Kalp Yetmezliği ve Aritmilerde Nükleer Kardiyoloji

Nuclear Cardiology in Heart Failure and Arrhythmias

① Seyhan Karaçavuş¹, ② Gülay Durmuş Altun²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Kayseri, Türkiye

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Öz

Kardiyovasküler alandaki araştırmalar, radyonüklid ajanlarla görüntüleme modalitelerindeki gelişmelerin de bir sonucu olarak kalbin fonksiyonel ve elektrofizyolojik çalışmasını düzenleyen otonom sinir sistemi üzerine odaklanmıştır. Kardiyak nöronal fonksiyon bozukluğu konjestif kalp yetmezliği, iskemi, aritmi ve kardiyomiopati gibi çeşitli kalp hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir. Radyonüklid görüntülemeye dayalı kalbin nöronal fonksiyonunun *in vivo* olarak gösterilmesinin benzersiz bir yöntem olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda kalbin sempatik innervasyonunun değerlendirilmesine yönelik çalışmalar, tek foton emisyon tomografi ve pozitron emisyon tomografi görüntüleme ajanlarının geliştirilmesine neden olmuştur. Nükleer kardiyak görüntüleme, I-123 meta-iyodobenzilguanidin ve C-11 meta-hidroxyephedrine gibi spesifik ajanların kullanımıyla kalbin adrenerjik innervasyonunun noninvaziv olarak değerlendirilmesi imkanını vermiştir. Bu görüntüleme modalitelerinin, aynı seansta bölgesel olarak hem perfüzyon hem innervasyon değerlendirilmesi yapılmasına, ayrıca miyokardiyal skar dokusunun büyüklüğü ve lokalizasyonu ile denerve fakat canlı bölgelerin (perfüzyon/innervasyon uyumsuzluğu) mevcudiyeti hakkında bilgi edinilmesine imkan sağladığı gösterilmiştir. Klinik pratikte sempatik innervasyon görüntüleme, kalp yetmezliği olan hastalarda prognoz tayini, ventriküler aritmi ve ani ölüm gelişme riskinin öngörülmesi ile kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetmezliği, aritmi, SPECT, PET

Abstract

As a result of improvement in radionuclide imaging modalities, the modulation of functional and electrophysiological characteristics of the heart by the autonomic nervous system has been the focus of cardiovascular research. Cardiac neuronal functional disorders are associated with various cardiac diseases, including congestive heart failure, ischemia, arrhythmia, and some types of cardiomyopathy. *In vivo* characterization of neuronal function in the myocardium based on radionuclide imaging is thought as a unique method. In recent decades, trials canalized toward assessing sympathetic innervation of the heart led to advances of radiotracers for single-photon emission computed tomography and positron emission tomography imaging. Nuclear cardiac imaging has allowed physicians the opportunity to assess non-invasively myocardial adrenergic innervation, via highly specific tracers such as I-123 metaiodobenzylguanidine and C-11 meta-hydroxyephedrine. In particular, SPECT imaging has been shown to allow the combined evaluation of regional myocardial perfusion and adrenergic innervation in the same imaging session, making possible the localization and quantitation of myocardial scar and the evaluation of the presence and spreading of denervated, though viable myocardium (i.e. innervation/perfusion mismatch). In clinical practice, sympathetic innervation imaging has been used in assessing prognosis, risk of ventricular arrhythmias and sudden death, and prediction of response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure.

Keywords: Heart failure, arrhythmia, SPECT, PET

Giriş

Kalp yetmezliği (KY) oldukça yaygın bir hastalıktır ve hasta sayısı giderek artış göstermektedir. İstatistiklere göre dünyada yaklaşık 26 milyon KY olgusu

bulunmaktadır. Kıyaslama için bakacak olursak kanser olguları için bu sayı yaklaşık 32 milyondur (1). Ayrıca onkolojik tedavilerin gelişmesi, hasta sağkalımına katkı sağlarken, kemoterapi, torasik radyoterapi ve hedefe

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Seyhan Karaçavuş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Kayseri, Türkiye

E-posta: seyhan.karacavus@sbu.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-0651-6441

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

yönelik tedavilerin neden olduğu kardiyak yan etkiler KY olgularının sayısını arttırmaktadır (2,3,4). Framingham çalışmasında KY prevalansı 50-59 yaş aralığında erkek ve kadınlarda %0,8 iken, 80-89 yaş aralığında erkeklerde %6,6, kadınlarda ise %7,9'a yükselmektedir. Yaşam boyu KY gelişme olasılığı %20 civarındadır (5). KY normal veya artmış dolum basınçlarına rağmen, kalbin dokulara metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan yapısal ve işlevsel bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Bu disfonksiyonel durumun ventriküler aritmi gelişimi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. 2016 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) KY kılavuzunda ejeksiyon fraksiyonuna göre KY hastaları üç gruba ayrılmıştır. Ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan grup düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEFKY), %50 ve üzeri olan grup korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY olarak olarak isimlendirilmeye devam ederken, %40-49 arası grup sınırdadır (mid-range) ejeksiyon fraksiyonlu KY olarak sınıflandırılmıştır (6). Ayrıca farklı kaynaklarda KY akut/kronik KY, sağ/sol KY, sitolik/diyastolik KY vb. şeklinde sınıflandırılarak ele alınmaktadır. KY fonksiyonel bir hastalıktır. KY'ye bağlı olarak oluşan mortalite ve morbidite de bu fonksiyonun ne kadar bozulduğuna bağlıdır. Kardiyak transplantasyon veya mekanik sol ventrikül desteği gibi ileri tekniklerin uygulanmadığı durumlarda KY'ye bağlı 5 yıllık mortalite %50'ye kadar yükselmektedir (7).

