

Imágenes de inervación miocárdica: MIBG en práctica clínica

Myocardial innervation imaging: MIBG in clinical practice

Alberto Aimo  y Alessia Gimelli* 



Acceso Abierto

Correspondencia:

gimelli@ftgm.it
Fondazione Toscana Gabriele
Monasterio, Vía Moruzzi 1, 56124 Pisa,
Italia

Sometido:

24-03-2022

Aceptado para publicación:

23-10-2022

Publicado en línea:

01-12-2022

Palabras clave:

Imágenes; inervación cardíaca;
insuficiencia cardíaca; función simpática;
MIBG.

Key words:

Cardiac innervation; heart
failure; imaging; MIBG;
sympathetic function.

Citación:

Aimo A, Gimelli A. Imágenes de
inervación miocárdica:
MIBG en práctica clínica. *Magna
Scientia UCEVA* 2022; 2:2 177-190.
<https://doi.org/10.54502/msuceva.v2n2a3>

Resumen

La ^{123}I -metayodobencilguanidina (MIBG) es un análogo de norepinefrina radiomarcado que se puede usar para investigar la inervación simpática del miocardio. La gammagrafía con ^{123}I -MIBG se ha investigado con interés en muchos contextos patológicos. En pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) sistólica, la gammagrafía con ^{123}I -MIBG puede detectar el deterioro funcional y la rarefacción de las terminales simpáticas (que se manifiestan como reducción de la relación corazón-mediastino [H/M] temprana y tardía en la gammagrafía planar) y aumento del flujo de salida simpático (que puede visualizarse como una alta tasa de lavado). Estos hallazgos se han asociado consistentemente con un peor resultado: más notablemente, un ensayo de fase 3, encontró que los pacientes con un H/M tardío 1.60, poseen una mayor incidencia de mortalidad cardiovascular y por todas las causas y arritmias potencialmente mortales durante un seguimiento de menos de 2 años. A pesar de estos hallazgos prometedores, la gammagrafía con ^{123}I -MIBG aún no ha sido recomendada por las principales guías de IC como una herramienta para la estratificación del riesgo aditivo y nunca ha entrado en la etapa de adopción generalizada en la práctica clínica actual. La gammagrafía con ^{123}I -MIBG también se ha evaluado en pacientes con infarto de miocardio, trastornos genéticos caracterizados por una mayor susceptibilidad a las arritmias ventriculares y varias otras condiciones caracterizadas por alteración de la inervación miocárdica simpática. En la presente revisión, se resumirá el estado del arte de la gammagrafía cardíaca con ^{123}I -MIBG, los problemas actuales sin resolver y las posibles direcciones de la investigación futura.

Abstract

^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) is a radiolabeled norepinephrine analog that can be used to investigate myocardial sympathetic innervation. ^{123}I MIBG scintigraphy has been investigated with interest in many disease settings. In patients with systolic heart failure (HF), ^{123}I MIBG scintigraphy can capture functional impairment and rarefaction of sympathetic terminals (which manifest as reduced early and late heart-to-mediastinum [H/M] ratio on planar scintigraphy), and increased sympathetic outflow (which can be visualized as high washout rate). These findings have been consistently associated with a worse outcome: most notably, a phase 3 trial found that patients with a late H/M 1.60 have a higher incidence of all-cause and cardiovascular mortality and life-threatening arrhythmias over a follow-up of less than 2 years. Despite these promising findings, ^{123}I MIBG scintigraphy has not yet been recommended by major HF guidelines as a tool for additive risk stratification, and has then never entered the stage of widespread adoption into current clinical practice. ^{123}I MIBG scintigraphy has been evaluated also in patients with myocardial infarction, genetic disorders characterized by an increased susceptibility to ventricular arrhythmias, and several other conditions characterized by impaired sympathetic myocardial innervation. In the present review we will summarize the state-of-the-art on cardiac ^{123}I MIBG scintigraphy, the current unresolved issues, and the possible directions of future research.



Imágenes MIBG: conceptos generales

Una breve historia de MIBG

La función cardiovascular se adapta continuamente a las demandas cambiantes por medio del sistema nervioso autónomo, que incluye los brazos simpático y parasimpático, los cuales ejercen efectos estimulantes o inhibidores sobre los tejidos diana. Los efectos del sistema nervioso simpático están mediados principalmente por la liberación del neurotransmisor norepinefrina (NE) de las terminaciones nerviosas presinápticas y su unión a los receptores adrenérgicos [1]. Alrededor del 80-90% de la NA liberada por las terminaciones nerviosas simpáticas, se recapta en las terminaciones nerviosas presinápticas a través del mecanismo de captación-1, es decir, el transportador de NA (NET) [2]. Una vez dentro de la terminación nerviosa, la NE se transporta a las vesículas a través del transportador de monoamina vesicular 2 o se metaboliza por la monoaminoxidasa. El resto de NE se elimina en la circulación o en el lado postsináptico a través de la captación-2, que transporta NE hacia los tejidos extraneuronales como el corazón, donde es metabolizado por catecolamina-O-metil-transferasa [3].

En la década de 1960, la guanetidina se desarrolló como un fármaco antihipertensivo. La guanetidina es transportada a través de la membrana del nervio simpático por NET y se almacena sin metabolizar en vesículas transmisoras, donde (a concentraciones terapéuticas) reemplaza a la NE y luego inhibe la transmisión noradrenérgica [4]. La combinación de un grupo bencilo y el grupo guanidina de guanetidina, produjo metayodobencilguanidina (MIBG), que mostró una afinidad y capacidad similar a NE para NET y se almacena de manera similar en vesículas [5]. La yodación de MIBG con un isótopo radiactivo permite obtener imágenes exitosas de terminales simpáticos y otros neuroectodérmicos a partir de células derivadas. La primera aplicación clínica del radiomarcado MIBG con ^{131}I fue la visualización de la médula suprarrenal y de diferentes tumores derivados de la cresta neural como feocromocitomas y neuroblastomas [5].

La intensa captación miocárdica observada en estos estudios, llevó a especular que el MIBG radiomarcado con ^{131}I podría usarse para imágenes miocárdicas. Sin embargo, debido a las

características subóptimas de la imagen MIBG y a una carga de radiación menos favorable, se prefirió el radioetiquetado de MIBG con ^{123}I para propósitos de diagnóstico. En 1981, Kline et al. usaron gammagrafía MIBG para obtener imágenes de la innervación miocárdica en 5 sujetos sanos y concluyeron que la MIBG tenía el potencial de proporcionar información semicuantitativa sobre el contenido de catecolaminas miocárdicas [6].

Información básica para médicos

Por lo general, MIBG se administra por vía intravenosa después del bloqueo de la captación tiroidea de ^{123}I libre a través de 500 mg de perclorato de potasio o 200 mg de yoduro de potasio (solución al 10%), aunque esto podría omitirse considerando que el ^{123}I es un emisor gamma con una vida media corta [7]. Una dosis estándar es de 185 MBq para imágenes cardíacas, lo que corresponde a una dosis efectiva de 2.4 mSv en adultos [8]. La dosis administrada de MIBG puede reducirse a 55-111 MBq cuando se utilizan las nuevas cámaras gamma. MIBG es internalizado por las terminaciones nerviosas presinápticas de células neuronales postganglionares a través de NET. Un 15% de energía, se suele utilizar en una ventana centrada en el fotópico de ^{123}I de 159 keV. Las imágenes planares anteriores se obtienen a los 15 minutos (temprana) y 4 horas (tardía) después de la inyección y almacenado en matrices de 128p128 o 256p256 con fotón único estándar en cámara de tomografía computarizada por emisión (SPECT), debido a que la MIBG se secreta principalmente a través de los riñones; los pacientes se les alienta a orinar con frecuencia para facilitar la excreción rápida del rastreador [7]. Es importante destacar que las diferencias en la tasa de excreción renal no contribuyeron a la variabilidad en los recuentos miocárdicos y mediastínicos entre las imágenes MIBG planares tempranas y tardías [9].

