m² para homens e > 95 g/m² para mulheres, como recomendado pela ASE.²⁶

Os dados estão apresentados como média \pm desvio padrão (DP) para as variáveis contínuas e porcentagem para variáveis categóricas. Comparações múltiplas foram testadas por análise de variância (ANOVA) unifatorial com teste *post hoc* de Bonferroni. O teste exato de Fisher foi utilizado para examinar as diferenças entre proporções. Como as variáveis apresentavam distribuição normal, foi realizada análise de regressão linear através do coeficiente de correlação de Pearson (r), adotando-se a ecocardiografia como variável preditora e a RMC como variável dependente. Variáveis com unidades semelhantes foram comparadas com Bland-Altman. No entanto, em muitos casos os

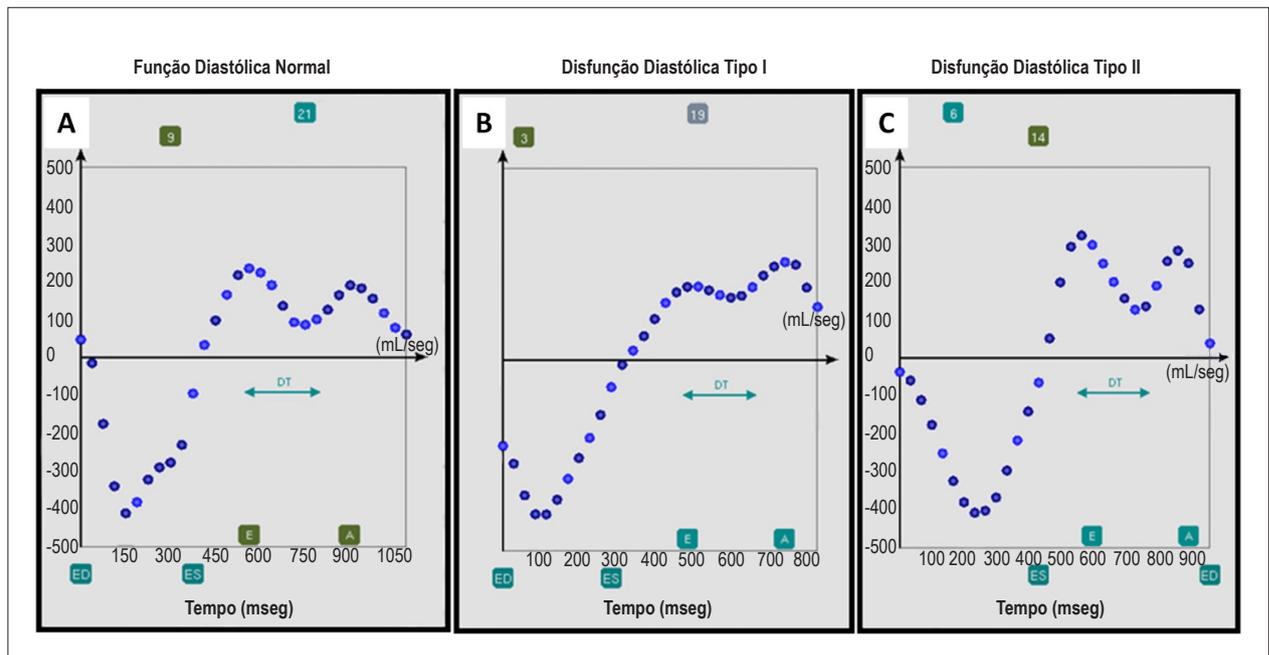


Figura 2 – Imagens de exemplos de funções diastólicas diferentes com uso do programa CIM. A) Normal, B) comprometida e C) reduzida. As seguintes medidas foram avaliadas: final da sístole (FS), final da diástole (FD), pico da velocidade de enchimento inicial (E), pico da velocidade de enchimento tardio (A) e tempo de desaceleração (TD). Todas as medidas temporais foram definidas de modo semiautomático com correção manual com o observador utilizando um cursor na curva de tempo-velocidade.

substitutos da RMC para os parâmetros ecocardiográficos estavam representados em unidades diferentes, portanto a análise de Bland-Altman era inadequada.

Análise de curva característica de operação do receptor (*receiver operating characteristic*, ROC) foi utilizada para identificar o desempenho diagnóstico da RMC para prever a disfunção diastólica. Isto foi realizado com uso do grupo com função diastólica reduzida à ecocardiografia como um marcador substituto de "verdadeiro positivo" para a disfunção diastólica nesta população, em comparação com o grupo normal como o "verdadeiro negativo" ($AUC \geq 0,5$ a $< 0,7$ = ajuste pobre, $AUC \geq 0,7$ a $< 0,9$ = bom ajuste e $AUC \geq 0,9$ a $1,0$ = excelente ajuste).

Concordâncias intraobservador e interobservador foram acessadas com uso do coeficiente de correlação intraclassa (CCI) com um modelo aleatório de duas vias ($CCI < 0,40$ = concordância pobre, $CCI \geq 0,40$ a $0,75$ = boa concordância, $CCI > 0,75$ = excelente concordância).