ESC'nin 2014'te çıkardığı ve nükleer kardiyolojinin bugün ve gelecekteki durumuna dair hazırlanan uzlaşılı raporunun son bölümü olarak "KY görüntüleme ihtiyaçları nelerdir?" sorusuna cevap aranmıştır. Bu rapora göre KY'nin her aşamasında görüntüleme çalışmaları dikkate alınmalıdır. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) modaliteleri kullanarak, altta yatan iskemik kalp hastalığı, miyokardiyal fonksiyon ve doku canlılığının gösterilmesi ile sempatik innervasyonun değerlendirilmesi hasta yönetimini kolaylaştırmaktadır (8). Bu yazıda yazarların bakış açısı ise KY ve aritmi gelişiminde temelde yatan patofizyolojiyi ve nükleer tıpta kullanılan tanıya yönelik uygulamaların seçimini anlamayı kolaylaştıracağı düşünülen bir akış oluşturmaktır.

Kalp Yetmezliğinde Nükleer Kardiyoloji

KY birden fazla nedeni olan bir klinik sendromdur. KY'nin değerlendirilmesi genellikle doğru kalp görüntülemesine dayanır. Fizyopatolojik olarak bildiğimiz KY oluşturan etiyopatolojik durum kalıcı veya hedefe yönelik onkolojik tedavilerde olduğu gibi ilaç etkisine

bağlı ve geri dönüşümlü olabilir veya KY oluşturan durum miyokard infarktüsü sonrasında olduğu gibi doku kaybına sekonder veya kontraktıl fonksiyonların bozulmasına bağlı olarak meydana gelebilir (1). Etiyoloji ne olursa olsun KY'de görüntüleme yöntemleri tanı ve tekrarlayan ölçümler şeklinde takipte kullanılmaktadır. Bu nedenle de kullanılan yöntemin tekrarlanan ölçümler için güvenilirliği önemlidir.

Kardiyak fonksiyonların belirlenmesinde ekokardiyografi (EKO), manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve radyonüklid görüntüleme benzer şekilde iyi performans göstermektedir. Nükleer tıp tarafından kullanılan diğer moleküler görüntülemeler ise kasın iskemisini, apoptozu ve nekrozu belirlemeyi hedeflemiştir. İndüklenebilir miyokard iskemisi miyokard perfüzyon görüntüleme ile değerlendirilirken, eşlik eden koroner arter hastalığının (KAH) ciddiyeti bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilebilmektedir. Miyokardiyal yapılarda meydana gelen değişiklikler interstisyel ödem ve miyokardiyal fibroz varlığını MR görüntülemeyle değerlendirmek mümkündür (9). Tüm görüntüleme teknikleri ile hastanın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon değeri belirlenebilir, ancak EKO'nun çok yönlülüğü hacim, diyastolik fonksiyon, sağ ventrikül fonksiyonu, hemodinamik ve kapak yetersizliğinde ön plana çıkmasını sağlar (10).

KY oluşturan etiyopatolojik durum geri dönüşümlü bir durum ise tanısal yöntemin ölçüm yeteneğinin doğruluğu, güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği son derece önemlidir. KY olgularında sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarını belirlemede EKO en sık kullanılan yöntemdir (10). Kolay ulaşılabilir, ucuz olması, radyasyon içermemesi ve hastanın sürecini yürüten hekim tarafından uygulanması bu durumu açıklar niteliktedir. Ancak EKO bazlı ölçümlerin uygulayıcıya bağlı olarak değişkenliği, takip sürecinde güvenilirliği ve doğruluğu azaltmaktadır. KY tanı ve tedavi planlamasında kritik noktalara ulaşıldığında sadece EKO kullanılmasının yeterli olmadığı bir gerçektir. Kritik aşamalar her zaman "altın standart" yöntemlerin kullanımını gerektirir.

KY olgularında kontraktıl fonksiyonların kaybı akut, kronik veya ilaç etkisine bağlı olarak meydana gelebilir ve beraberinde miyokard dokusunun kaybına sebep olan KAH'nin farklı formları ile birliktelik gösterebilir.

KY tanı, takip ve tedavi planlamasında kullanılan radyonüklid yöntemleri alt başlıklar halinde belirtecek olursak;

- Sol ve sağ kalp fonksiyonlarının belirlenmesinde kullanılan yöntemler,

- Kalp kasında iskemi ve/veya doku canlılığının belirlenmesi için kullanılan yöntemler,
- Kalp kasının doku bütünlüğünün ve innervasyonun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler olarak sıralayabiliriz.

Sol ve Sağ Kalp Fonksiyonlarının Belirlenmesinde Kullanılan Radyonüklid Yöntemler

Kardiyovasküler sistemin fonksiyonlarını belirlemeye yönelik yapılan çalışmalar esas olarak nükleer kardiyolojinin başlangıcıdır ve 1927 yılında başladığını kabul etmek gerekir. KY, tanımı itibarıyla fonksiyonel bir durumdur ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon değerinin hasta prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (10). Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyon ise çoğu zaman daha az konu edilmiş olmakla birlikte aritmi ve ölüm riskinin bir göstergesidir. Kardiyak fonksiyonların belirlenmesi için kullanılan radyonüklid yöntemler ilk geçiş radyonüklid ventrikülografi (MUGA) (planar ve tomografik) gated SPECT ve gated kardiyak PET çalışması olarak sıralanabilir. Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde yaşanan tüm gelişmelere rağmen sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için “altın standart” yöntem radyonüklid ile yapılan elektrokardiyografi (EKG) ile senkronize edilmiş kardiyak kan havuzu görüntülemesidir (MUGA) (11,12,13,14,15). Şekil 1 ve 2’de MUGA çalışmasına örnekler görülmektedir.

Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM)/ESC tarafından 2008’de yayınlanan kardiyak fonksiyonların radyonüklid

olarak görüntülenmesi kılavuzunda, iskemik KY’de radyonüklid anjiyokardiyografi (FP) ile birlikte yapılan miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) “1A” endikasyon grubunda yer almıştır. Ek olarak, FP ve MUGA ile fonksiyon belirlenmesi KY ve kardiyotoksisite için en güvenilir yöntemlerdir (13). EANM/ESC tarafından 2008’de yayınlanan kardiyak fonksiyonların radyonüklid olarak görüntülenmesi kılavuzunda klinik durumlara önerilen yöntemler Tablo 1’de sunulmuştur. Şekil 3, 4, 5’te farklı radyofarmasötik ve protokoller ile yapılan SPECT MPS’ye örnek olgular verilmiştir.

“Ventriküler disenkroni” olarak adlandırılan tablo sol ventrikül kontraktilesinin düzensizliği, <%30 sol ventrikül EF ve KY ile seyreden ve mortaliteyi artıran bir klinik tablodur. Bulguları, KY hastalarında mortaliteyi artırmaktadır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) KY hastalarında kullanılmaktadır, ancak, yaklaşık hastaların üçte biri KRT’ye cevap vermemektedir. Hem kardiyak disenkroni ve fonksiyonların belirlenmesinde, hem de tedaviye cevap verecek hastaların öngörülmesinde radyonüklid görüntüleme fayda sağlamaktadır (14). Miyokard infarktüsü sonrası implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) takılacak DEFKY hastaların belirlenmesinde MUGA analizlerinin fayda sağladığı bildirilmiştir (13,16).

Kardiyak MR (KMR) görüntüleme bu alanda daha sık kullanılmaya başlamıştır. KMR hacim, kitle, duvar hareket ölçümlerinin doğruluğu ve tekrarlanabilirliği

Tablo 1. Kardiyak fonksiyon belirleme amacıyla radyonüklid görüntüleme endikasyonları

Endikasyon	Radyonüklid yöntem	Öneri
STEMI sonrası LV fonksiyon değerlendirmesi	Rest gated SPECT MPS	I B
STEMI sonrası LV fonksiyon ve stabil olmayan anjina	Rest gated SPECT MPS	I B
MI sonrası RV fonksiyonlarının değerlendirilmesi	FPRNV	II B
Orta olasılıklı kronik KAH tanısı	Stres gated SPECT MPS	I B
Egzersiz yapamayan hastalarda KAH tanısı	Farmakolojik stres ile gated SPECT MPS	I B
Kalp dışı büyük cerrahi uygulanacak orta veya yüksek olasılıklı kronik KAH hastalarının tanısı	Farmakolojik veya eforlu stres ile gated SPECT MPS	I B
İskemik kalp yetmezliği	Rest gated SPECT MPS (+FP)	I A
Kemoterapi uygulanan hastaların takibinde	MUGA	I A
Aritmijeni RV	FP MUGA veya tomoMUGA	IIa B
Aortik regürjitasyon; LV fonksiyon takibi	MUGA veya gated SPECT MPS	I A
Kardiyak transplantasyon öncesi		-
Kardiyak transplantasyonun takibinde		-
Akciğer transplantasyonu öncesi		-

LV: Sol ventrikül, RV: Sağ ventrikül, FPRNV: İlk geçiş radyonüklid ventrikülografi, Gated SPECT: Elektrokardiyografi ile senkronize tek foton emisyon tomografisi, MPS: Miyokard perfüzyon sintigrafisi, MUGA: Elektrokardiyografi ile senkronize radyonüklid ventrikülografi, FP: İlk geçiş, KAH: Koroner arter hastalığı

açısından altın standart olarak kabul edilmektedir. Ayrıca enflamatuvar ve infiltratif durumları göstermede değerli bir tekniktir. Kardiyomiyopati şüphesinde, aritmilerde, kardiyak tümör varlığında, perikardiyal hastalıklar ve konjenital hastalık değerlendirilmesinde güvenilir bir tetkiktir. Fonksiyonel değerlendirme açısından MUGA ile yapılan KMR çalışması ise fonksiyon belirlemede

Şekil 1. MUGA çalışması (ejeksiyon fraksiyonu %31)

Şekil 2. MUGA ile faz analizi

Şekil 3. Tc-99m methoxyisobutyl isonitril ile tek foton emisyon tomografi çalışması. Altmış bir yaşında, erkek, non iskemik kalp yetmezliği olan hasta, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon %43

halen “altın standart” olarak radyonüklid yöntemin kullanılması gerektiğini göstermektedir (11).

Kalp Kasında İskemi ve/veya Doku Canlılığının Belirlenmesi için Kullanılan Yöntemler

İskeminin ve/veya canlılığın değerlendirilmesinde miyokardiyal perfüzyon görüntüleme, KY hastalarında radyonüklid görüntüleme için temel klinik uygulamadır. Son teknolojik gelişmeler, sempatik innervasyonun yanı sıra, moleküler süreçlerin kardiyak doku düzeyinde karakterizasyonuna da olanak sağlamıştır. KY’de en sık kullanılan radyonüklid yöntem ise MPS’dir. EKG ile senkronize edilmiş gated SPECT çalışması hem sol ventrikül fonksiyonları hem de iskemi hakkında bilgi sağlamaktadır. KY hastalarında iskeminin saptanması son derece kritiktir; hasta yönetimini belirler ve prognostik değer taşır. KY kılavuzlarında iskemi ve doku canlılığının değerlendirilmesinde SPECT MPS önerilmektedir. SPECT’nin anjiyografik olarak ispatlanabilen KAH için duyarlılığı %85-90 ve özgüllüğü %65-75 aralığındadır. MPS ile perfüzyon defekti varlığı ise KY hastalarında mortalite ve prognozun bağımsız bir öngörücüsüdür (15,17).