Los parámetros comúnmente evaluados en la gammagrafía MIBG son la relación corazón-mediastino (C/M) y la relación de lavado (RL). En imágenes planares anteriores, las regiones de interés (ROI) se dibujan sobre el corazón (C) y el mediastino (M). El promedio cuenta en cada ROI obtenido y se calcula la relación C/M. los RL se calculan por la diferencia entre los primeros y los C/M tardíos, así como el porcentaje del C/M temprano o mediante el cálculo de los recuentos miocárdicos reales durante las fases temprana y tardía a saber :

$$\left\{ \frac{C_{\text{temprana}} - M_{\text{temprana}}}{C_{\text{temprana}} - M_{\text{temprana}}} - \frac{C_{\text{tardía}} - M_{\text{tardía}}}{1} \right\} \times 100$$

Este cálculo debe ser corregido por decaimiento al momento de la adquisición temprana. La fase C/M temprana probablemente refleja la integridad de las estructuras presinápticas de los nervios terminales y de la función NET. La fase tardía C/M combina la información sobre la función neuronal desde la captación hasta la liberación a través de la vesícula de almacenamiento en las terminales nerviosas. Los RL, son un índice del grado de impulso simpático, por lo tanto, el aumento de la actividad simpática se asocia con un alto RL y una baja captación tardía de MIBG miocárdico. Los valores de referencia han sido identificados en la Sociedad Japonesa de Medicina Nuclear en su base de datos normalizada: C/M temprana, promedio 3.1, rango de 2.2–4.0; H/M tardía, promedio 3.3, rango 2.2–4.4; RL, promedio 13, rango 0–34% [10]. La C/M temprana y tardía disminuye con la edad incluso en sujetos normales, mientras que el RL no se ve afectado por la edad [11].

El uso de SPECT cardíaco puede proporcionar información sobre la distribución regional de la MIBG. Las imágenes SPECT se pueden adquirir después de las imágenes planares con adquisición temprana y tardía. Para ello, se realiza una reconstrucción tomográfica y corrección por dispersión o atenuación tisular. La distribución MIBG en el estudio SPECT, es similar al de los trazadores de imágenes por perfusión, aunque la acumulación inferior es relativamente más baja en un estudio MIBG, particularmente para personas de edad avanzada [12]. Las regiones miocárdicas que no muestran captación de MIBG pueden todavía ser viables, así lo demuestra la imagen de perfusión con un trazador como la ^{99m}Tc -tetrofosmina.

Se sabe o se puede esperar que varios medicamentos interfieran con la captación MIBG de órganos. En una revisión de literatura sobre interacciones de drogas con la captación MIBG, los únicos medicamentos cuyo nivel de evidencia se consideró alto fueron labetalol y reserpina. El nivel de evidencia se consideró medio para los tricíclicos, antidepressivos, bloqueadores de los canales de calcio y antiarrítmicos (específicamente amiodarona). La evidencia se consideró suficiente para recomendar suspender el labetalol y los antidepressivos tricíclicos antes de la obtención de imágenes MIBG cardíacas y sugerir la consideración de la suspensión de aminas simpaticomiméticas e inhibidores de la recaptación

de serotonina y norepinefrina [13]. Por el contrario, las imágenes MIBG cardíacas se pueden realizar en pacientes que toman betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ACEi/ARB) [14]. La suspensión de los betabloqueantes (con la posible excepción de labetalol), ACEi/ARB u otros medicamentos para la insuficiencia cardíaca, aún no se ha requerido [7]. Por el contrario, los alimentos que contienen vainillina y catecolaminas compuestos similares (como el chocolate) deben evitarse ya que pueden interferir con la captación de MIBG [7].

Posibles aplicaciones clínicas de imágenes de inervación del miocardio

Insuficiencia cardíaca

A pesar de los considerables avances en el tratamiento de drogas y dispositivos, la insuficiencia cardíaca (IC) todavía representa una causa significativa de morbilidad y mortalidad y su carga epidemiológica se espera que aumente en los próximos años. IC es de lejos, la condición más intensamente estudiada a través de imágenes MIBG, dado el papel patogenético crucial de la hiperactividad simpática en IC con fracción de eyección reducida (ICFER). A partir de septiembre de 2020, una búsqueda de "MIBG" e "insuficiencia cardíaca" en PubMed produce 556 documentos, con un aumento progresivo en publicaciones desde los años 80. Muchos de estos documentos se centraron en el papel de las imágenes de MIBG para la estratificación del riesgo y en pacientes con ICFER, considerando puntos finales heterogéneos, pero generalmente la muerte cardíaca o eventos cardíacos importantes.

La denervación miocárdica se ha asociado constantemente con un peor pronóstico en pacientes con IC. Por ejemplo, la relación media C/M en pacientes que murieron típicamente era 0.2-0.3 más bajo que en los que sobrevivieron. Los metaanálisis de los estudios publicados informaron proporciones de peligro agrupadas de C/M tardía para la muerte cardíaca de 1.82 (intervalo de confianza del 95% [IC] 0.80–4.12; $P=0.15$) y 1.98 para eventos cardíacos (1.57–2.50; $P<0.001$) [15], y que una baja C/M (con umbral de rango de 1.5 a 1.89) denotó un riesgo mayor de muerte cardíaca 5 veces mayor (odds ratio [OR] 5.2, IC 95% 3.1–5.7) [16]. Además, la

absorción de MIBG fue un predictor de mortalidad independiente y más fuerte que C/M tardía [17] y una alta tasa de lavado (TL) (de 38 a 53%) también estuvo asociada con eventos letales con una probabilidad agrupada de 2.8 (IC 95% 1.6–5.0) [16]. El C/M o TL surgieron como predictores independientes de eventos adversos de la FEVI y de péptidos natriuréticos (PN), evidenciándose en la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) [18].

Los resultados del ensayo prospectivo más grande que examinan la importancia pronóstica de las imágenes de MIBG en IC fueron publicados en 2010. La imagen de miocardio AdreView para el riesgo de evaluación en el estudio de insuficiencia cardíaca (Admire-IC) involucró 961 pacientes con IC estable, VEF $\leq 35\%$, NYHA Clase II–III con síntomas y con recomendaciones de terapia médica [19]. Pacientes con marcapasos ventriculares que rutinariamente funcionaban o que habían recibido desfibrilación (ya sea externa o a través de un ICD), con antitardicia o cardioversión se les excluyeron las arritmias ventriculares [20]. Los pacientes que tenían una FEVI media del 27% y el 66% de ellos, fueron adjudicados por tener una IC isquémica. Durante un seguimiento medio de 17 meses, 237 sujetos (25%) experimentaron eventos (muerte cardíaca, arritmias de por vida o progresión de la clase de NYHA), de que solo ocurrieron 25 en los 201 sujetos con un C/M tardío ≥ 1.60 (elegido como el límite inferior de lo normal). En aquellos en los que el evento fue de dos años, la tasa fue del 15% en pacientes con C/M ≥ 1.60 y 37% en aquellos con C/M < 1.60 . El C/M, la LVF, el β tipo NP (β NP) y la clase NYHA, se comportaron como predictores independientes de los resultados obtenidos [19]. Los análisis post-hoc de Admire-IC y su estudio de extensión (Admire-hfx) demostró que el C/M conserva su pronóstico de validez independientemente de la intensidad del tratamiento (basado en el rango de dosis) utilizando ACEI/ARB, betabloqueantes y MRAS) [21], y que el CH/M predice independientemente, toda la causa de mortalidad con una media de 24 meses [22]. Es más, agregar el C/M a una configuración bien establecida de IC con el modelo (SHFM) da como resultado una mejor estratificación del riesgo cardiovascular, particularmente en el subconjunto de SHFM de mayor riesgo [23]. Los estudios futuros podrían investigar útilmente el pronóstico del rendimiento de la imagen MIBG en pacientes con ICFER, recibiendo inhibidores de sacubitril/valsartán y/o glucosa de sodio Cotransporter 2 [SGLT2], el valor

agregado de SPECT a la gammagrafía plana y a las imágenes de MIBG sobre técnicas como la resonancia magnética cardíaca y el posible papel de las imágenes MIBG para la selección de candidatos a la terapia de resincronización cardíaca (TRC), al dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) o trasplante de corazón) [23]. El grado de estimulación simpática cardíaca, según lo evaluado a través de la TL, produjo un significativo pronóstico aditivo para arritmias ventriculares rápidas a otras medidas de disfunción autónoma (hallazgos de MIBG, variabilidad de la frecuencia cardíaca [VFC] en ECG Holter Monitoring de 24 h y sensibilidad Baroreflex) durante una media de 32 meses [24]. Es más, la presencia y el alcance de una inervación/perfusión de desajuste, es decir, áreas desnudadas pero aún viables, han sido asociadas constantemente con una mayor arritmogenicidad. Por ejemplo, en una cohorte de 17 pacientes con desfibriladores cardíacos implantables (DCI), la evaluación combinada de inervación/desajuste de perfusión y HRV, permitió una correcta identificación de pacientes con alto y bajo riesgo de arritmias potencialmente fatales [25]. El valor agregado de un isótopo dual de protocolo SPECT (para evaluar la inervación y la perfusión) sobre las imágenes de inervación simple, fueron cuestionadas en un estudio realizado sobre 116 pacientes con IC, donde se refirieron a la implantación de un desfibrilador para prevención primaria o secundaria, el alcance de la MIBG tardía y del protocolo SPECT por defecto, predijeron descargas apropiadas de ICD y muerte cardíaca de más de 23 ± 15 meses, independiente de una puntuación de desajuste de inervación/perfusión [26].