A análise estatística foi realizada com o programa Stata, versão 12.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, EUA). Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados

Ao todo, 102 participantes preencheram os critérios de inclusão (Figura 1). À ecocardiografia, a função diastólica foi classificada como normal em 66 (64,7%) pacientes, comprometida em 21 (20,6%) e reduzida em 15 (14,7%). A duração média da análise pela RMC (funções sistólica e diastólica) foi de $18,3 \pm 4,5$ minutos. Nota-se que a análise da

RMC também oferece parâmetros como volume e massa do VE, uma vez que a análise é realizada ao longo de todo o ciclo cardíaco. A duração média da análise ecocardiográfica (somente a função diastólica) foi de $4,6 \pm 0,6$ minutos ($p < 0,0001$ em comparação com a análise pela RMC). A função diastólica reduzida foi mais frequente em participantes diabéticos e hipertensos. As variáveis principais como a idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial sistólica (PAS), massa do VE, VDF e frequência cardíaca não mostraram variação significativa entre os grupos. As características dos sujeitos e os dados clínicos relacionados com suas funções VE estão resumidos na Tabela 1.

Os parâmetros ecocardiográficos mostraram aumento dos valores médios em associação com a gravidade da disfunção diastólica ($p < 0,05$, Tabela 2). No entanto, somente A não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O EN e o TD obtidos a partir de curvas-volume derivadas pela RMC mostraram tendências para a gravidade da disfunção diastólica semelhante às obtidas pela ecocardiografia ($p < 0,05$). A razão E/A pela RMC foi de $1,10 \pm 0,38$ no grupo normal e foi menor no grupo com comprometimento ($1,01 \pm 0,26$) e maior no grupo com função diastólica reduzida ($1,33 \pm 0,45$, $p = 0,03$). Todas as outras variáveis não apresentaram diferença entre os grupos (Tabela 2).

Velocidades do Doppler tecidual à ecocardiografia avaliaram e' e a razão E/e' . Em todas as regiões (septal e lateral do anel mitral), e' mostrou valores médios significativamente mais baixos no grupo com função diastólica normal (e' lateral = $11,6 \pm 2,4$ cm/s) e no grupo com função diastólica reduzida

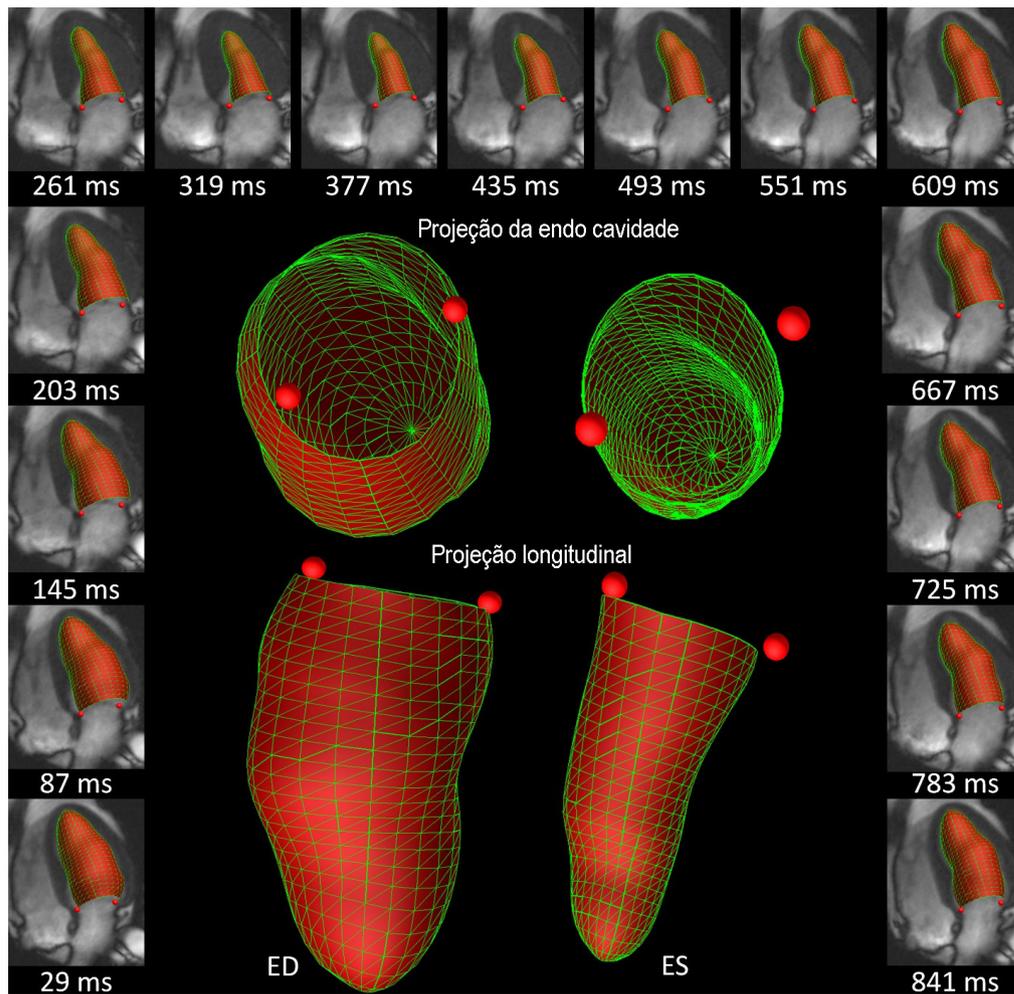


Figura 3 – Apresentações tridimensionais dos ajustes do modelo ao longo do ciclo cardíaco em um intervalo R-R de 870 ms (imagens externas) para avaliações de curvas-volume e curvas derivadas (mL/s). O movimento dos pontos-guia septais e laterais pode ser avaliado ao longo do tempo, calculando a distância entre o ponto definido e o ápice do modelo para a velocidade de relaxamento miocárdico longitudinal (mm/s). A superfície endocárdica está sombreada em vermelho e desenhada com linhas verdes.