Kalp Kasının Doku Bütünlüğü, Metabolizma ve İnnervasyonunun Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Kalp enerjisini serbest yağ asitleri, glukoz, laktat ve keton cisimleri gibi çeşitli kaynaklardan elde ettiğinden, bu kaynakları kullanarak kalp metabolizmasını incelemek mümkündür. Bu amaçla kullanılan SPECT ajanları I-123 beta-metil-p-iyodofenilpentadekanoik asit ve I-123 iyodofenilpentadekanoik asit içerirken, PET ajanları F-18 florodeoksiglukoz (FDG), C-11 palmitate, F-18 (floro)-6-tia-heptadekanoik asit ve C-11 asetat’ı içermektedir (17,18). KY’ye neden olan hastalık etiyojisine bağlı olarak miyokard metabolizması veya doku canlılığının değerlendirilmesinde radionüklid ile işaretlenmiş moleküler görüntüleme yöntemlerinden daha iyisi henüz tanımlanmamıştır. Ancak F-18 FDG dışındaki ajanlar yaygın kullanıma henüz geçememiştir. KY hastalarında moleküler görüntüleme için potansiyel molekülleri özetlemek gerekirse yine patolojik süreçler ve görüntüleme için kullanılan radyofarmasötikleri eşleştirmek gerekir.

Miyokardın nöronal bileşeni (innervasyon), doğrudan ya da dolaylı olarak kontraktıl fonksiyonları etkileyebileceğinden dikkatle değerlendirilmelidir.

Güncel olarak kullanılan fonksiyonel görüntülemeler ve perfüzyon değerlendirmeleri miyokardın nöronal komponentindeki hasarların gözden kaçırılmasına neden olacaktır.

Kardiyak sempatik sistem, bozulmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon ile KY'nin patogeneğinde önemli bir rol oynayan nörohormonal kompanzasyon mekanizmalarından biridir ve KY hastaları presinaptik veziküllerdeki norepinefrin ekzositozu ile artmış kardiyak sempatik aktiviteye sahiptir (19).

Son yirmi yılda KAH, ciddi ventriküler taşiaritmi veya kronik KY olan hastalar ve ICD/KRT veya kalp transplantasyonu uygulanan hastalar için I-123 meta-yodobenzilguan (MIBG) görüntüleme kullanılmaktadır

Şekil 4. Farmakolojik stres (dipiridamol) ile TI-201 stres-rest tek foton emisyon tomografi çalışması. Otuz yedi yaşında, erkek, anterior miyokard infarktüs sonrası anterior duvar ve apikalde skar + iske mi izlenen olgu

Şekil 5. Anterior miyokard infarktüs sonrası non viable doku izlenen TI-201 rest-redistribüsyon (24. saat) çalışması, ejeksiyon fraksiyon %36

(20). Bu konuya odaklanan çalışmalarda akut veya kronik stabil KAH olan hastalarda miyokartta iskemi ile indüklenen denervasyon gibi kardiyak sempatik sinir fonksiyonlarında değişiklikler olduğunu ve nakledilen kalpte yeniden innervasyonun oluştuğunu göstermiştir. Özellikle, KY olgularında, kalp sempatik sinir fonksiyonunun, hastalık belirtisi ve ilerlemesinin patofizyolojisindeki rolü ve kalp hastalığı olan hastalarda risk katmanlaşması ve kardiyak ölüm de dahil olmak üzere klinik sonuçların tahmininde tanınal değeri bulunmaktadır. Ciddi kalp kas hasarı ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak I-123 MIBG geç kalp/mediasten oranı (HMR) azalır ve kalpten temizlenme hızı (WR) artar (17,21). HMR oranı için kritik değer 1,6 olarak belirlenmiştir. HMR <1,6 için kardiyak ölüm riski, ölüm hızı, kalp yetmezliğinin ilerlemesi ve aritmi olasılığının arttığı saptanmıştır (15,22). HMR <1,2 için de benzer sonuçlar bildirilmiştir (23). Ayrıca I-123 MIBG SPECT ile koroner arter hastalığının perfüzyon sintigrafisinden daha erken dönemde gösterilebildiği de saptanmıştır (21,24,25).

Günlük kliniğimizde sıkça karşılaşılan bir sorun olarak KY hastasında hangi yöntemin kullanılması gerektiği belirlenmelidir. Görüntüleme yöntemlerinin her birinin farklı avantajları bulunmaktadır ve yöntemlerin doğru kombinasyonlar ile kullanımı hastaya maksimum yararı sağlayacaktır. KY hastalarının yönetiminde kullanılan temel yöntemlerin göreceli özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Aritmilerde Nükleer Kardiyoloji