En cambio, la perfusión SPECT podría tener una importancia pronóstica aditiva hacia una evaluación global de la inervación miocárdica gracias a la gammagrafía MIBG plana. En una cohorte de 60 pacientes con ICD, seguido de una media de 29 meses, pacientes con discapacidad de absorción de MIBG (C/M < 1.9) y defecto de ^{99m}Tc -tetrofosmina con un puntaje > 12 , presentaron una tasa de eventos significativamente mayor (94%) que el grupo con captación de MIBG temprana y tardía de ^{99m}Tc -tetrofosmin [45%; $P < 0.05$] y respecto al grupo con absorción conservada de ambos agentes (18%) [27]. No somos conscientes de los estudios que evalúan si las imágenes MIBG pueden informar la decisión de si un ICD debería ser implantado en casos límite (por ejemplo, en pacientes con etiología no isquémica y la FEVI que se acerca al umbral del 35%), o puede

ayudar a predecir la respuesta a la CRT.

El aumento de los niveles de NE circulantes comúnmente observados en pacientes con IC y el mal pronóstico de las personas con niveles de NE particularmente altos, se asocian con una disminución en la capacidad de respuesta del corazón a la estimulación adrenérgica y la regulación negativa de receptores beta cardíacos. El pronóstico del beneficio de los betabloqueantes en ICFER puede atribuirse parcialmente a una mejora en la función simpática cardíaca. La imagen de la inervación simpática miocárdica, proporciona un medio para juzgar la recuperación de este sistema regulatorio en pacientes con IC que reciben terapia médica de atención estándar [28], CRT o LAVD [29].

Efectos beneficiosos sobre la inervación simpática cardíaca se han informado después del inicio del tratamiento con IC [30,31], de acuerdo con el beneficio otorgado por el pronóstico de estos medicamentos ICFER. Por el contrario, pacientes cuya inervación simpática cardíaca, no se recupera ni empeora, la terapia IC tiene un peor pronóstico, como se indica en una cohorte de 74 pacientes con FEVI <45%. Durante el seguimiento, se presentaron 12 muertes y otros 11 resultados adversos. Aunque no se presentó diferencia en la media de C/M al inicio entre los sujetos que no sobrevivieron, el 92% de aquellos que fallecieron exhibieron una disminución en C/M entre los dos estudios de MIBG. El cambio en la absorción de MIBG fue un mejor predictor de resultado adverso a largo plazo que la línea de base NE o BNP o sus cambios durante 6 meses [32].

Preguntas abiertas:

- ¿La MIBG se puede utilizar rutinariamente para seleccionar los mejores candidatos para ICD?
- ¿cuál es el impacto de las novedosas opciones terapéuticas para Hfref en los hallazgos de MIBG (especialmente SGLT2i)?
- ¿ Pueden las imágenes MIBG ayudar a identificar a los pacientes con mala respuesta a la combinación estándar de ACEi/ARB betabloqueante y MRA y quién podría beneficiarse de la mayoría del cambio a sacubitrilo/valsartán u otras terapias?
- ¿Pueden los exámenes MIBG en serie, caracterizar mejor la respuesta a la TRC, más allá de la duración del QRS y los cambios en volúmenes y función del VI?
- ¿Pueden las imágenes MIBG identificar a los

pacientes con ICpIE y la inervación cardíaca simpática trastornada que podría tener un beneficio pronóstico de una terapia con betabloqueantes?

Enfermedad isquémica del corazón

Síndrome crónico coronario. Varios estudios sobre el síndrome crónico coronario (SCC) se han centrado en la entidad patológica específica conocida como angina vasoespástica, en la que el vasoespasmo provoca una isquemia transitoria en el correspondiente territorio vascular, dando lugar a defectos de MIBG que persisten incluso cuando se restablece la perfusión. Se han obtenido resultados contradictorios que informan sobre los valores de TL, ya que un TL más bajo se asocia con un diagnóstico de angina vasoespástica [33], aunque un TL más alto, se asocia con un mayor riesgo de eventos recurrentes [34]. Además, se encontraron áreas de captación defectuosas de MIBG en pacientes con isquemia miocárdica silente [35].

Infarto de miocardio. Después de la fase aguda del infarto de miocardio (IM), los pacientes pueden someterse a imágenes MIBG para evaluar las consecuencias del daño isquémico en las terminales nerviosas simpáticas. Las fibras amielínicas de pequeño calibre son más susceptibles a la isquemia que los cardiomiocitos, lo que resulta en disfunción de las fibras (aturdimiento) o muerte [36]. El área de captación de la MIBG defectuosa es más grande que la perfusión por defecto y de la inervación por defecto, la cual persiste después de la revascularización [37]. El desajuste de inervación/perfusión resultante, puede predisponer a arritmias ventriculares [38], como lo demuestra el hecho de que el grado de discordancia de perfusión/inervación se correlaciona significativamente con el sitio de activación más temprana en las taquicardias ventriculares (TV) [39].

Una recuperación del aturdimiento y/o algunos grados de reinervación, se cree que ocurren dado que un MIBG normal encuentra captación a las 14 semanas después de MI en perros [40] y la captación MIBG en el área peri-infartada aumentó durante 12 meses en humanos [41]. Los pacientes con un IM reciente (<14 días) también demostraron un lavado de MIBG miocárdico más rápido que los sujetos normales, tanto en el corazón completo como en el miocardio remoto, lo que denota un aumento de la estimulación simpática que podría contribuir a la

remodelación posterior al IM [42].

Insuficiencia cardíaca isquémica. Numerosos estudios sobre el valor pronóstico de imágenes MIBG en IC incluyeron un número significativo de pacientes con etiología isquémica [19], mientras que los pacientes con IC isquémica han sido menos evaluados específicamente. La actividad del nervio simpático cardíaco se alteró progresivamente en paralelo con la gravedad de la IC independientemente de la etiología subyacente [43] y la C/M tardía fue el predictor independiente más fuerte de muerte cardíaca en pacientes con FEVI <40% con etiología isquémica o no isquémica, presentando un mejor punto de corte en pacientes con IC isquémica (1.50 frente a 2.02) [44]. En un estudio de 50 pacientes con antecedentes de IM y FEVI $\leq 40\%$ derivó en una prueba electrofisiológica (EP) debido a una síncope o TV no sostenida, el C/M tardío no difirió significativamente entre pacientes con taquiarritmias ventriculares sostenidas inducibles, mientras que una puntuación de efecto regional a las 4 h ≥ 37 , arrojó una sensibilidad del 77% y una especificidad del 75% para predecir resultados EP positivos [45]. La noción de que los defectos regionales más grandes están asociados con un mayor riesgo de arritmias, fue respaldada por un estudio en pacientes evaluados antes de la implantación de DAI para prevención primaria (89 %) o secundaria (11 %) [26]. La puntuación del defecto MIBG tardío fue un predictor independiente tanto de la descarga adecuada del DAI como de la muerte cardíaca a los 23 ± 15 meses. Además, los pacientes con un gran retraso en el MIBG SPECT (puntaje sumado >26), mostró significativamente una terapia ICD más apropiada (52 vs. 5%, $P < 0.01$) y un ICD apropiado o muerte cardíaca (57 vs. 10%, $P < 0.01$) que los pacientes con un pequeño defecto (puntuación sumada ≤ 26) en un estudio de seguimiento por 3 años. Una puntuación de desajuste de inervación/perfusión obtuvo un predictor univariado pero no independiente de ambos puntos finales [26]. En un estudio muy reciente en pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica (seguimiento medio de 18 meses), aquellos que recibieron un DAI para la prevención secundaria de la MSC, presentaban defectos de perfusión e inervación significativamente mayores, mientras que los resultados de las imágenes no pudieron predecir los pacientes con la terapia adecuada del DAI entre los pacientes con implantes DAI para prevención primaria [46]. Finalmente, se evaluaron los defectos de inervación y perfusión también como predictores

de respuesta a la ablación del catéter en pacientes con arritmias de ventrículo con infarto de miocardio previo y baja FEVI. El desajuste de perfusión/inervación en la zona VI específica, fue un predictor independiente de la actividad ventricular anormal local en el mapeo electroanatómico y presentó además una reducción significativa en la puntuación de discordancia de perfusión/inervación después de la ablación predicha con una reducción de la carga arrítmica [47]. Llévate este mensaje a casa:

- Un número bastante limitado de estudios han evaluado imágenes MIBG en pacientes con cardiopatía isquémica (desde CCS hasta IC isquémica) y la evidencia es bastante fragmentaria.
- La isquemia miocárdica provoca defectos de inervación duraderos, las áreas de inervación/desajuste de la perfusión son proarritmogénicas en el entorno post-IM.
- Los defectos regionales más grandes de la captación de MIBG, predicen problemas cardíacos y una descarga apropiada del DAI en IC isquémica.

