

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA.

CATEDRA DE POSTGRADO EN REUMATOLOGIA

TRABAJO DE INVESTIGACION: **“ISQUEMIA MICROVASCULAR
MIOCARDICA, UN COMPROMISO ASINTOMATICO EN
ESCLEROSIS SISTEMICA”.**

Director: Alfredo ARTURI
Dra. Rausch Gretel

“Isquemia microvascular miocárdica, un compromiso asintomático en Esclerosis Sistémica”

Introducción:

La Esclerosis Sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune y multisistémica, cuya afectación básica es una lesión vascular generalizada, que produce isquemia y fibrosis secundaria del tejido comprometido. El compromiso miocárdico primario (sin compromiso pulmonar o renal), es frecuente, y un grave factor de riesgo de muerte [1]. Junto con la fibrosis pulmonar y la hipertensión pulmonar, es una de las principales causas de mortalidad [2].

Los estudios de necropsias demuestran un 30% a 80% de compromiso cardíaco. Los síntomas cardíacos son inespecíficos, frecuentemente asintomáticos, y su diagnóstico es tardío, debido a que la aparición de disnea, palpitaciones, dolor torácico o edema periférico suelen ocurrir con el tiempo.

La crisis renal esclerodérmica y la hipertensión pulmonar conducen a la disfunción cardíaca significativa secundaria. Éste concepto en ES y otras condiciones reumatológicas ha recibido nuevo interés con el advenimiento de nuevas técnicas no invasivas de proyección de imagen, así como la importancia en la detección de enfermedad subclínica [3].

Desde el punto de vista del diagnóstico clínico, el electrocardiograma puede ser normal inicialmente; sin embargo mediante técnicas más complejas, se han detectado hasta un 50% de anomalías cardíacas. La gamma cámara cardíaca con talio es especialmente útil para demostrar alteraciones subclínicas secundarias a la isquemia la cual es marcador pronóstico de mortalidad [4]. Además, los defectos de perfusión medidos por SPECT son un importante signo de disfunción cardíaca en ésta patología [5].

La patogénesis del compromiso primario miocárdico es aun tema de controversia. Por medio de estudios de anatomía patológica, se ha observado la presencia de fibrosis focal sin un patrón definido. Por otra parte, la presencia de bandas de necrosis, no relacionados con estenosis de arterias coronarias epicárdicas son consideradas marcadores histológicos de compromiso cardíaco en ES. Se cree que se debe a un espasmo vascular intermitente de los vasos intramurales (fenómeno de Raynaud visceral), siendo éste, más frecuente en la forma difusa. [6 y 7]. Diversos estudios apoyan la teoría de que la alteración de la perfusión miocárdica pueda estar relacionada con las formas de ES difusas y las bandas de contracción de necrosis se deban al vasoespasmo o isquemias focales repetidas [8, 9 y 10].

Los pacientes reportados, que usualmente tienen anticuerpos anti- Scl70 o anti-topoisomerasa positivos, tienen una progresión más grave y rápida de compromiso cutáneo y además, tienden a tener una duración más larga y severa de su enfermedad [11]. Sin embargo, la relación entre el compromiso cutáneo, la progresión y las complicaciones viscerales que han sido reportadas recientemente, son mucho más complejas de lo que se ha pensado previamente, ya que no siempre siguen la misma evolución [12].

El objetivo de éste trabajo es evaluar la presencia del compromiso isquémico miocárdico de origen microvascular en pacientes con ES, utilizando como método de estudio la perfusión miocárdica medida por gamma cámara.

Material y Métodos:

Se realizó un estudio transversal, descriptivo en el que se reclutaron 67 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica, asistidos en forma consecutiva en el Servicio de Reumatología del Hospital General de Agudos San Martín de la ciudad de La Plata, durante el periodo de enero de 2008 a noviembre de 2010.

Los criterios de inclusión fueron: edad de los pacientes \geq de 18 años de edad, con diagnóstico de ES difusa o localizada, según los criterios del American College of Rheumatology de 1980 (ACR), sin síntomas o patología coronaria previos. Fueron excluidos aquellos con contraindicación formal para realizar el estudio, por severo compromiso respiratorio, alergia al medio de contraste o cardiopatía conocida.