Aritmi, kalbin elektriksel iletiminde normal veya anormal uyarı oluşumu, anormal uyarı iletimi veya her ikisinin kombinasyonuna bağlı olarak normal ritmin değişmesidir. Etiyolojisinde mekanik, yapısal, nörohümorale ve elektrofizyolojik değişiklikler rol oynar. Sinüs nodu anormallikleri, supraventriküler aritmiler, ventriküler aritmiler ve çeşitli tipteki blokler aritmi gelişimine neden olur (26). İskemik kardiyomiyopati gibi kalp hastalıkları, aritminin en önemli nedenleri arasındadır. Bu hastalarda kardiyak sempatik innervasyon değişikliği, elektriksel anormalliklerin ve nihayetinde malign ventriküler aritmilerin gelişmesine zemin hazırlayabilir (27). Kalbin otonomik innervasyonu sempatik ve parasempatik liflerle gerçekleşir. Sempatik innervasyonun en yoğun olduğu yerler subepikardiyum ve santral sinir sistemidir. Postganglionik sempatik adrenerjik sinirler için birincil nörotransmitter, sempatik sinir terminalinde sentezlenen ve veziküllerde depolanan

norepinefrindir (NE). Gelen bir sinir impulsu aksone kalsiyum akınına yol açar, bu da veziküllerin membrana göçünü tetikler ve NE sinaptik bileşke içine salınır. Orada, NE postsinaptik adrenerjik reseptörlere bağlanır ve pozitif kronotropik, dromotropik, inotropik ve lusitropik etkilere yol açar (28).

Kalbin farklı durumlara adaptasyonu için sağlam bir otonom sinir sistemi gereklidir. Kalp yetmezliğinde gelişen kompansatris mekanizma NE'nin depolardan salınımına, sempatik sinir uçlarında NE transporter dansitesinin azalmasına, β -adrenerjik yolağın desensitizasyonuna ve β 1-adrenoreseptörlerin down regülasyonuna yol açar. Ayrıca salınan aşırı miktardaki NE, kardiyomiyositlere toksik etki göstererek kontraktilitede azalmaya neden olur. Bu disfonksiyonel durumun ventriküler aritmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29,30). Çünkü değişen innervasyona sahip olan canlı alanlar, otomatisiteye neden olabilen katekolaminlere aşırı hassas hale gelmiştir. Canlı fakat denerve miyokardiyum, yavaş depolarizasyon ve repolarizasyondan dolayı ventriküler aritmi gelişimine katkıda bulunur. İleri KAH ve normal ventriküler fonksiyonu olan hastalarda miyokard infarktüsü yokluğunda bile innervasyon bozukluğu gelişebilir (30,31,32). Nükleer kardiyak görüntüleme, aynı seansta miyokardiyal perfüzyon ve adrenerjik innervasyonun in vivo ortamda noninvaziv değerlendirilmesini sağlayarak, skar dokusunun lokalizasyonu ve kantifikasyonu ile canlı fakat denerve miyokard dokusunun varlığı ve dağılımı (innervasyon/perfüzyon uyumsuzluğu) hakkında bilgi edinme imkanını verir (33,34). Sempatik innervasyon görüntüleme, KY'li hastalarda prognoz tayini, tedaviye cevap, ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm gelişme riskini ve KRT'ye cevabı belirlemede tercih edilmektedir. Nükleer kardiyolojide kalp dokusunda sinaps öncesi ve sonrası adrenerjik fonksiyonların görüntülenmesi için SPECT ve PET sistemleri kullanılmaktadır.

SPECT Görüntüleme: En yaygın olarak kullanılan SPECT ajanı NE analogu Guanethidin'in bir türevi olan I-123 MIBG'dir. NE'nin büyük bir miktarı selektif olarak uptake-1 mekanizması ile presinaptik sempatik sinir uçlarından alınır, geri kalan kısmı da postsinaptik hücrelere pasif difüzyonla alınır (uptake-2). I-123 MIBG, nörotransmitter metabolizasyonunu sağlayan monoamin oksidaz ve katekol-o-metil transferaz enzimlerine dirençlidir ve yüksek sinyal yoğunluğu vererek sinir terminallerinde birikmektedir. Böylece erken ve geç görüntülemeye izin verir (35). Kronik KY olan hastalarda presinaptik NE alımı ve postsinaptik beta-adrenoreseptör dansitesi düşmüştür (36).

I-123 MIBG ile innervasyon görüntülemeye nöronal bütünlüğün gösterilmesinin semikantitatif parametreleri olarak uptake (kalp/mediasten oranı, HMR) ve washout (temizlenme oranı, WR) oranları kullanılır. Bunun için 111-370 MBq (3-10 mCi) of I-123 MIBG enjeksiyonundan sonra erken (15-30 dakika) ve geç fazlarda (3-4 saat) planar (3-5 dakika) ve SPECT (15-30 dakika) görüntüleri alınır (37).

HMR'nin normal değeri 1,9-2,8 ortalama 2,2 +/- 0,3'tür. <1,6 (2 standart sapma) patolojik kabul edilmektedir (38,39). I-123 MIBG WR değerinin de sempatik aktiviteyi gösteren katekolamin dönüşümünü yansıttığı düşünülmektedir. WR, erken HMR-geç HMR/erken HMR formülüyle hesaplanır. Normal değeri 10% +/- 9% olarak bildirilmiştir. WR dolaşımdaki katekolamin düzeylerinden etkilenebilir (40,41). Ayrıca yaşla birlikte HMR'de düşme WR'de artış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı ilaçlarla (kalsiyum kanal blokörleri, antidepresanlar, labetolol, kokain vb.) MIBG etkileşiminin olduğu ve görüntüleme işlemi öncesinde bu ilaçların kesilmesi gerektiği de unutulmamalıdır (42).