Arritmias ventriculares y predicción de muerte cardíaca súbita en trastornos genéticos

La evaluación de la integridad del sistema simpático cardíaco y la inervación por gammagrafía MIBG, se han propuesto durante mucho tiempo como un método valioso para estratificar el riesgo de arritmias ventriculares (AV) y muerte súbita cardíaca (MSC) en pacientes con cardiopatías estructurales de etiología genética o trastornos arritmogénicos no asociados con trastornos funcionales y cambios anatómicos detectables por técnicas convencionales.

Miocardiopatía idiopática dilatada. En pacientes con miocardiopatía idiopática dilatada (MID), el lavado de MIBG estuvo correlacionado con la función basal del LV y el C/M tardío con la reserva contráctil en estimulación auricular [48] o contractilidad durante la prueba de esfuerzo con dobutamina [49]. Además, el C/M tardío surgió como el predictor independiente más poderoso de muerte cardíaca en pacientes con MID [44]. En otro estudio, un desajuste entre la inervación regional y la perfusión, estuvo asociado con un mayor riesgo de TV [50]. Estos hallazgos aún no han sido replicados

a pesar de su relevancia potencial para seleccionar pacientes para implantación de desfibrilador o para guiar los procedimientos de ablación.

Miocardopatía hipertrófica. La miocardopatía hipertrófica (MCH) es la enfermedad cardiovascular genética más común y una causa importante de SCD. Resultados preliminares indican que juega un papel importante en el sistema nervioso simpático cardíaco y en la innervación en la función del VI (evidenciado en pacientes con MCH con la disfunción sistólica, quienes presentaron un MIBG temprano significativamente más bajo en absorción que los controles con una disminución de TL de normal a EF anormal) y durante el ejercicio, incluso queda por ser establecido si la gammagrafía MIBG puede predecir el deterioro de la función cardíaca u otros resultados, más notablemente SCD.

Miocardopatía de Takotsubo

La miocardopatía de Takotsubo (TTC) es afección en la que el corazón toma la apariencia de una olla japonesa para pescar pulpos, los síntomas y signos de MI coexisten sin estenosis o espasmos arteriales coronarios demostrable. La función VI puede estar notablemente deprimida, pero por lo general, se recupera dentro de unas pocas semanas. Un aumento repentino en la actividad simpática es considerado como un determinante crucial de la enfermedad en TTC. La demostración de la hiperactividad adrenérgica en TTC, fue extraída de un estudio en el que se realizó una gammagrafía plana con ¹²³I-Mibg durante la fase subaguda (media de 8 días después de la angiografía coronaria). Los pacientes (n=32) mostraron una menor C/M tardía y un aumento de TL que los sujetos de control con agudo síndrome coronario. La disminución de la captación cardíaca de MIBG estuvo atribuida a la inhibición de la recaptación de MIBG por la epinefrina con altos niveles en la hendidura sináptica y/o regulación negativa de NET. La hiperactividad adrenérgica se resolvió con el tiempo, como quedaría demostrado con valores tardíos de C/M y TL después de una mediana de 109 días [51]. La relación entre la innervación simpática, la perfusión miocárdica y el metabolismo de la glucosa en TTC, fue evaluado por MIBG gated SPECT, ^{99m}Tc-tetrofosmin o ²⁰¹Tl SPECT sincronizada y tomografía por emisión de positrones (PET) sincronizada con ¹⁸F-FDG, respectivamente [52]. Se encontró que los segmentos del VI disfuncionales tenían una perfusión normal aunque con una innervación y un metabolismo de la

glucosa reducidos. Estas últimas alteraciones se recuperaron más lentamente que el movimiento del VI [52]. El papel de las imágenes MIBG para la caracterización del paciente y la predicción del riesgo después de la fase aguda, aún no se ha caracterizado, mientras que probablemente no haya existido espacio para mejorar el trabajo del diagnóstico [53].

Cardiotoxicidad por antraciclinas

Entre los regímenes antineoplásicos, las antraciclinas presentan un riesgo particularmente alto de cardiotoxicidad [54]. Las antraciclinas causan anomalías en la función adrenérgica miocárdica que preceden a la disminución de la FEVI y a la insuficiencia cardíaca manifiesta. En estudios con animales, la captación de MIBG en las neuronas adrenérgicas miocárdicas fue reducida de una manera dependiente de la dosis [55] y la imagen MIBG demostró ser superior a la ecocardiografía, la NE plasmática y la tinción de cardiomiocitos en la detección temprana de oxorrubicina inducida por cardiotoxicidad [56]. Se confirmó en humanos una disminución dependiente de la dosis en la captación de MIBG antes del deterioro de la FEVI. En pacientes con exposición previa a regímenes de quimioterapia que contenían antraciclinas, el C/M tardío mostró una correlación inversa con la tensión longitudinal global [57], pero el daño a las neuronas miocárdicas adrenérgicas parecía persistir incluso en pacientes que se recuperan de una disfunción del VI [58]. En la actualidad, la aplicación más prometedora de imágenes MIBG en este entorno, son un diagnóstico temprano de cardiotoxicidad por antraciclina, pero se justifican más comparaciones con enfoques alternativos como la ecocardiografía de seguimiento de manchas o las troponinas de alta sensibilidad.

Trasplante de corazón

Durante el trasplante de corazón, el simpático posganglionar de las fibras nerviosas del corazón del donante se interrumpen quirúrgicamente, resultando en una denervación completa [59]. La denervación temprana del corazón después del trasplante, es un modelo útil para probar la especificidad de los agentes de imágenes neuronales, debido a que no existe captación cardíaca que deba ser detectada en esta condición [60]. La reinervación simpática después del trasplante, se informó por primera vez en

modelos animales [61] y luego en pacientes humanos evaluados con MIBG SPECT así como con trazadores PET [62, 63]. Por ejemplo, el 48% de los 23 pacientes evaluados a los 1 o 2 años después del trasplante, mostraron una captación cardíaca [60] y la reinervación partió de los segmentos basales, de las paredes anterior y septal [62, 63]. Las áreas del miocardio reinervado han mejorado la regulación del flujo sanguíneo, el uso de sustratos energéticos, el rendimiento cardíaco y la capacidad de ejercicio [64], pero la relación entre la reinervación y la supervivencia del paciente son inciertas [65].

Amiloidosis cardíaca

Las amiloidosis sistémicas se caracterizan por la acumulación extracelular de proteínas mal plegadas en la configuración de la hoja beta, lo que lleva a un daño tisular, las dos formas más comunes son la cadena ligera amiloide (AL) y la amiloidosis transtiretina (ATTR), esta última debida al depósito de moléculas TTR normales (ATTR de tipo nativa, ATTRwt) o mutadas (ATTR variante, ATTRv) [66-68]. El corazón es el órgano más comúnmente afectado en ATTRwt y es uno de los principales sitios de depósito de cadenas ligeras; además, se han identificado diferentes mutaciones en el gen TTR asociado con una afectación prevalente del corazón o del sistema nervioso periférico. Manifestaciones del corazón como la amiloidosis (AC), incluyen la pseudohipertrofia ventricular izquierda y alteraciones de la conducción. Evidencia clínica de la disfunción autónoma es bastante común en la amiloidosis ATTRv y AL pero no en ATTRwt. La muerte súbita cardíaca posee una alta incidencia y puede resultar en taquiarritmias, pero más a menudo por disociación electromecánica o arritmias no susceptibles de terapia con desfibrilador [66-68].