Los pacientes fueron entrevistados para completar una ficha técnica en la que se registraron datos filiatorios y demográficos, factores de riesgo cardiovascular tradicionales: tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial, alto índice de masa corporal (IMC) y dislipemia. Aquellos pacientes que habían abandonado el hábito tabáquico por más de 15 años fueron considerados como no fumadores.

Se tomaron datos sobre el eventual compromiso sistémico, registrado en las historias clínicas de cada paciente. La implicancia orgánica fue definida por: a) Compromiso pulmonar: presencia de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) o fibrosis, evidenciados por pruebas de DLCO (difusión de monóxido de carbono) y/o TAC de alta resolución de tórax (TACAR); hipertensión pulmonar: evaluado por eco cardiograma (para medir en forma indirecta la presión de la arteria pulmonar). b) Compromiso digestivo: debido a que el compromiso a este nivel más relevante y típico de la esclerodermia tiene lugar en el esófago [13], con anormalidades como incontinencia esofágica, esofagitis, úlceras, restricciones y/o esófago cardíacos de Barrett; el mismo fue considerado como representante del compromiso digestivo. Los pacientes con síntomas esofágicos fueron estudiados por endoscopia, biopsia y/o manometría esofágica. c) Compromiso vascular ungueal; estudiado por capilaroscopia, y d) la extensión del compromiso cutáneo fue caracterizada con el Score de Rodnan modificado (realizado por el mismo médico). e) Compromiso renal: evaluada por sedimento urinario y función renal en orina de 24 hs.

Laboratorio: se registro la presencia de auto anticuerpos relacionados con ES, incluyendo anticuerpos antinucleares (ANA con células Hep-2 con valor de corte 1/80), anticuerpo antitopoisomerasa (SCL 70) y anti centromero (ACA), medidos por técnica de inmunofluorescencia indirecta. También se analizaron valores de hematocrito (Hto), hemoglobina (Hb), recuento de glóbulos blancos, eritrosedimentación (ERS), factor reumatoideo (FR) y proteína C reactiva (PCR).

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado en el que declararon comprender el objetivo y procedimientos consistentes del estudio y estar de acuerdo en ingresar al mismo, y en la utilización y divulgación de los datos resultantes. El mismo cumple con las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y queda expreso que tanto los pacientes como el investigador, no recibieron apoyo económico alguno.

Se estudio la perfusión miocárdica por SPECT con ejercicio o dipiridamol, según la capacidad física de cada paciente. Incluyo electrocardiograma y prueba de ergometría. Este procedimiento fue realizado en la Sala de Medicina Nuclear de gammagrafía cardíaca del mismo hospital por el mismo profesional (Dr. M.U.).

Con el objetivo de analizar los posibles factores de riesgo, los pacientes con perfusión patológica fueron agrupados bajo el nombre de Grupo A y comparados con el grupo de pacientes con estudio cardiaco normal llamados Grupo B.

Se realizo un análisis estadístico con test de chi-cuadrado (χ^2) para las variables no paramétricas y Test de t para las variables paramétricas, se considero un resultado estadísticamente significativo al valor de $p \leq 0,05$.

Resultados:

Se analizaron **67** pacientes (58 mujeres/9 varones), con un promedio de edad de 52.9 años y una duración promedio de su enfermedad de 7.56 años.

El tipo de ES encontrado fue en 22 pacientes (40.9%) difusa, 31 pacientes (57.7%) con diagnostico de CREST y 1 caso (1.5%) de ES localizada.

Al momento de ingreso al protocolo de estudio ningún paciente cursaba con sintomatología de compromiso isquémico vascular ni tenía antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM).

Completaron el estudio **54** pacientes. El estudio de perfusión miocárdica resulto patológico en **13** pacientes (**24.07%**).

Datos demográficos: las características generales se exponen en la tabla 1.

La relación mujer: varón fue de 7:1. Ocho de las 47 mujeres estudiadas, tuvieron isquemia miocárdica (17%), y 5 de los 7 varones (71,4%) (OR: 0.08, IC: 0.01 - 0.65, $p=0.006$ (test de Fisher)), lo que sugiere al sexo femenino como factor protector para el compromiso vascular cardiaco.