I-123 MIBG SPECT görüntülerinin analizi için bir skrolama sistemi geliştirilmemiştir. Fakat konvansiyonel

Tablo 2. Kalp yetmezliği hastalarının yönetiminde kullanılan temel yöntemlerin göreceli özellikleri (Paterson ve ark.'dan modifiye edilmiştir) (17)

	EKO	FP/MUGA	SPECT/BT	PET/BT/MR	KMR	BT
Kardiyak fonksiyon	++	+++	+	+	+++	+
Miyokardiyal perfüzyon	+	-	+++	+++	++	+
Miyokardiyal metabolizma	-	-	++	+++	+	-
Kardiyak ve büyük damar anatomisi	++	+	++	++	+++	+++
Miyokardiyal mikrostrüktür*	-	-	+	+++	+++	+
Kalp yetmezliğinde prognoz verisi	++	++	++	+	+	+

*İnfarktüs, fibrozis, ödem ve/veya metabolik yolağı kapsar, MUGA: Elektrokardiyografi ile senkronize radyonüklid ventrikülografi, EKO: Ekokardiyografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, KMR: Kardiyak manyetik rezonans, FP: İlk geçiş

17 segment bulls-eye modeli de kullanılabilir. Global olarak düşük radyoaktif ajan tutulumu yani düşük HMR, homojen tutulum olsa bile normal olarak düşünülemez. Yorumlamayı güçleştiren bir diğer problem de ekstrakardiyak (akciğer ve karaciğer) aktivitenin kalp görüntülerini etkilemesidir.

Kötüye giden KY'yi yansıtan artan sempatik aktivite, geç imajlarda azalmış miyokardiyal I-123 MIBG retansiyonu ve böylece daha yüksek WR ile ilişkilidir. I-123 MIBG görüntülerinin yorumlanması yetersiz görüntü kalitesi ve normal varyasyonlar nedeniyle belirsizliğini korumaktadır. SPECT'nin potansiyel bir faydası da, özellikle standart rest perfüzyon imajlarda radyoaktif ajan alımı gösteren alanlarda innervasyon görüntülemeye defekt gözlenmesi durumunda, mevcut elektriksel heterojeniteyi, denervasyon aşırı duyarlılığını ve potansiyel letal aritmilerin artmış riskini yansıtmaktadır. Noniskemik kardiyomiyopatilerde perfüzyon gözlenen alanlarda I-123 MIBG görüntülemeye defekt gözlenmesi yani innervasyon/perfüzyon uyumsuzluğu gözlenmesi anormal bir bulgudur (43,44).

Bazı çalışmalar, KY'de gözlenen düşük I-123 MIBG tutulumunun ya da daha yüksek washout oranının kötü bir prognozla sonuçlandığını ve potansiyel olarak ölümcül ventriküler aritmiler için daha yüksek bir risk oluşturduğunu göstermiştir. I-123 MIBG ayrıca sistemik plazma NE düzeyleri veya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon gibi geleneksel klinik parametrelere göre de giderek artan bir prognostik değere sahiptir (45).

Boogers ve ark., ventriküler aritmiye sebep olan sempatik denervasyonu gösteren I-123 MIBG SPECT defekt skorunun ICD tedavisine uygun hastaları seçmede bağımsız prediktif faktör olduğunu göstermişlerdir (46).

PET Görüntüleme: Sempatik innervasyonun PET ile görüntülenmesi, SPECT görüntüleme ile karşılaştırıldığında yüksek rezolüsyonu sayesinde daha iyi sinyal/gürültü oranı ve defekt tespiti sağlamakta ve daha doğru kantitatif analiz imkanı vermektedir (47). C-11 hydroxyephedrine (HED), C-11 epinephrine, F-18 fluorodopamine ve yeni geliştirilen flurobenzylguanidine (F-18 LMI 1195) gibi presinaptik radyoaktif ajanlar kullanılmaktadır. En sık kullanılan PET ajanı presinaptik sempatik fonksiyonları görüntülemeye yarayan bir NE analogu olan C-11 meta-HED'dir. Uptake-1 mekanizması ile presinaptik membrandan alınan C-11 HED'nin tutulumunu, 40-60 dakikalık dinamik imajlardan elde edilen, kalp aktivitesi ve arteriyel kandaki zaman aktivite eğrisinin integral değeri arasındaki oran olarak tanımlanan retansiyon indeksi gösterir (48).

I-123 MIBG SPECT görüntülemeye kullanılan temel parametreler planar görüntülerden elde edilen HMR

ve washout oranıdır. Oysaki aritmi gelişiminde önemli rol oynayan canlı fakat denerve bölgesel miyokardiyal dokunun tespiti için tomografik görüntüler gereklidir. KY'li hastalarda I-123 MIBG'nin global olarak azalmış tutulumu I-123 MIBG SPECT ile defekt büyüklüğünü hesaplamayı güçleştirebilir. Ayrıca geç I-123 MIBG görüntülerinde inferior ve septal duvarlarda defekt büyüklüğü olduğundan daha fazla görülebilir (49). Buna karşılık PET görüntüleme hem uzaysal rezolüsyonu iyileştirir hem de dinamik veriler yardımıyla tam bir kantifikasyon sağlar. Ayrıca C-11 HED tutulumunun global down regülasyondan etkilenmediği ve bu yüzden denerve miyokardiyal dokuyu belirlemede C-11 HED-PET görüntülemenin I-123 MIBG-SPECT görüntülemeye üstün olduğu da bilinmelidir.

Caldwell ve ark. hem presinaptik hem de postsinaptik ajanlar kullanarak yaptıkları çalışmada azalmış radyofarmasötik tutulumunun kötü kardiyak olay gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (50). Miyokardiyal sempatik denervasyon, perfüzyon ve canlılık tespiti için C-11 HED, N-13 amonyak and insülin ile uyarılan F-18 FDG PET görüntüleme ile iskemik kardiyomiyopatili 204 hastada yapılan PAREPET (Prediction of Arrhythmic Events with PET) çalışmasında C-11 HED-PET'in belirlediği sempatik denervasyon defekt skorunun, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon, beyin natriüretik peptid ve infarktüs alanının büyüklüğünden bağımsız olarak ani kardiyak ölümü belirlediği gösterilmiştir (51). Bu teknik ICD'den fayda görecektir hastaları tespit etmek için de önerilmektedir (45).