La gammagrafía con MIBG puede permitir evaluar inervación en el miocardio en CA [69]. Los portadores de mutaciones del gen TTR (n=31), exhibieron un C/M tardío reducido (<1.85) en el 48% de los casos, la mitad de los cuales, tenían una gammagrafía con difosfonato normal y todos los sujetos con una C/M normal exhibían una exploración ^{99m}Tc-DPD normal. En toda la cohorte (portadores o pacientes con ATTRv manifiesta, n=75), la exploración DPD resultó negativa en todos los pacientes con exploración normal MIBG excepto en 2 pacientes [70]. Por lo tanto, la denervación solidaria puede ser un marcador temprano de enfermedad cardíaca en ATTRv y podría

considerarse como una herramienta de detección de compromiso cardíaco en portadores del gen TTR. Una evaluación combinada de inervación, carga de amiloide (con ^{99m}Tc-hidroxi metileno difosfonato-^{99m}Tc-HMDP) y perfusión (^{99m}Tc-tetrofosmin) con una cámara de Telururo de cadmio y zinc (CTZ), se llevó a cabo solo en pacientes con ATTRwt, en un estudio pequeño (n=15), donde se informó un problema cardíaco de denervación simpática más evidente en la parte inferior y en regiones septales. Aunque las mismas regiones mostraron una severa carga amiloide, la acumulación de fibras amiloides era más intensa y extendida a todas las demás regiones del VI. Similarmente, la hipoperfusión miocárdica era menos intensa que la deposición amiloide con una distribución espacial similar a la denervación [71]. Estos resultados están de acuerdo con la noción de que la denervación simpática del miocardio no es un factor de característica importante en ATTRwt y se desarrolla en una etapa mucho más tardía que el depósito de amiloide, contrario a lo que sucede con ATTRv. En resumen, se dispone de datos muy fragmentarios sobre imágenes MIBG en CA con alguna evidencia de un papel para el diagnóstico temprano en ATTRv. Las imágenes SPECT merecen consideración en futuros estudios, explorando por ejemplo, los patrones de denervación miocárdica, su relación con el resultado y los cambios en respuesta a terapias novedosas como las tafamidis.

Fibrilación auricular

La actividad anormal del sistema nervioso autónomo cardíaco intrínseco, parece jugar un papel importante en la iniciación y mantenimiento de la fibrilación auricular (FA). Por ejemplo, en pacientes con la primera aparición de FA paroxística, una reducción tardía de C/M puede predecir el desarrollo de FA permanente durante un seguimiento medio de 4 años [72], y un alto TL (calculado en una condición de ritmo sinusal estable 5 días después del aislamiento de la vena pulmonar (AVP), que predice de forma independiente, las recaídas de FA durante una media de 14 meses en pacientes con paroxística o FA permanente FA [73]. Además, la presencia de defectos de inervación regional por defecto después de la PVI en imágenes MIBG SPECT, estuvo asociada con un mayor riesgo de recaídas de FA durante un seguimiento de 6 meses (40% frente a 17 % de los pacientes) [74]. El sistema cardíaco autónomo incluye miles de neuronas ubicadas en plexos ganglionares (GP) en las almohadillas de

grasa epicárdicas, las cuales proyectan axones a las regiones extensas del corazón. Cuatro de los siete principales GPs están ubicados alrededor de las venas pulmonares y los resultados de PVI a través de los pulsos por radiofrecuencia, pueden depender de la destrucción efectiva de estos GP. El enfoque estándar para localizar los GPs es aplicando una estimulación de alta frecuencia a las supuestas áreas de GP para obtener bloqueos auriculoventriculares, pero este método posee baja especificidad y sensibilidad, es invasivo y requiere mucho tiempo [75]. Las imágenes MIBG se han utilizado recientemente para localizar GPs. Stirrup et al. definieron un protocolo de tomografía computarizada a alta resolución CZT SPECT (TC) para identificar GPs que midieran entre 5–10 mm, con buena precisión y reproducibilidad cuando se establece comparación con la estimulación de alta frecuencia (HFS) [76]. Las imágenes de innervación auricular izquierda mediante SPECT podrían reemplazar o integrar HFS invasivos en la identificación de GPs, por lo tanto, se puede refinar la planificación del procedimiento de ablación. Es más, MIBG SPECT, representa una herramienta innovadora para evaluar el grado de denervación de la aurícula izquierda y la dinámica de la reinervación después del PVI, lo que podría ayudar a predecir las recurrencias de FA [77].

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es la enfermedad endocrina más frecuente y una de los principales determinantes de la morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Las complicaciones a largo plazo de la DM incluyen un tipo de enfermedad macrovascular, que se manifiesta como coronaria o enfermedad arterial periférica que causa daño microvascular de la retina, riñones y nervios. Las neuropatías diabéticas son un grupo heterogéneo de complicaciones diabéticas que afectan diferentes partes del sistema nervioso periférico. La neuropatía autónoma cardíaca (NAC) resulta a partir del daño a las fibras autónomas que inervan al corazón y los vasos sanguíneos, lo que altera el control de la frecuencia cardíaca (FC) y la dinámica vascular. Las manifestaciones clínicas incluyen taquicardia en reposo, aumentos inadecuados en el gasto cardíaco durante el ejercicio, hipotensión ortostática e isquemia asintomática o infarto. En una cohorte retrospectiva de 144 pacientes con DM tipo 2, C/M tardío reducido (<1.7), predijo de forma independiente, todas las causas de mortalidad durante un periodo de 7.2 ± 3.2 años y la

combinación de C/M tardía reducida y HRV bajo eventos cardíacos independientes (arritmias, IC o MI), así como todas las causas de mortalidad [78]. Por lo tanto, el C/M, ya sea solo o integrado con otras medidas de CAN, tiene importancia pronóstica en pacientes con DM. No se conocen estudios investigando el valor pronóstico de MIBG SPECT y no se ha proporcionado una demostración concluyente de que el control intensivo de la glucemia puede mejorar la captación cardíaca de MIBG.

Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados

La enfermedad de Parkinson (EP), la demencia con cuerpos de Lewy (DCL) y la falla autónoma pura se denominan "enfermedades con cuerpos de Lewy (ECL)" porque comparten la presencia de cuerpos de Lewy (inclusiones citoplasmáticas que contienen α -sinucleína y agregados de proteínas) en las neuronas. La principal aplicación clínica. La gammagrafía cardíaca con MIBG en pacientes con EP es actualmente, el diagnóstico diferencial entre la EP y otros parkinsonismos con alta sensibilidad y especificidad [79].

Futuras perspectivas

Las principales aplicaciones de MIBG y SPECT para imágenes simpáticas cardíacas se recapitulan en la tabla 1. Una de las posibles causas por las que las imágenes cardíacas MIBG, no han sido ampliamente adoptadas en la práctica clínica, incluso para la caracterización de los pacientes con IC, es el hecho de que los protocolos de adquisición siguen siendo bastante heterogéneos en términos de dosis del trazador, el tiempo de adquisición, el trazado del ROI y el uso de colimadores LE en lugar de ME, a pesar de una propuesta de estandarización [7]. La falta de estandarización es probablemente una de las principales fuentes de heterogeneidad entre los resultados del estudio, y puede ayudar a explicar el por qué esta técnica no se ha generalizado como adopción en la práctica clínica, y no ha entrado ni siquiera en manuales de IC a pesar de la evidencia de esta condición.

Tabla 1 Imágenes con ¹²³I-MIBG y enfermedad cardíaca: evidencia de estudios clínicos

	Diagnóstico (diagnóstico precoz o diagnóstico diferencial)		Estratificación del riesgo		Manejo de pacientes (planificación o seguimiento de la terapia con medicamentos/dispositivos, seguimiento)	
	Gammagrafía plana	SPECT	Gammagrafía plana	SPECT	Gammagrafía plana	SPECT
Falla cardíaca	-	-	†††	††	†	-
Enfermedad isquémica del corazón						
Síndrome coronario crónico	†	†	-	-	-	-
Infarto de miocardio	-	-	†	†	-	-
Insuficiencia cardíaca isquémica	-	-	†	†	-	-
Arritmias ventriculares y predicción de muerte súbita cardíaca en trastornos genéticos						
MCD idiopática	-	-	†	†	-	-
ICM	-	-	-	-	-	-
Miocardiopatía de Takotsubo	-	-	-	-	-	-
Cardiotoxicidad por antraciclinas	†	-	-	-	-	-
Trasplante de corazón	-	-	-	-	-	-
Amiloidosis cardíaca	-	†	-	-	-	-
Fibrilación auricular	-	-	-	-	-	-
Diabetes mellitus	-	-	†	-	-	-
Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados	†	-	-	-	-	-

†††= Evidencia a partir de múltiples estudios clínicos; ††= Evidencia a partir de un pequeño número de estudios; †= Evidencia a partir de uno o muy pocos estudios; - : sin evidencia clara de estudios publicados.