La duración de la enfermedad fue levemente mayor en el Grupo A, con un promedio de 10,15 años $\pm 8,51$, y 6,75 años $\pm 4,75$ para el Grupo B ($p=0,19$). No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la edad y tipo clínico de ES.

Tabla I

	Grupo A (n=13)	Grupo B (n=41)	P	OR	IC
Sexo (Mujeres/Varones)	8/5	39/2	0,006	0,08	0,01- 0,65
Tiempo de evolución en años	10,15	6,82	0,19	-	-
Promedio de edad	52,61	52,05	0,93	-	-
Tipo de esclerodermia					
Difusa	8	14	0,09	2,97	0,69 -13,65
CREST	5	26			

Análisis del compromiso sistémico: (Tablas II y III)

No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de compromiso pulmonar entre ambos grupos. Las alteraciones en la DLCO y/o TACAR de tórax fueron descritas en el 53,8% de los pacientes del grupo A y en el 60% del grupo B. Nueve de cincuenta y cuatro pacientes (16,6%) tenían hipertensión pulmonar (3 del grupo A y 6 del grupo B).

Se encontró mayor compromiso esofágico en los pacientes con alteraciones de perfusión que en los del grupo B. Al menos un estudio esofágico (VEDA o manometría) fue patológico en 11 pacientes del grupo A (84,6%) y solo en 16 pacientes del grupo B (39%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (OR: 8,6, IC: 1,51 – 86,34, **P= 0,004** (test de Fisher)). Quince pacientes del grupo B no presentaban síntomas atribuibles a la afectación del esófago (dispepsia, dificultad para tragar o reflujo) por lo que no fueron estudiados.

En la evaluación de la piel se encontró que el promedio del Score de Rodnan fue significativamente mayor en el grupo A, con $21,2 \pm 7,21$ puntos, que en del grupo B con $14,1 \pm 7,24$ puntos, con una **p = 0,014**.

Solo 1 paciente del grupo B tuvo compromiso renal y ninguno del grupo A.

Los 13 pacientes (100%) del grupo A tuvieron capilaroscopias patológicas, y 22/32 (68,75%) del grupo B ($p= 0,02$, OR e IC: indefinidos)

Tabla II

	Grupo A (n= 13)	Grupo B (n=41)	P	OR	IC
Comp. Pulmonar (Fibrosis/EPOC)	53,8 %	60 %	0,6	0,75	0,18- 3,24
Hipertensión Pulmonar	23,07 %	15,7%	0,5	1,6	0,22- 9,23
Compromiso Esofágico	84,6 %	39 %	0,004	8,6	1,51- 86,34
Compromiso Renal	0	2,4 %	0,5	0,0	0,0- 123,0

Grafico I

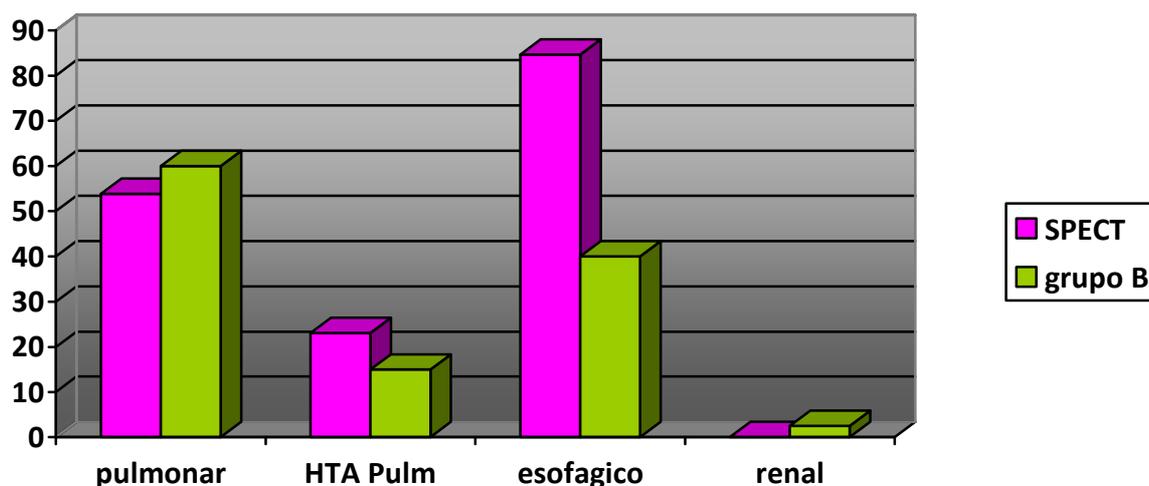


Tabla III

Grupos	Score Rodnan		
	Puntos	Desvest	P
Spect	21,2	± 7,21	0,014
B	14,1	±7,24	

Factores de riesgo cardiovascular clásicos y su relación con el compromiso miocárdico:

Los pacientes del grupo con defectos en la perfusión miocárdica, tuvieron igual cantidad de factores de riesgo cardiovascular que los del grupo B (7/13 vs 24/41). En general los factores de riesgo más encontrados en orden decreciente fueron: dislipemia (17 pacientes), tabaquismo (10 pacientes), alto índice de masa corporal (10 pacientes), HTA (7 pacientes) y diabetes (1 paciente).

Dentro del grupo A, 4 pacientes presentaron un factor de riesgo, 3 pacientes más de un factor de riesgo y 6 no tuvieron ninguno.

En el grupo B, 24 pacientes presentaban al menos un factor de riesgo y 17 se encontraban libres de estos.

Se detallan en la tabla IV la distribución general de los factores de riesgo cardiovasculares.

Tabla IV

	Grupo A (n=13)	Grupo B (n=41)	OR	P	IC
Tabaquismo	3	7	1.46	0.68	0.20- 7.97
Diabetes tipo II	0	1	0	0.7	0- 105
Hipertensión	3	4	2.78	0.21	0.34- 19.13
Dislipemia	2	16	0.32	0.13	0.03- 1.78
Alto IMC	3	7	1.50	0.43	0.21- 8,19
Al menos 1 Factor de riesgo CV	7	24	0.83	0.76	0.20- 3.57

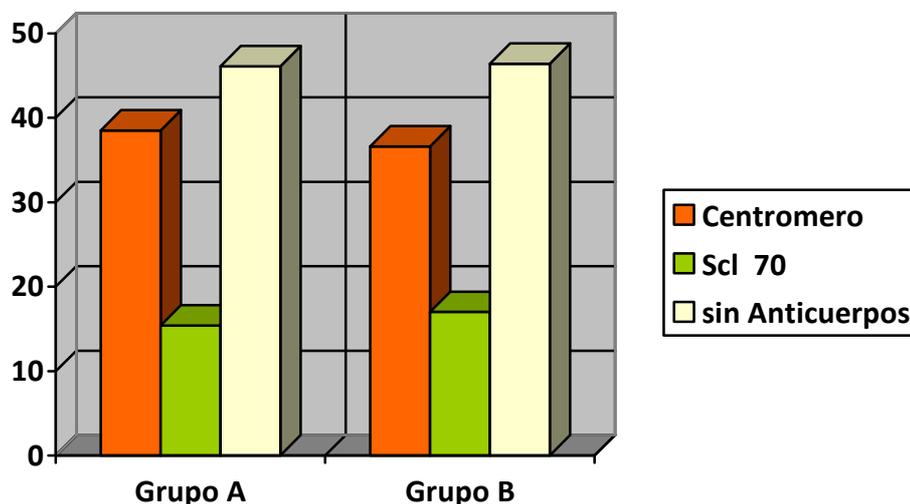
Estudios de laboratorio e inmunología:

No hubo diferencias entre los grupos en valores de laboratorio e inmunología.

Los ANA fueron positivos en 52 de los 54 pacientes, con un rango de dilución de 1:80 a 1:1280 en el grupo A y entre 1:100 y 1:5120 para el grupo B.

El 15,4% de los pacientes del grupo A presento anticuerpos scl 70 positivo vs. 17% del grupo B; 38,5% anticuerpo anti centromero positivo vs. 36,6% y 46% de ambos grupos fueron negativos para ambos anticuerpos.

Grafico II



Ningún paciente presento anemia severa al momento del estudio, tampoco se registraron valores de leucopenia o leucocitosis. No se hallaron diferencias en los valores de PCR entre ambos grupos y las cifras registradas de FR no tuvieron relevancia clínica. Se describen en la tabla V los valores relacionados.