(e' lateral = $6,9 \pm 1,8$ cm/s, $p < 0,05$). Além disto, E/e' aumentou a partir do grupo com função normal para o grupo com função diastólica reduzida ($6,65 \pm 1,8$ e $13,3 \pm 5,2$, respectivamente, $p < 0,0001$). Em comparação à RMC, as velocidades de estiramento no início da diástole (E) e E/E' mostraram tendências semelhantes a uma pior função diastólica tanto para a parede septal quanto para a lateral ($p < 0,05$ e $p < 0,001$, respectivamente) (Tabela 2).

A Tabela 3 destaca as associações entre a medida da função diastólica por ecocardiografia e RMC. A razão E/A à ecocardiografia correlacionou positivamente com a razão E/A à RMC ($r = 0,71$, $p < 0,0001$). Os limites de concordância de 95% entre os dois métodos foram de $-0,45\%$ a $+0,62\%$. Um pequeno viés (0,081%) em direção a uma maior razão E/A foi detectado pela RMC (Figura 4).

Valores de e' pelo Doppler tecidual e E' para o deslocamento do anel mitral lateral estiveram positivamente correlacionados ($r = 0,26$, $p = 0,007$), assim como E/e' pela RMC e

ecocardiografia ($r = 0,24$, $p = 0,01$). No entanto, ambas as medidas septais não mostraram correlação ($p > 0,05$).

Predição de redução da função diastólica por meio de ressonância magnética cardíaca

A Tabela 4 mostra a análise da curva ROC para a função diastólica reduzida para todos os parâmetros da RMC. O EN e o TD determinados pela RMC foram capazes de prever a disfunção diastólica (AUCs = 0,70 e 0,72, respectivamente). Além disso, a razão E/E' lateral pareceu útil na classificação da disfunção diastólica (AUC = 0,80) (Tabela 4).

Período do tempo diastólico e duração do ciclo cardíaco

Não foram detectadas diferenças significativas em relação aos valores relativos de TPE e TRPA obtidos pela RMC em comparação com aqueles obtidos por ecocardiografia (média TRPA: $183,3 \pm 47,32$ ms versus $181,5 \pm 27,45$ ms,

Tabela 1 – Características da população por graus de função diastólica

	Normal n = 66 (64,70%)	Tipo I n = 21 (20,60%)	Tipo II n = 15 (14,70%)	Valor de p
Idade (anos)	66,8 ± 8,9	65,5 ± 7,5	64,4 ± 9,7	0,60
45 a 64 anos	24 (36,3)	11 (52,3)	7 (46,6)	0,48*
65 a 84 anos	42 (63,6)	10 (47,6)	8 (53,3)	0,48*
Sexo (masculino)	26 (39,3)	7 (33,3)	6 (40,0)	0,91
Raça				
Branca, Caucasiana	41 (62,0)	11 (55,0)	6 (40,0)	0,25*
Negra, Afro-Americanos	25 (38,0)	10 (45,0)	9 (60,0)	0,25*
Peso (kg)	77,5 ± 15,1	80,3 ± 19,4	80,3 ± 22,2	0,73
Altura (cm)	168,0 ± 9,4	166,0 ± 11,2	166,1 ± 9,7	0,65
IMC (kg/m ²)	28,0 ± 4,4	29,1 ± 5,7	28,2 ± 7,1	0,71
ASC	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2	0,89
Tabagismo				
Nunca	27 (40,9)	9 (42,8)	5 (33,3)	0,37*
Anterior	33 (50,0)	12 (57,1)	7 (46,6)	0,37*
Atual	6 (9,0)	0 (0,0)	3 (20,0)	0,37*
Pressão arterial sistólica (mmHg)	121,8 ± 18,7	119,8 ± 14,6	121,3 ± 25,9	0,91
Pressão arterial diastólica (mmHg)	71,2 ± 11,2	66,3 ± 10,6	69,1 ± 10,7	0,21
Hipertensão (%)	33 (50,0)	7 (33,3)	9 (60,0)	0,28*
Qualquer medicação para hipertensão	31 (46,9)	6 (28,5)	9 (60,0)	0,20*
Diabetes (%)	3 (4,5)	2 (9,5)	3 (20,0)	0,11*
Triglicédeos (mg/dL)	111,9 ± 60,5	100,3 ± 67,3	101,3 ± 54,8	0,68
LDL colesterol (mg/dL)	111,5 ± 32,3	109,1 ± 34,2	112,4 ± 42,9	0,95
HDL colesterol (mg/dL)	58,9 ± 18,4	62,4 ± 24,9	52,6 ± 12,0	0,33
Colesterol total (mg/dL)	192,8 ± 38,5	191,5 ± 38,8	185,2 ± 52,7	0,81
Síndrome metabólica	21 (31,8)	4 (19,0)	2 (13,0)	0,26*
Medidas ecocardiográficas				
Frequência cardíaca (batimentos/min)	64,8 ± 9,6	65,0 ± 9,4	62,6 ± 5,7	0,66
Diâmetro diastólico final (mm)	4,4 ± 0,5	4,5 ± 0,5	4,6 ± 0,4	0,44
Espessura diastólica septal (mm)	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,18
Espessura diastólica inferolateral (mm)	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,66
Medidas por RMC				
Frequência cardíaca (batimentos/min)	65,2 ± 10,4	66,4 ± 9,7	61,6 ± 5,5	0,31
Fração de ejeção (%)	69,0 ± 7,3	70,7 ± 7,0	70,6 ± 10,2	0,51
Volume diastólico final (mL)	106,8 ± 24,4	110,6 ± 28,7	99,6 ± 22,1	0,43
Volume sistólico final (mL)	33,8 ± 13,6	33,5 ± 14,2	28,8 ± 10,6	0,42
Massa do VE (g)	124,8 ± 34,4	132,5 ± 38,2	121,8 ± 26,2	0,59
Volume sistólico de ejeção (mL)	73,0 ± 15,1	76,5 ± 18,0	73,1 ± 17,5	0,67