Miyokardiyal hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynayan postsinaptik nöronal hücrelerin görüntülenmesinde, non-selektif hidrofilik $\beta 1$ adrenoreseptör antagonisti olan C-11 CGP 12177 ve C-11 CGP 12388 ile $\alpha 1$ -reseptör görüntüleme için geliştirilen C-11 GB-67 gibi PET ajanları kullanılmaktadır (52,53,54). C-11 CGP 12177 düşük zemin aktivitesi ile yüksek kalitede görüntüler elde edilmesine olanak sağlar. KY'de ortaya çıkan beta-reseptör down regülasyonunu gösterir ve uzun süreli beta-bloker tedavisi alan hastalarda gelişebilecek olan ventriküler fonksiyonların iyileşmesinin öngörülmesinde kullanılabilir (55).

Sonuç

Kalbin sempatik innervasyonunun radyonüklid görüntülenmesi, hem diğer yöntemlerden elde edilen verileri tamamlayıcı rol oynayarak hem de moleküler ve hücresel seviyede bilgiler vererek KY'nin altta yatan patofizyolojik sürecinin açıklamasına katkıda bulunur

ve tanı/tedavi sürecine yön verir. Ventriküler aritmilere zemin hazırlayan, miyokardiyal dokununun sempatik innervasyonunun heterojenitesinin tespit edilmesinde; bu tür hastalara yapılacak tedavileri ve sonuçlarını değerlendirmede, rekürren aritmi gelişimini ve ani kardiyak ölüm riski taşıyan hastaları öngörmede SPECT ve PET ile innervasyon görüntülemenin gelecekte de önemli bir yer edineceği kuşkusuzdur.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail* 2014;1:4-25.
2. Dong J, Chen H. Cardiotoxicity of Anticancer Therapeutics. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:9.
3. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2011;29:632-638.
4. Long HD, Lin YE, Zhang JJ, Zhong WZ, Zheng RN. Risk of Congestive Heart Failure in Early Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Treatment With Trastuzumab: A Meta-Analysis. *Oncologist* 2016;21:547-554.
5. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):6-13.
6. Sarı İ, Çavuşoğlu Y, Temizhan A, Yılmaz MB, Eren M. 2016 Avrupa ve Amerika Kalp Yetersizliği Kılavuz Güncellemeleri: Yenilikler, benzerlikler, farklılıklar ve netlik kazanmamış konular. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2016;44:625-636.
7. Harinstein ME, Soman P. Radionuclide Imaging Applications in Cardiomyopathies and Heart Failure. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:23.
8. Underwood SR, de Bondt P, Flotats A, et al. The current and future status of nuclear cardiology: a consensus report. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:949-955.
9. Dilsizian V, Narula J. Have imagers aptly or inadvertently overlooked the neuronal myocardial compartment? *J Nucl Med* 2015;56(Suppl 4):1-2.
10. Marwick TH. The role of echocardiography in heart failure. *J Nucl Med* 2015;56(Suppl 4):31-38.
11. Huang H, Nijjar PS, Misialek JR, et al. Accuracy of left ventricular ejection fraction by contemporary multiple gated acquisition scanning in patients with cancer: comparison with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:34.
12. Avery R, Day K, Jokerst C, Kazui T, Kruppinski E, Khalpey Z. Right ventricular functional analysis utilizing first pass radionuclide angiography for pre-operative ventricular assist device planning: a multi-modality comparison. *J Cardiothorac Surg* 2017;12:89.
13. Hesse B, Lindhardt TB, Acampa W, et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:851-885.
14. Naya M, Manabe O, Koyanagawa K, Tamaki N. The role of nuclear medicine in assessments of cardiac dyssynchrony. *J Nucl Cardiol* 2017.
15. Travin MI. Cardiac radionuclide imaging to assess patients with heart failure. *Semin Nucl Med* 2014;44:294-313.
16. Zeitler EP, Al-Khatib SM, Friedman DJ, et al. Predicting appropriate shocks in patients with heart failure: Patient level meta-analysis from SCD-HeFT and MADIT II. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:1345-1351.
17. Paterson I, Mielniczuk LM, O'Meara E, So A, White JA. Imaging heart failure: current and future applications. *Can J Cardiol* 2013;29:317-328.
18. Taillefer R, Harel F. Radiopharmaceuticals for cardiac imaging: Current status and future trends. *J Nucl Cardiol* 2018.
19. Verschure DO, van Eck-Smit BL, Somsen GA, Knol RJ, Verberne HJ. Cardiac sympathetic activity in chronic heart failure: cardiac 123I-mIBG scintigraphy to improve patient selection for ICD implantation. *Neth Heart J* 2016;24:701-708.
20. Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2769-2777.
21. Klein T, Dilsizian V, Cao Q, Chen W, Dickfeld TM. The potential role of iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging for identifying sustained ventricular tachycardia in patients with cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:359.
22. Al Badarin FJ, Wimmer AP, Kennedy KF, Jacobson AF, Bateman TM. The utility of ADMIRE-HF risk score in predicting serious arrhythmic events in heart failure patients: incremental prognostic benefit of cardiac 123I-mIBG scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 2014;21:756-762.
23. Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, et al. A pooled analysis of multicenter cohort studies of (123)I-mIBG imaging of sympathetic innervation for assessment of long-term prognosis in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:772-784.
24. Nakajima K, Nakata T. Cardiac 123I-MIBG Imaging for Clinical Decision Making: 22-Year Experience in Japan. *J Nucl Med* 2015;56(Suppl 4):11-19.
25. Eckelman WC, Dilsizian V. Chemistry and Biology of Radiotracers Designed to Target Changes in the Myocardial Sympathetic and Parasympathetic Nervous Systems as a Function of Disease or Treatment. In: *Atlas of Cardiac Innervation*. Narula D, editör. Switzerland: Springer Int Pub; 2017. p: 37-46.
26. Masarone D, Limongelli G, Rubino M, et al. Management of Arrhythmias in Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis* 2017:4.
27. Gimelli A, Menichetti F, Soldati E, et al. Relationships between cardiac innervation/perfusion imbalance and ventricular arrhythmias: impact on invasive electrophysiological parameters