La única excepción es un manual en conjunto con la Sociedad de Circulación Japonesa, que incluye una recomendación de clase I para imágenes MIBG para la evaluación de la gravedad y el pronóstico de la IC [80]. Un enfoque estandarizado para la adquisición de imágenes MIBG, posiblemente estimulado por recomendaciones novedosas y actualizadas, puede entonces ser previsto. Los puntos fuertes de las imágenes MIBG, es decir, el hecho de que las adquisiciones tempranas y tardías son relativamente rápidas, la radiación y la exposición son limitadas (con una dosis efectiva de menos de 1 mSv cuando se usan cámaras CZT), la mayoría de las terapias no influyen en los resultados, las contraindicaciones se limitan a la hipersensibilidad conocida respecto a las MIBG o al sulfato de MIBG, y los efectos adversos son muy escasos [7]. Debe enfatizarse además que el papel de la caracterización regional a través de MIBG SPECT, merece una mayor consideración como una herramienta para capturar las primeras etapas de la denervación del miocardio, posiblemente perdido por la gammagrafía planar, o para identificar regiones de desajuste de inervación/perfusión cuando se combina con SPECT de perfusión. Entre los últimos avances en imágenes SPECT, se tiene la técnica CZT y el detector digital basado en SPECT/CT; no obstante, se puede obviar la necesidad de colimadores ME.

La imagen PET de la inervación simpática cardíaca, posee muchas ventajas sobre MIBG SPECT, incluyendo una mayor resolución espacio-temporal y una corrección de atenuación bien validada, la disponibilidad de muchos trazadores que permiten explorar terminales presinápticas y postsinápticas y la posibilidad de captación cuantitativa del trazador [1]. Por otro lado, la necesidad para un ciclotrón in situ para todos los trazadores marcados con ¹¹C, limitan en gran medida, la aplicabilidad de la PET en la clínica actual práctica, y solicita una búsqueda de la configuración donde puede ser reemplazado por MIBG SPECT.

Abreviaciones y acrónimos

ACEi/ARB= inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina.

ADMIRE-IC= Imágenes del miocardio AdreView para el riesgo de evaluación en insuficiencia cardíaca.

ADMIRE-ICX= Estudio de extensión de ADMIRE-IC.

AF= Fibrilación auricular.

AL= Cadena ligera de amiloide.

ATTR= Transtiretina amiloide (ATTR_v, forma de la variante; ATTR_{wt}, forma tipo nativa).

BNP= Péptido natriurético tipo B.

CA= Amiloidosis cardíaca.

CAN= Neuropatía autónoma cardíaca.
CCS= Síndrome coronario crónico.
CI= Intervalo de confidencia.
C/M= Corazón a mediastinum.
CRT= Terapia de resincronización cardíaca.
CT= Tomografía computarizada.
CZT= Telururo de cadmio y zinc.
DCM= Cardiomiopatía dilatada.
DLB= Demencia con cuerpos de Lewy.
DM= Diabetes Mellitus.
EP= Electrofisiológica.
GP= Plexus ganglionado.
HCM= Cardiomiopatía hipertrófica.
HFrEF= Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.
HFS= Estimulación de alta frecuencia.
HR(V)= Ritmo cardíaco (variabilidad).
IC= Insuficiencia cardíaca.
ICD= Desfibrilador de cardioversión implantable.
LBD= Enfermedades de cuerpos de Lewy.
LV= Ventrículo izquierdo/ ventricular izquierdo.
LVAD= Dispositivo asistente del ventrículo izquierdo.
LVEF= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
MACE= Principales eventos cardíacos adversos.
MI= Infarto al miocardio.
MIBG= Metayodobencilguanidina.
MRA= Antagonista de los receptores de mineralocorticoides.
NE= Norepinefrina.
NET= Transportador de la norepinefrina
NP= Péptido natriurético
NYHA= Asociación del Corazón de New York
OR= Relación de probabilidades.
PD= Enfermedad de Parkinson
PV= Vena pulmonar
PVI= Aislamiento de la vena pulmonar
ROI= Región de interés
RV= Ventrículo derecho/ventricular derecho.
SCD= Muerte súbita cardíaca.
SGLT2i= Cotransportador-2 inhibidores de glucosa de sodio.
SHFM= Modelo de insuficiencia cardíaca de Seattle.
SPECT= Tomografía computarizada de emisión foto sencilla.

Consentimiento para publicación

los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer ningún tipo de conflicto de interés. Este documento solo refleja sus puntos de vista y no de las instituciones a las cuales pertenecen.

Perfil de autoría

Alberto Aimo

Cardiólogo en la Fondazione Toscana Gabriele Monasterio (una sección del Consejo Nacional de Investigación de Italia) y candidato a doctorado en la Scuola Superiore Sant'Anna en Pisa, Italia. Su actividad investigadora se ha centrado principalmente en la insuficiencia cardíaca y las miocardiopatías en particular, la miocardiopatía dilatada idiopática y la amiloidosis cardíaca, pero también la afectación cardíaca en la enfermedad mitocondrial o las distrofias musculares. Sus principales campos de interés son el uso de biomarcadores o hallazgos de imagen como herramientas para el diagnóstico y manejo de la insuficiencia cardíaca y las miocardiopatías.



Alessia Gimelli

Directora Médica. Departamento de Medicina Nuclear en la Fondazione Toscana/CNR "Gabriele Monasterio", Pisa, Italia. Ha publicado más de 150 artículos publicados en revistas indexadas en Scopus y WoS. Es editora actualmente de cuatro revistas Q1 y Q2: *Imaging*, *European Journal of Cardiovascular Imaging*; *Journal of Nuclear Cardiology*; *International Journal of Cardiac Imaging*. Es cardióloga y especialista en medicina nuclear. Desde 2013, lidera el sistema de aseguramiento de la calidad del departamento de medicina nuclear de la FTGM. En octubre de 2019 ganó la beca ESC: Women Transforming Leadership Program (WTLF) de la Saïd Business School de la Universidad de Oxford (Reino Unido). Tiene una amplia experiencia en investigación clínica sobre enfermedades cardiovasculares e imágenes cardiovasculares y ha contribuido a varios proyectos internacionales de alto perfil. Es miembro del Comité de Defensa de ESC (2020-2022) y fue vicepresidente de EACVI y presidente de la sección de cardiología nuclear y TC (2018-2020).



Referencias

- [1] Zelt J, deKemp R, Rotstein B, Nair G, Narula J, Ahmadi A, et al. Nuclear imaging of the cardiac sympathetic nervous system: a disease-specific interpretation in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 1036–54. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.01.042>
- [2] Schroeder C, Jordan J: Norepinephrine uptake mechanisms in cardiovascular disease deserve our attention. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 58: 406–8. <https://doi.org/10.1097/FJC.0B013E31822EAE22>
- [3] Eisenhofer G: The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporters in the inactivation of peripheral catecholamines. *Pharmacol Ther* 2001; 91: 35–62. [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(01\)00144-9](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(01)00144-9)