IMC: índice de massa corporal; ASC: área de superfície corporal; RMC: ressonância magnética cardíaca; VE: ventrículo esquerdo. Nota: *O teste exato de Fisher foi utilizado para comparar proporções entre os graus de gravidade diastólica.

respectivamente, $p = 0,90$; média de TPE: $544,32 \pm 145,62$ ms versus $550,77 \pm 196,19$ ms, respectivamente, $p = 0,91$). A duração do ciclo cardíaco (intervalo R-R) também não foi

significativamente diferente pela RMC versus ecocardiografia (média $943,65 \pm 135,11$ ms versus $944,77 \pm 135,42$ ms, respectivamente, $p = 0,95$).

Tabela 2 – Medidas diastólicas pela ecocardiografia e ressonância magnética cardíaca

	Normal n = 66 (64,70%)	Tipo I n = 21 (20,60%)	Tipo II n = 15 (14,70%)	Valor de p
Ecocardiografia				
Velocidades do fluxo transvalvar mitral				
E (cm/s)	74,53 ± 16,43	74,89 ± 20,76	87,68 ± 20,94	0,03
TD (ms)	220,14 ± 45,19	247,95 ± 76,70	258,4 ± 77,69	0,03
A (cm/s)	77,66 ± 19,59	75,40 ± 19,55	77,18 ± 23,09	0,90
E/A	0,99 ± 0,24	1,02 ± 0,22	1,23 ± 0,47	0,01
Velocidades ao Doppler tecidual				
Septal				
e' (cm/s)	9,38 ± 1,69	8,33 ± 2,12	6,00 ± 1,26	<0,0001
E/e'	8,20 ± 2,24	9,23 ± 2,22	15,37 ± 5,91	<0,0001
Lateral				
e' (cm/s)	11,61 ± 2,45	8,23 ± 1,68	6,97 ± 1,80	<0,0001
E/e'	6,65 ± 1,82	9,37 ± 3,22	13,36 ± 5,21	<0,0001
Média				
e' (cm/s)	10,47 ± 1,59	8,27 ± 1,45	6,48 ± 1,44	<0,0001
E/e'	7,25 ± 1,78	9,12 ± 2,06	14,19 ± 5,40	<0,0001
RMC				
Curvas-volume				
E (mL/s)	189,30 ± 66,39	206,30 ± 62,58	213,60 ± 71,67	0,33
EN (s ⁻¹)	1,77 ± 0,46	1,89 ± 0,50	2,11 ± 0,43	0,03
TD (ms)	186,61 ± 43,94	211,08 ± 43,75	218,37 ± 42,59	0,01
TPE (ms)	504,86 ± 82,41	493,46 ± 68,75	517,54 ± 37,80	0,63
A (mL/s)	181,13 ± 72,08	211,09 ± 75,17	164,73 ± 43,96	0,11
AN (s ⁻¹)	1,70 ± 0,53	1,98 ± 0,76	1,71 ± 0,58	0,16
TPA (ms)	837,27 ± 193,40	861,57 ± 155,17	866,00 ± 115,64	0,78
E/A	1,10 ± 0,38	1,01 ± 0,26	1,33 ± 0,45	0,03
RVD (ms)	535,32 ± 117,96	542,44 ± 122,45	516,08 ± 78,16	0,80
Velocidade de estiramento no início da diástole				
Septal				
E' (mm/s)	75,35 ± 24,49	66,49 ± 25,31	58,22 ± 24,11	0,03
E/E' (mL/mm)	2,64 ± 0,96	3,45 ± 1,60	4,65 ± 3,38	0,0002
Lateral				
E' (mm/s)	82,36 ± 26,14	70,88 ± 28,45	61,06 ± 27,73	0,01
E/E' (mL/mm)	2,40 ± 0,83	3,32 ± 1,80	4,52 ± 3,54	0,0001
Média				
E' (mm/s)	78,86 ± 24,85	68,69 ± 26,26	59,64 ± 25,45	0,02
E/E' (mL/mm)	2,50 ± 0,87	3,33 ± 1,53	4,55 ± 3,44	0,0001

E: pico da velocidade de enchimento inicial; TD: tempo de desaceleração; A: pico da velocidade de enchimento tardio; E/A: razão E/A; e': velocidade de relaxamento miocárdico no início da diástole; E/e': razão E/e'; EM: velocidade normalizada de pico E de enchimento; NA: velocidade normalizada de pico A de enchimento; RVD: recuperação do volume diastólico; E': velocidade de estiramento no início da diástole; RMC: ressonância magnética cardíaca, TPE: tempo até o pico E; TPA: tempo até o pico da onda A.

Concordâncias interobservador e intraobservador

Em geral, as concordâncias interobservador e intraobservador para a ecocardiografia e a RMC foram

excelentes (Tabela 5). A média do CCI para as medidas ecocardiográficas foi excelente (0,89) e ligeiramente mais elevada do que as obtidas por RMC (0,86).