- and ablation procedures. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2383-2391.
28. Zipes DP. Sympathetic stimulation and arrhythmias. *N Engl J Med* 1991;325:656-657.
 29. Eisenhofer G, Esler MD, Meredith IT, Ferrier C, Lambert G, Jennings G. Neuronal re-uptake of noradrenaline by sympathetic nerves in humans. *Clin Sci (Lond)* 1991;80:257-263.
 30. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982;307:205-211.
 31. Brodde OE. Beta-adrenoceptors in cardiac disease. *Pharmacol Ther* 1993;60:405-430.
 32. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, et al. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 1986;59:297-309.
 33. Dae MW, Herre JM, O'Connell JW, Botvinick EH, Newman D, Munoz L, et al. Scintigraphic assessment of sympathetic innervation after transmural versus nontransmural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1416-1423.
 34. Thackeray JT, Bengel FM. Assessment of cardiac autonomic neuronal function using PET imaging. *J Nucl Cardiol* 2013;20:150-165.
 35. Flotats A, Carrio I, Agostini D, 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;37:1802-1812.
 36. Gupta S, Amanullah A. Radionuclide imaging of cardiac sympathetic innervation in heart failure: unlocking untapped potential. *Heart Fail Rev* 2015;20:215-226.
 37. Matsuo S, Takahashi M, Nakamura Y, Kinoshita M. Evaluation of cardiac sympathetic innervation with iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging in silent myocardial ischemia. *J Nucl Med* 1996;37:712-717.
 38. Hattori N, Schwaiger M. Metaiodobenzylguanidine scintigraphy of the heart. What have we learned clinically? *Eur J Nucl Med* 2000;27:1-6.
 39. Vallabhajosula S, Nikolopoulou A. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG): Radiochemistry, biology, and pharmacology. *Semin Nucl Med* 2011;41:324-333.
 40. Morozumi T, Kusuoka H, Fukuchi K, et al. Myocardial iodine-123-metaiodobenzylguanidine images and autonomic nerve activity in normal subjects. *J Nucl Med* 1997;38:49-52.
 41. Somsen GA, Verberne HJ, Fleury E, Righetti A. Normal values and within-subject variability of cardiac I-123 MIBG scintigraphy in healthy individuals: Implications for clinical studies. *J Nucl Cardiol* 2004;11:126-133.
 42. Stefanelli A, Treglia G, Bruno I, Rufini V, Giordano A. Pharmacological interference with 123I-metaiodobenzylguanidine: a limitation to developing cardiac innervation imaging in clinical practice? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:1326-1333.
 43. Bax JJ, Kraft O, Buxton AE, et al. 123 I-MIBG Scintigraphy to predict inducibility of ventricular arrhythmias on cardiac electrophysiology testing: A prospective multicenter pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1:131-140.
 44. Schofer J, Spielmann R, Schuchert A, Weber K, Schlüter M. Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: A noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1252-1258.
 45. Wollenweber T, Bengel FM. Molecular imaging to predict ventricular arrhythmia in heart failure. *J Nucl Cardiol* 2014;21:1096-1109.
 46. Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter- defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2769-2777.
 47. Thackeray JT, Bengel FM. Assessment of cardiac autonomic neuronal function using PET imaging. *J Nucl Cardiol* 2013;20:150-165.
 48. Caldwell JH, Kroll K, Li Z, Seymour K, Link JM, Krohn KA. Quantitation of presynaptic cardiac sympathetic function with carbon-11-meta-hydroxyephedrine. *J Nucl Med* 1998;39:1327-1334.
 49. Matsunari I, Aoki H, Nomura Y, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and carbon-11 hydroxyephedrine positron emission tomography compared in patients with left ventricular dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:595-603.
 50. Caldwell JH, Link JM, Levy WC, Poole JE, Stratton JR. Evidence for pre- to postsynaptic mismatch of the cardiac sympathetic nervous system in ischemic congestive heart failure. *J Nucl Med* 2008;49:234-241.
 51. Fallavollita JA, Canty JM Jr. Dysinnervated but viable myocardium in ischemic heart disease. *J Nucl Cardiol* 2010;17:1107-1115.
 52. Delforge J, Syrota A, Lancon JP, et al. Cardiac beta- adrenergic receptor density measured in vivo using PET, CGP 12177, and a new graphical method. *J Nucl Med* 1991;32:739-748.
 53. Elsinga PH, Doze P, van Waarde A, et al. Imaging of beta-adrenoceptors in the human thorax using (s)-[11C]CGP12388 and positron emission tomography. *Eur J Pharmacol* 2001;433:173-176.
 54. Law MP, Osman S, Pike VW, et al. Evaluation of [11C]GP67, a novel radioligand for imaging myocardial alpha 1-adrenoceptors with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 2000;27:7-17.
 55. Merlet P, Delforge J, Syrota A, et al. Positron emission tomography with 11C CGP-12177 to assess beta-adrenergic receptor concentration in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1993;87:1169-1178.