- [4] Pandit-Taskar N, Modak S: Norepinephrine transporter as a target for imaging and therapy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2017; 58: 39s–53s. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.186833>
- [5] Patel AD, Iskandrian AE: MIBG imaging. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2002; 9: 75–94. <https://doi.org/10.1067/mnc.2002.121471>
- [6] Kline R, Swanson D, Wieland D, Thrall J, Gross M, Pitt B, et al. Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 1981; 22: 129–32. PMID: 7463156.
- [7] Flotats A, Carrió I, Agostini D, Marcassa C, Schafers M, Aernout Somsem G, et al.: Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM cardiovascular committee and the European council of nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1802–12. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1491-4>
- [8] Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. A report of a task group of committees 2 of the international commission on radiological protection. *Ann ICRP* 1987; 18: 1–377. PMID: 3505163
- [9] Verberne HJ, Verschure DO, Somsen GA, van Eck-Smit BL, Jacobson AF: Vascular time-activity variation in patients undergoing 123I-MIBG myocardial scintigraphy: implications for quantification of cardiac and mediastinal uptake. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1132–8. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1783-3>
- [10] Nakajima K, Matsumoto N, Kasai T, Matsuo S, Kiso K, Okuda K: Normal values and standardization of parameters in nuclear cardiology: Japanese Society of Nuclear Medicine working group database. *Ann Nucl Med* 2016; 30: 188–99. <https://doi.org/10.1007/s12149-016-1065-z>
- [11] Nakajima K, Okuda K, Matsuo S, Wakabayashi H, Kinuya S: Is (123)I-metaiodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratio dependent on age? From Japanese Society of Nuclear Medicine normal database. *Ann Nucl Med* 2018; 32: 175–81. <https://doi.org/10.1007/s12149-018-1231-6>
- [12] Matsuo S, Nakajima K, Yamashina S, Sakata K, Momose M, Hashimoto J, et al.: Characterization of Japanese standards for myocardial sympathetic and metabolic imaging in comparison with perfusion imaging. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 517–22. <https://doi.org/10.1007/s12149-009-0269-x>
- [13] Jacobson AF, Travin MI: Impact of medications on mIBG uptake, with specific attention to the heart: comprehensive review of the literature. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2015; 22: 980–93. <https://doi.org/10.1007/s12350-015-0170-z>
- [14] Carrió I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG: Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 92–100. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.07.014>
- [15] Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, van Eck-Smit BL: Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29: 1147–59. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn113>
- [16] Kuwabara Y, Tamaki N, Nakata T, Yamashina S, Yamazaki J: Determination of the survival rate in patients with congestive heart failure stratified by 123I-MIBG imaging: a meta-analysis from the studies performed in Japan. *Ann Nucl Med* 2011; 25: 101–7. <https://doi.org/10.1007/s12149-010-0452-0>
- [17] Merlet P, Valette H, Dubois-Rande J, Moyse D, Duboc D, Dove P, et al.: Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 1992; 33: 471–7.
- [18] Ebina T, Takahashi N, Mitani I, et al.: Clinical implications of cardiac (123)I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and cardiac natriuretic peptides in patients with heart disease. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 795–801. <https://doi.org/10.1097/00006231-200208000-00014>
- [19] Jacobson A, Senior R, Cerqueira M, Wong N, Thomas G, Lopez V, et al.: Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2212–21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.014>
- [20] Jacobson AF, Lombard J, Banerjee G, Camici PG: ¹²³I-mIBG scintigraphy to predict risk for adverse cardiac outcomes in heart failure patients: design of two prospective multicenter international trials. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2009; 16: 113–21. <https://doi.org/10.1007/s12350-008-9008-2>
- [21] Piña IL, Carson P, Lindenfeld J, Archambault WT, Jacobson AF: Persistence of (123)I-mIBG prognostic capability in relation to medical therapy in heart failure (from the ADMIRE-HF trial). *The Am J Cardiol* 2017; 119: 434–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.10.024>
- [22] Narula J, Gerson M, Thomas GS, Cerqueira MD, Jacobson AF: ¹²³I-MIBG imaging for prediction of mortality and potentially fatal events in heart failure: the ADMIRE-HFX study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2015; 56: 1011–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.156406>
- [23] Ketchum E, Jacobson A, Caldwell J, Senior R, Cerqueira M, Thomas G, et al.: Selective improvement in Seattle Heart Failure Model risk stratification using iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2012; 19: 1007–16. <https://doi.org/10.1007/s12350-012-9603-0>
- [24] Koutelou M, Katsikis A, Flevari P, Theodorakis G, Livanis E, Georgiadis M, et al.: Predictive value of cardiac autonomic indexes and MIBG washout in ICD recipients with mild to moderate heart failure. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 677–84. <https://doi.org/10.1007/s12149-009-0289-6>
- [25] Arora R, Ferrick K, Nakata T, Kaplan R, Rozengarten M, Latif F, et al.: ²⁰⁰Tl-¹²³I MIBG imaging and heart rate variability analysis to predict the need for an implantable cardioverter defibrillator. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*, 10: 121–31. <https://doi.org/10.1067/mnc.2003.2>
- [26] Boogers M, Borleffs C, Henneman M, Van Bommel R, van Ramshorst J, Boersma E, et al.: Cardiac sympathetic denervation assessed with ¹²³I-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 55: 2769–77. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.066>
- [27] Nishisato K, Hashimoto A, Nakata T, Doi Y, Yamamoto H, Nagahara D, et al.: Impaired cardiac sympathetic innervation and myocardial perfusion is related to lethal arrhythmia: quantification of cardiac tracers in patients with ICDs. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2010; 51: 1241–9. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.074971>
- [28] Agostini D, Belin A, Amar M, Darlas Y, Hamon M, Grollier G, et al.: Improvement of cardiac neuronal function after carvedilol treatment in dilated cardiomyopathy: a 123I-MIBG scintigraphic study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2000; 41: 845–51. PMID: 10809201
- [29] Cha Y, Oh J, Miyazaki C, Rea R, Shen W, Asirvatham S, et al.: Cardiac resynchronization therapy upregulates cardiac autonomic

- control. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 1045–52. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01190.x>
- [30] Suwa M, Otake Y, Moriguchi A, Ito T, Hirota Y, Kawamura K, et al.: Iodine-¹²³ metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for prediction of response to beta-blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1997; 133: 353–8. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(97\)70232-1](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(97)70232-1)
- [31] Kasama S, Toyama T, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, Suzuki T, et al.: Effects of perindopril on cardiac sympathetic nerve activity in patients with congestive heart failure: comparison with enalapril. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 964–71. <https://doi.org/10.1007/s00259-005-1786-z>
- [32] Matsui T, Tsutamoto T, Maeda K, Kusukawa J, Kinoshita M: Prognostic value of repeated ¹²³I-metaiodobenzylguanidine imaging in patients with dilated cardiomyopathy with congestive heart failure before and after optimized treatments—comparison with neurohumoral factors. *Circ J Off Jpn Circ Soc* 2002; 66: 537–43. <https://doi.org/10.1253/circj.66.537>
- [33] Sakata K, Shirotani M, Yoshida H, Kurata C: Iodine-¹²³ metaiodobenzylguanidine cardiac imaging to identify and localize vasospastic angina without significant coronary artery narrowing. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 370–6. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00159-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00159-9)
- [34] Inobe Y, Kugiyama K, Miyagi H, Ohgushi M, Tomiguchi S, Takahashi M, et al.: Long-lasting abnormalities in cardiac sympathetic nervous system in patients with coronary spastic angina: quantitative analysis with iodine ¹²³metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Am Heart J* 1997; 134: 112–8. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(97\)70114-5](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(97)70114-5)
- [35] Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW: Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 610–8. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00459-4](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00459-4)
- [36] Fallavollita JA, Cauty JM, Jr.: Dysinnervated but viable myocardium in ischemic heart disease. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2010; 17: 1107–15. <https://doi.org/10.1007/s12350-010-9292-5>
- [37] Matsunari I, Schricke U, Bengel F, Haase H, Barthel P, Schmidt G, et al.: Extent of cardiac sympathetic neuronal damage is determined by the area of ischemia in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 2579–85. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.22.2579>
- [38] Zipes DP: Ischemic modulation of myocardial innervation. *Giornale italiano di cardiologia* 1992; 22: 615–21.
- [39] Sasano T, Abraham M, Chang K, Ashikaga H, Mills J, Holt D, et al.: Abnormal sympathetic innervation of viable myocardium and the substrate of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2266–75. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.02.062>
- [40] Minardo J, Tuli M, Mock B, Weiner R, Pride H, Wellman H, et al.: Scintigraphic and electrophysiological evidence of canine myocardial sympathetic denervation and reinnervation produced by myocardial infarction or phenol application. *Circulation* 1988; 78: 1008–19. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.78.4.1008>
- [41] Hartikainen J, Kuikka J, Mäntysaari M, Läänsimies E, Pyörälä K: Sympathetic reinnervation after acute myocardial infarction. *The Am J Cardiol* 1996; 77: 5–9. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)89125-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)89125-4)
- [42] Bengel FM, Barthel P, Matsunari I, Schmidt G, Schwaiger M: Kinetics of ¹²³I-MIBG after acute myocardial infarction and reperfusion therapy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 1999; 40: 904–10. PMID: 10452304.
- [43] Imamura Y, Ando H, Mitsuoka W, Egashira S, Masaki H, Ashihara T, et al.: Iodine-¹²³ metaiodobenzylguanidine images reflect intense myocardial adrenergic nervous activity in congestive heart failure independent of underlying cause. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1594–9. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00374-6](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00374-6)
- [44] Wakabayashi T, Nakata T, Hashimoto A, Yuda S, Tsuchihashi K, Travin M, et al.: Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2001; 42: 1757–67. PMID: 11752070.
- [45] Bax J, Kraft O, Buxton A, Gunnar Fjeld J, Parížek P, Agostini D, et al.: ¹²³I-mIBG scintigraphy to predict inducibility of ventricular arrhythmias on cardiac electrophysiology testing: a prospective multicenter pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 131–40. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.108.782433>
- [46] Sazonova S, Atabekov T, Batalov R, Mishkina A, Varlamova J, Zavadovsky K, et al.: Prediction of appropriate ICD therapy in patients with ischemic heart failure. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02321-y>
- [47] Gimelli A, Menichetti F, Soldati E, Liga R, Scelza N, Zucchelli G, et al.: Predictors of ventricular ablation's success: viability, innervation, or mismatch? *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2019; 28(1):175-183. <https://doi.org/10.1007/s12350-018-01575-x>
- [48] Ohshima S, Isobe S, Izawa H, Nanasato M, Ando A, Yamada A, et al.: 2005Cardiac sympathetic dysfunction correlates with abnormal myocardial contractile reserve in dilated cardiomyopathy patients. *J Am Coll Cardiol*, 46: 2061–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.046>
- [49] Ohshima S, Isobe S, Hayashi D, Abe S, Kato K, Murohara T: Myocardial ¹²³I-MIBG scintigraphy predicts an impairment in myocardial functional reserve during dobutamine stress in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 262–70. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2256-z>
- [50] Maeno M, Ishida Y, Shimonagata T, Hayashida K, Toyama T, Hirose Y, et al.: The significance of ²⁰¹Tl/¹²³I MIBG (metaiodobenzylguanidine) mismatched myocardial regions for predicting ventricular tachycardia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Kaku igaku The Jpn J Nucl Med* 1993; 30: 1221–9. PMID: 8264112.
- [51] Christensen T, Bang L, Holmvang L, Skovgaard D, Oturai D, Søholm H, et al.: (123)I-MIBG scintigraphy in the subacute state of takotsubo cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 982–90. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.028>
- [52] Cimarelli S, Sauer F, Morel O, Ohlmann P, Constantinesco A, Imperiale A: Transient left ventricular dysfunction syndrome: patho-physiological bases through nuclear medicine imaging. *Int J Cardiol* 2010; 144: 212–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.04.025>
- [53] Madias JE: Do we need MIBG in the evaluation of patients with suspected Takotsubo syndrome? Diagnostic, prognostic, and pathophysiological connotations. *Int J Cardiol* 2016; 203: 783–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.11.046>
- [54] Laursen A, Thune J, Hutchings M, Hasbak P, Kjaer A, Elming M, et al.: (123) I-MIBG imaging for detection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *Clin Physiol Funct Imaging* 2018 38: 176–85. <https://doi.org/10.1111/cpf.12419>