Tabela 3 – Associações entre medidas da função diastólica por ecocardiografia e por ressonância magnética cardíaca (n = 102)

Ecocardiografia	RMC	Coefficiente de correlação de Pearson (r)	Valor de p
Velocidades do fluxo transvalvar mitral		Curvas-volume	
E (cm/s)	E (mL/s)	0,06	0,51
E (cm/s)	EN (s ⁻¹)	0,1	0,18
A (cm/s)	A (mL/s)	0,22	0,01
A (cm/s)	AN (s ⁻¹)	0,28	0,003
E/A	E/A	0,71	< 0,0001
Doppler tecidual		Velocidade de estiramento no início da diástole	
Septal		Septal	
e' (cm/s)	E' (mm/s)	0,11	0,26
E/e'	E/E' (mL/mm)	0,11	0,30
Lateral		Lateral	
e' (cm/s)	E' (mm/s)	0,26	0,007
E/e'	E/E' (mL/mm)	0,24	0,01
Média		Média	
e' (cm/s)	E' (mm/s)	0,22	0,02
E/e'	E/E' (mL/mm)	0,17	0,07

RMC: ressonância magnética cardíaca; E: pico da velocidade de enchimento inicial; A: pico da velocidade de enchimento tardio; E/A: razão E/A; e': velocidade de estiramento no início da diástole; EN: velocidade normalizada de pico E de enchimento; NA: velocidade normalizada de pico A de enchimento; E/A: razão E/A; E': velocidade de estiramento no início da diástole. Ecocardiografia corresponde à ecocardiografia Doppler.

Discussão

O objetivo deste estudo foi avaliar o papel da cine RMC na avaliação da função diastólica e comparar valores obtidos com este método com os obtidos por ecocardiografia. Utilizando um método relativamente rápido e reprodutível, parâmetros derivados da RMC se mostraram comparáveis aos obtidos pela ecocardiografia, com boas correlações. É importante destacar que este estudo demonstrou que a RMC foi capaz de identificar a disfunção diastólica na maioria dos pacientes com disfunção diastólica detectada por ecocardiografia. Isso sugere que a RMC tem um papel na avaliação da função diastólica do VE na população geral.

A ecocardiografia tem sido utilizada para avaliar a disfunção diastólica. A combinação de curvas de velocidade de influxo transvalvar mitral e as velocidades do anel mitral por Doppler tecidual são conhecidas por fornecer melhores estimativas de pressões de enchimento do VE do que outros métodos.²⁷ Embora relatada rotineiramente pela ecocardiografia, a função diastólica pela RMC geralmente não é avaliada rotineiramente devido ao requisito adicional de contraste de fase ou sequências com marcadores, bem como pós-processamento separado. A segmentação automatizada de volumes do VE para todas as fases temporais tem potencial de avaliar rapidamente os padrões de enchimento diastólico;²⁸ no entanto, este método sozinho fornece apenas informações parciais sobre a fisiologia diastólica necessária para diferenciar todos os graus de gravidade da disfunção diastólica.

Recentemente, inovações de programas de *software* para a RMC^{19,29,30} têm permitido a avaliação de parâmetros semelhantes com uso da RMC SSFP com pós-processamento

por cine 3D. A IC com fração de ejeção preservada vem aumentando em incidência e tem alta relevância clínica,⁸ embora um consenso claro para seu diagnóstico ainda não tenha sido estabelecido.³¹ No presente estudo, nós decidimos seguir as recomendações da ASE²⁵ para delinear grupos com função diastólica normal *versus* reduzida.

A RMC é considerada um padrão de referência para a função sistólica ventricular, incluindo a análise de movimento regional de parede, massa e volumes, e estimativa da fração de ejeção.³² A avaliação da função diastólica pela RMC geralmente não é realizada de rotina em nossa prática clínica. A avaliação diastólica pela RMC normalmente exige um tempo maior de varredura para a aquisição de imagens (por exemplo, sequências adicionais de contraste de fase), bem como uma análise demorada das imagens pós-processamento. A automatização segmentar de volumes do VE para todas as fases temporais tem potencial para avaliar rapidamente os padrões de enchimento diastólico.²⁸ No entanto, este método depende de uma análise transversal sequencial que fornece apenas informações parciais a respeito da fisiologia diastólica necessária para diferenciar todos os graus de gravidade da disfunção diastólica.

Em nosso estudo, fomos capazes de superar várias limitações da análise da função diastólica pela RMC utilizando um novo método 3D com uma média de tempo de análise de menos de 20 minutos e sem a necessidade de adicionar mais sequências em nosso protocolo de rotina. Em nossa experiência, este tempo de análise é comparável ao obtido para a avaliação volumétrica completa 3D da sístole apenas. Para a RMC, a E/E', EN, TD e E/A parecem ter sido os parâmetros mais úteis obtidos a partir de curvas

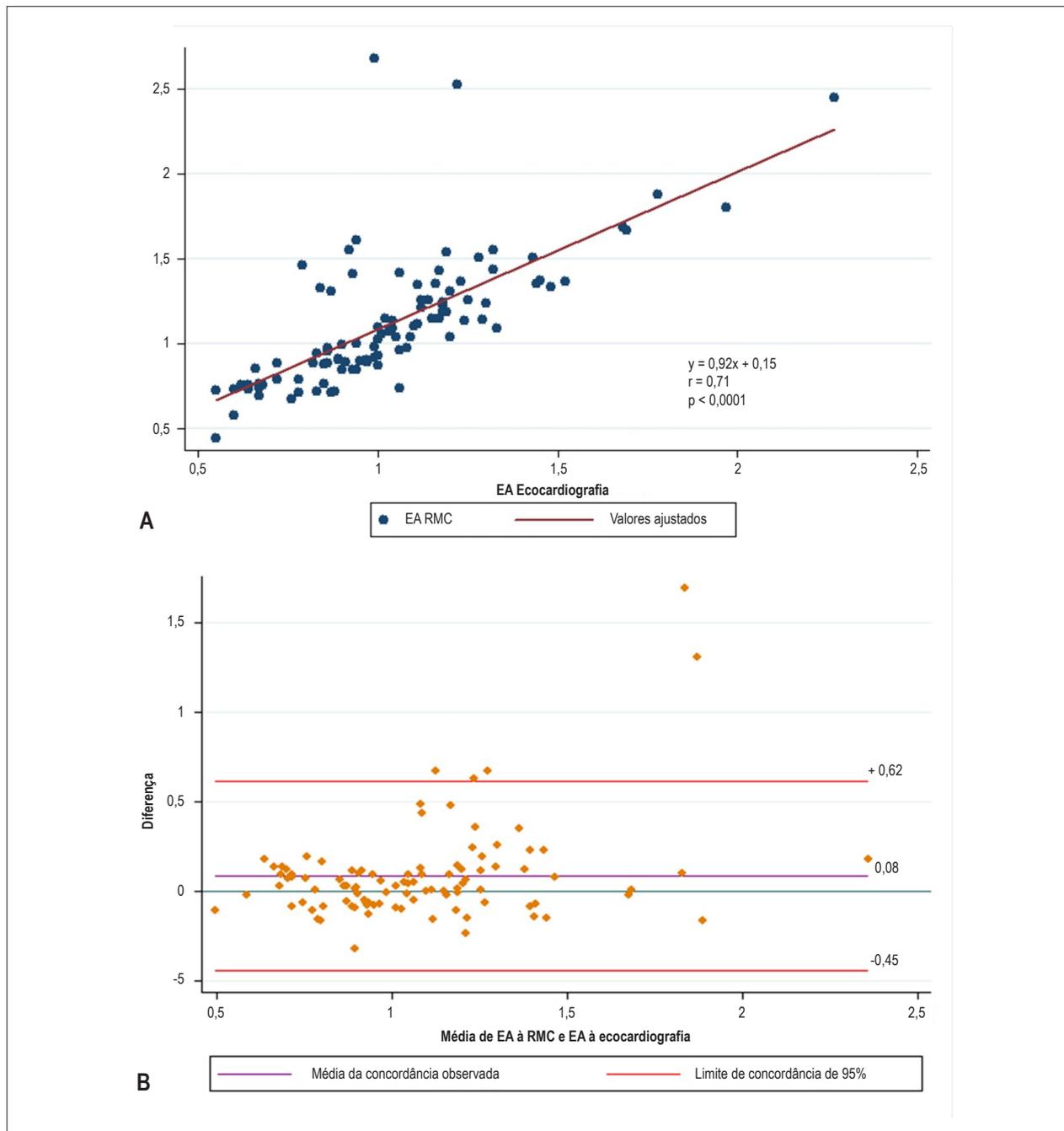


Figura 4 – Resultados obtidos com ressonância magnética cardíaca (RMC) tridimensional, curva de volume e ecocardiografia Doppler do fluxo da valva mitral. A razão entre o pico da velocidade de enchimento inicial (E) e o pico da velocidade de enchimento tardio (A) com utilização da velocidade (cm/s) pela ecocardiografia e fluxo (mL/s) pela RMC. (A) Regressão linear e correlação de Pearson; (b) análise de Bland-Altman.

de volume-tempo. Quando o encurtamento longitudinal foi medido, tanto a medida septal quanto lateral foram capazes de categorizar a disfunção diastólica. No entanto, E' na parede lateral se mostrou mais reprodutível e facilmente medida pela RMC. Em comparação, E' septal teve menor reprodutibilidade pelo leitor.

Este estudo teve várias limitações. A ecocardiografia foi utilizada como padrão de referência, mas a variabilidade do leitor e a classificação diastólica são conhecidamente

imperfeitas com este método.³¹ A correlação entre as velocidades do fluxo transvalvar mitral do VE e as curvas de tempo-volume pela RMC representa diferentes processos fisiológicos. As curvas de tempo-volume obtidas pela RMC não devem ser negativamente afetadas pela doença da valva mitral ou ângulo de aquisição.^{9,25} Na população deste estudo, os dados hemodinâmicos não estavam disponíveis. Além disso, a população do nosso estudo não incluiu indivíduos com cardiomiopatia restritiva. As curvas de tempo-volume

Tabela 4 – Predição de redução da disfunção diastólica pela ressonância magnética cardíaca (n = 81)

RMC	Área sob a curva ROC	Valor de p
Curvas-volume		
E (mL/s)	0,60	0,21
EN (s ⁻¹)	0,70	0,008
TD (ms)	0,72	0,01
A (mL/s)	0,53	0,37
AN (s ⁻¹)	0,48	0,92
RVD (ms)	0,51	0,57
E/A	0,66	0,05
Velocidade de estiramento no início da diástole		
Septal		
E' (mm/s)	0,67	0,01
E/E' (mL/mm)	0,76	0,0003
Lateral		
E' (mm/s)	0,70	0,0004
E/E' (mL/mm)	0,80	< 0,0001
Média		
E' (mm/s)	0,69	0,006
E/E' (mL/mm)	0,78	0,0001

RMC: ressonância magnética cardíaca; ROC: receiver operating characteristic; E: pico da velocidade de enchimento inicial; EM: velocidade normalizada de pico E de enchimento; TD: tempo de desaceleração; A: pico da velocidade de enchimento tardio; NA: velocidade normalizada de pico A de enchimento; RVD: recuperação do volume diastólico; E/A: razão E/A; E': velocidade de estiramento no início da diástole; E/E': razão E/E'.

representam a média de vários ciclos cardíacos, considerando que a ecocardiografia mostra valores de pico para cada ciclo cardíaco. Finalmente, apesar de uma boa correlação de dados ecocardiográficos e de RMC terem aparentemente estado presentes, dados de desfecho ainda são necessários para validar adicionalmente a abordagem por RMC.