- [55] Wakasugi S, Wada A, Hasegawa Y, Nakano S, Shibata N: Detection of abnormal cardiac adrenergic neuron activity in adriamycin-induced cardiomyopathy with iodine-125-metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 1992; 33:208–14. PMID: 1732442.
- [56] Jeon TJ, Lee JD, Ha JW, Yang WI, Cho SH: Evaluation of cardiac adrenergic neuronal damage in rats with doxorubicin-induced cardiomyopathy using iodine-¹²³I MIBG autoradiography and PGP 9.5 immunohistochemistry. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 686–93. <https://doi.org/10.1007/s002590050563>
- [57] Bulten B, Verberne H, Bellersen L, Oyen W, Sabaté-Llobera A, Mavinkurve-Groothuis A, et al.: Relationship of promising methods in the detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76: 957–67. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2874-9>
- [58] Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Remes J, Kuikka J, Hartikainen J: Anthracycline-induced cardiomyopathy: long-term effects on myocardial cell integrity, cardiac adrenergic innervation and fatty acid uptake. *Clin Physiol (Oxford, England)* 2001; 21: 123–8. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2281.2001.00292.x>
- [59] Cooper T, Willman VL, Jellinek M, Hanlon CR: Heart autotransplantation: effect on myocardial catecholamine and histamine. *Science (New York, NY)* 1962; 138: 40–1. <https://doi.org/10.1126/science.138.3536.40>
- [60] De Marco T, Dae M, Yuen-Green M, Kumar S, Sudhir K, Keith F, et al.: Iodine-¹²³ metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of the transplanted human heart: evidence for late reinnervation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 927–31. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00463-z](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00463-z)
- [61] Norvell JE, Lower RR: Degeneration and regeneration of the nerves of the heart after transplantation. *Transplantation* 1973; 15: 337–44. <https://doi.org/10.1097/00007890-197303000-00015>
- [62] Bengel FM, Ueberfuhr P, Ziegler SI, Nekolla S, Reichart B, Schwaiger M: Serial assessment of sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. A longitudinal study using PET and C-11 hydroxyephedrine. *Circulation* 1999; 99:1866–71. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.14.1866>
- [63] Ueberfuhr P, Ziegler S, Schwaiblmair M, Reichart B, Schwaiger M: Incomplete sympathetic reinnervation of the orthotopically transplanted human heart: observation up to 13 years after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 161–8. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(99\)00367-x](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(99)00367-x)
- [64] Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M: Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *The New Engl J Med* 2001; 345: 731–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010519>
- [65] Bengel FM, Ueberfuhr P, Hesse T, et al.: Clinical determinants of ventricular sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. *Circulation* 2002; 106: 831–5. <https://doi.org/10.1161/01>
- [66] Aimo A, Buda G, Fontana M, Barison A, Vergaro G, Emdin M, et al.: Therapies for cardiac light chain amyloidosis: an update. *Int J Cardiol* 2018; 271: 152–60. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.018>
- [67] Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, et al.: Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 2047487319870344. <https://doi.org/10.1177/2047487319870344>
- [68] Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, Fontana M, Perfetto F, Seferovic P, et al.: Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *Eur Heart J* 2019; 40: 3699–706. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz298>
- [69] Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk R, Ferrari V, et al.: ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol* 2021, 14(7), e000030. <https://doi.org/10.1161/HCI.0000000000000030>
- [70] Piekarski E, Chequer R, Algalarrondo V, Eliahou L, Mahida B, Vigne N, et al.: Cardiac denervation evidenced by MIBG occurs earlier than amyloid deposits detection by diphosphonate scintigraphy in TTR mutation carriers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 1108–18. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3963-x>
- [71] Vergaro G, Genovesi D, Santonato V, Kusch A, et al.: Cardiac sympathetic denervation in wild-type transthyretin amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Invest Off J Int Soc Amyloidosis* 2020; 1–7.
- [72] Akutsu Y, Kaneko K, Kodama Y, Li H, Suyama J, Shinozuka A, et al.: Iodine-¹²³ mIBG imaging for predicting the development of atrial fibrillation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.10.005>
- [73] Arimoto T, Tada H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Sato A, Koyama S, et al.: High washout rate of iodine-¹²³-metaiodobenzylguanidine imaging predicts the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 1297–304. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02123.x>
- [74] Wenning C, Lange P, Sch€ulke C, Vrachimis A, Mc€onnig G, Schober O, et al.: Pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation is associated with regional cardiac sympathetic denervation. *EJNMMI Res* 2013; 3: 81. <https://doi.org/10.1186/2191-219X-3-81>
- [75] Lemery R, Ben-Haim S, Wells G, Ruddy TD: I-¹²³-Metaiodobenzylguanidine imaging in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac mapping and ablation of autonomic ganglia. *Heart rhythm* 2017; 14: 128–32. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.08.038>
- [76] Stirrup J, Gregg S, Baavour R, Roth N, Breault C, Agostini D, et al.: Hybrid solid-state SPECT/CT left atrial innervation imaging for identification of left atrial ganglionated plexi: technique and validation in patients with atrial fibrillation. *J Nucl Cardiol official Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12350-018-01535-5>
- [77] Teresinska A: I-123-MIBG cardiac innervation imaging in patients with atrial fibrillation. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2020, 6:1951-4. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01601-6>
- [78] Nagamachi S, Fujita S, Nishii R, Futami S, Tamura S, Mizuta M, et al.: Prognostic value of cardiac I-¹²³ metaiodobenzylguanidine imaging in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2006; 13: 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2005.11.009>
- [79] Treglia G, Cason E: Diagnostic performance of myocardial innervation imaging using MIBG scintigraphy in differential diagnosis between dementia with lewy bodies and other dementias: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroimaging* 2012; 22: 111–7. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2010.00532.x>
- [80] Guidelines for clinical use of cardiac nuclear medicine (JCS 2010)– digest version –. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 2012; 76: 761–7. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-88-0019>