Conclusão

O método de RMC 3D foi relativamente rápido, reprodutível e aplicado com sucesso a dados rotineiros de cine RMC SSFP. A RMC foi capaz de identificar a maioria dos pacientes com função diastólica reduzida identificados pela ecocardiografia. Isto sugere um papel para a RMC na avaliação da função diastólica do VE na população geral e em pacientes com disfunção diastólica leve e moderada.

Agradecimentos

Os autores agradecem os demais pesquisadores, a equipe e os participantes do estudo MESA pelas suas valiosas contribuições. Uma lista completa de investigadores e instituições participantes do MESA pode ser encontrada em <http://www.mesa-nhlbi.org>.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Nacif MS, Young AA, Cowan BR, Lima JAC, Bluemke DA; Obtenção de dados:

Nacif MS, Almeida ALC, Young AA, Cowan BR, Armstrong AC, Yang E; Análise e interpretação dos dados: Nacif MS, Almeida ALC, Young AA, Cowan BR, Armstrong AC, Yang E, Sibley CT, Hundley WG, Liu S, Lima JAC, Bluemke DA; Análise estatística: Nacif MS, Young AA, Cowan BR, Armstrong AC, Yang E; Obtenção de financiamento: Lima JAC, Bluemke DA; Redação do manuscrito: Nacif MS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Nacif MS, Almeida ALC, Young AA, Cowan BR, Sibley CT, Hundley WG, Liu S, Lima JAC, Bluemke DA.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

Este estudo foi apoiado por um programa de investigação intramural do *National Institutes of Health* (NIH), por uma bolsa do *National Heart, Lung, and Blood Institute* (RO1-HL66075-01) e os contratos do estudo MESA NO1-HC-9808, NO1-HC-95168 e NO1-HC-95169.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Pós-Doutorado de Marcelo Souto Nacif pelo Johns Hopkins School of Medicine e National Institutes of Health Clinical Center.

Tabela 5 – Concordância intraobservador e interobservador (n = 20)

	Coefficiente de Correlação Intraclasse (CCI)	Viés	Limites de concordância de 95%
Ecocardiografia L1 versus L2			
Velocidades do fluxo transvalvar mitral			
E (cm/s)	0,93	-1,66	-11,70 a 8,36
TD (ms)	0,84	9,84	-38,67 a 58,36
A (cm/s)	0,95	-1,12	-14,84 a 12,59
Velocidades ao Doppler tecidual			
Septal			
e' (cm/s)	0,85	0,42	-1,84 a 2,68
Lateral			
e' (cm/s)	0,89	-0,37	-1,76 a 2,49
Ecocardiografia L1 versus L1			
Velocidades do fluxo transvalvar mitral			
E (cm/s)	0,95	-1,39	-9,22 a 6,44
TD (ms)	0,72	6,77	-62,40 a 75,96
A (cm/s)	0,96	-0,22	-12,85 a 12,39
Velocidades ao Doppler tecidual			
Septal			
e' (cm/s)	0,89	0,28	-1,78 a 2,35
Lateral			
e' (cm/s)	0,92	-0,59	-2,06 a 0,86
RMC L1 versus L2			
Curvas-volume			
E (mL/s)	0,84	2,54	-79,77 a 84,86
TD (ms)	0,77	-21,52	-81,75 a 38,70
A (mL/s)	0,82	22,89	-51,20 a 97,00
Velocidade de estiramento no início da diástole			
Septal			
E' (mm/s)	0,75	-4,90	-32,59 a 22,63
Lateral			
E' (mm/s)	0,89	-5,48	-25,24 a 14,27
RMC L1 versus L1			
Curvas-volume			
E (mL/s)	0,97	-1,36	-33,73 a 31,00
TD (ms)	0,84	12,93	-28,46 a 28,46
A (mL/s)	0,96	-15,51	-64,82 a 33,79
Velocidade de estiramento no início da diástole			
Septal			
E' (mm/s)	0,85	-2,93	-23,91 a 18,03
Lateral			
E' (mm/s)	0,94	-4,11	-18,93 a 10,70

Nota: L1: leitor 1 e L2: leitor 2. E: pico da velocidade de enchimento inicial; TD: tempo de desaceleração; A: pico da velocidade de enchimento tardio; e': velocidade de relaxamento miocárdico no início da diástole; E': velocidade de estiramento no início da diástole.

Referências

1. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117(4):e25-146. Erratum in: *Circulation*. 2010;122(1):e10.
2. Sharma V, Zehtabchi S, Rojas N, Birkhahn R. Ethnic variations in quality of life and depressive symptoms among black Americans with acute decompensated heart failure. *J Natl Med Assoc*. 2009;101(10):985-91.
3. Sanders D, Dudley M, Groban L. Diastolic dysfunction, cardiovascular aging, and the anesthesiologist. *Anesthesiol Clin*. 2009;27(3):497-517.
4. Schertel ER. Assessment of left-ventricular function. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;46 Suppl 2:248-54.
5. Bollache E, Redheuil A, Clement-Guinaudeau S, Defrance C, Perdrix L, Ladouceur M, et al. Automated left ventricular diastolic function evaluation from phase-contrast cardiovascular magnetic resonance and comparison with Doppler echocardiography. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:63.
6. Daneshvar D, Wei J, Tolstrup K, Thomson LE, Shufelt C, Merz CN. Diastolic dysfunction: improved understanding using emerging imaging techniques. *Am Heart J*. 2010;160(3):394-404.
7. Paelinck BP, de Roos A, Bax JJ, Bosmans JM, van Der Geest RJ, Dhondt D, et al. Feasibility of tissue magnetic resonance imaging: a pilot study in comparison with tissue Doppler imaging and invasive measurement. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):1109-16. Erratum *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1737.
8. Rubinshtein R, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Kirsch J, Syed IS, et al. Comparison of magnetic resonance imaging versus Doppler echocardiography for the evaluation of left ventricular diastolic function in patients with cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2009;103(5):718-23.
9. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, Badano L, Aguilar R, Monaghan M, et al; European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(4):438-48.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79-108.
11. Marsan NA, Westenberg JJ, Tops LF, Ypenburg C, Holman ER, Reiber JH, et al. Comparison between tissue Doppler imaging and velocity-encoded magnetic resonance imaging for measurement of myocardial velocities, assessment of left ventricular dyssynchrony, and estimation of left ventricular filling pressures in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2008;102(10):1366-72.
12. Gatehouse PD, Rolf MP, Graves MJ, Hofman MB, Totman J, Werner B, et al. Flow measurement by cardiovascular magnetic resonance: a multi-centre multi-vendor study of background phase offset errors that can compromise the accuracy of derived regurgitant or shunt flow measurements. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:5.
13. Codreanu I, Robson MD, Golding SJ, Jung BA, Clarke K, Holloway CJ. Longitudinally and circumferentially directed movements of the left ventricle studied by cardiovascular magnetic resonance phase contrast velocity mapping. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:48.
14. Shehata ML, Cheng S, Osman NF, Bluemke DA, Lima JA. Myocardial tissue tagging with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:55.
15. Chirinos JA, Segers P. Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: part 1: pressure and flow measurements and basic principles of wave conduction and reflection. *Hypertension*. 2010;56(4):555-62.
16. Chirinos JA, Segers P. Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: part 2: arterial pressure-flow and pressure-volume relations in humans. *Hypertension*. 2010;56(4):563-70.
17. Hartiala JJ, Mostbeck GH, Foster E, Fujita N, Dulce MC, Chazouilleres AF, et al. Velocity-encoded cine MRI in the evaluation of left ventricular diastolic function: measurement of mitral valve and pulmonary vein flow velocities and flow volume across the mitral valve. *Am Heart J*. 1993;125(4):1054-66.
18. Soldo SJ, Norris SL, Gober JR, Haywood LJ, Colletti PM, Terk M. MRI-derived ventricular volume curves for the assessment of left ventricular function. *Magn Reson Imaging*. 1994;12(5):711-7.
19. Young AA, Cowan BR, Thrupp SF, Hedley WJ, Dell'Italia LJ. Left ventricular mass and volume: fast calculation with guide-point modeling on MR images. *Radiology*. 2000;216(2):597-602.
20. Hung J, Francois C, Nelson NA, Young A, Cowan BR, Jerecic R, et al. Cardiac image modeling tool for quantitative analysis of global and regional cardiac wall motion. *Invest Radiol*. 2009;44(5):271-8.
21. Cowan BR, Young AA, Anderson C, Doughty RN, Krittayaphong R, Lonn E, et al; ONTARGET Investigators. Left ventricular mass and volume with telmisartan, ramipril, or combination in patients with previous atherosclerotic events or with diabetes mellitus (from the ONgoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial [ONTARGET]). *Am J Cardiol*. 2009;104(11):1484-9.
22. Boudoulas H. Systolic time intervals. *Eur Heart J*. 1990;11 Suppl 1:93-104.
23. Nasir K, Katz R, Mao S, Takasu J, Bomma C, Lima JA, et al. Comparison of left ventricular size by computed tomography with magnetic resonance imaging measures of left ventricle mass and volumes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2008;2(3):141-8.
24. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, et al. Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2002;156(9):871-81.
25. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107-33.
26. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
27. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000;102(15):1788-94.
28. Kawaji K, Codella NC, Prince MR, Chu CW, Shakoora A, LaBounty TM, et al. Automated segmentation of routine clinical cardiac magnetic resonance imaging for assessment of left ventricular diastolic dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):476-84.
29. Fonseca CG, Dissanayake AM, Doughty RN, Whalley GA, Gamble GD, Cowan BR, et al. Three-dimensional assessment of left ventricular systolic strain in patients with type 2 diabetes mellitus, diastolic dysfunction, and normal ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2004;94(11):1391-5.
30. Fonseca CG, Oxenham HC, Cowan BR, Occleshaw CJ, Young AA. Aging alters patterns of regional nonuniformity in LV strain relaxation: a 3-D MR tissue tagging study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(5):H621-30.
31. Unzek S, Popovic ZB, Marwick TH; Diastolic Guidelines Concordance Investigators. Effect of recommendations on interobserver consistency of diastolic function evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(5):460-7.
32. Hundley WC, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2614-62.