Tabla V

	Grupo A (n=13)		Grupo B (n=41)		P
	promedio	devest	promedio	devest	
Hto	37,17	± 3,17	38,01	± 3,05	0,50
Hb	10,36	± 0,65	11,49	± 1,10	0,10
Rto B	6978,18	± 2173,48	6398,96	± 2173,48	0,60
ERS	26,63	± 19,27	23,17	± 22,23	0,60

Hto: Hematocrito, Hb: Hemoglobina, Rto B: Recuento de glóbulos blancos, ERS: eritrosedimentación.

Cabe aclarar, aunque no formaba parte de este estudio, que aquellos pacientes con compromiso miocárdico, fueron derivados para examen cardiovascular y sometidos a cine-coronariografía para completar sus estudios, resultando éstas sin alteraciones de vasos grandes. A todos se les indico tratamiento vasodilatador con diltiazem 60 mg/día según prescripción del especialista, y seguimiento periódico con el mismo.

Evolutivamente una paciente de 24 años de edad del grupo A, fue diagnosticada con Síndrome Antifosfolipidico secundario, con anticuerpos anticardiolipinas positivos, por lo que inicio tratamiento con anticoagulantes orales.

Discusión:

Los estudios complementarios dirigidos al reconocimiento precoz del compromiso vascular cardiaco en ES, aun no se encuentran estandarizados. Sin embargo se han descrito alteraciones en diferentes niveles y se ha demostrado que en casi todos los casos es subclínico, no existiendo un acuerdo actual sobre la mejor manera de abordaje para su estudio.

Se han realizado muchos ensayos en los que se evidencia la participación cardiaca como signo de mal pronóstico. En Hungría, Czirják y colaboradores, recientemente analizaron la supervivencia de una serie de 366 pacientes con esclerodermia, encontrando que el compromiso renal y cardiaco así como la capacidad vital forzada disminuida por debajo del 50 % entre otros, fueron factores de mal pronóstico [14].

El autor italiano Bezante y colaboradores, demostraron alteraciones en el funcionamiento ventricular derecho, medidos por resonancia magnética, en pacientes con esclerodermia sin sintomatología cardiaca [15]. En Grecia, Tzelepis y colaboradores, demostraron también por resonancia magnética nuclear cardiaca, áreas de fibrosis miocárdica en pacientes con esclerodermia [16].

También se han descrito anomalías de repolarización cardiaca y disfunción autonómica, medidos por Holter y eco cardiograma transtoracico, en un estudio realizado en Turquía por Ciftci [17].

La afectación miocárdica es un reconocido factor de mal pronóstico, su participación en la ES esta relacionada con la isquemia focal repetida que conduce

a la fibrosis miocárdica con lesiones irreversibles. Datos reproducibles han demostrado que esto se relaciona con el deterioro de la microcirculación por una vasorreactividad anormal, con o sin alteraciones vasculares estructurales asociadas, por ello, la aterosclerosis y las lesiones macrovasculares coronarias no parecen estar aumentadas en la ES [18]. Así se ha hecho evidente que el diagnóstico precoz y la estadificación precisa de afección visceral son fundamentales para una adecuada gestión y los enfoques terapéuticos, que pueden ofrecer un importante valor pronóstico de la enfermedad [19].

La primera detección temprana de anomalías de perfusión miocárdica en pacientes con ES fue documentada en 1984 por la proyección de imagen planar de perfusión con ²⁰¹Tl (análisis de perfiles circunferenciales que añade soporte cuantitativo). En este estudio la angiografía coronaria fue normal en los pacientes. [20, 21].

Sobre la base de población de estudio en ES, cabe destacar que en los pacientes con el tipo limitada no se han demostrado defectos de perfusión significativos ni disfunción ventricular [22]. Belloli et al. estudiaron los factores de riesgo potenciales para la participación miocárdica y encontraron que los defectos de perfusión se relacionaron con extensión del compromiso cutáneo de la piel, la presencia de úlceras digitales, y la participación del esófago [23]. Otros trabajos sugieren que aquellos pacientes con el tipo de ES difusa o con score de Rodnan mayor a 10 puntos, cuando son sospechosos de tener anomalía cardíaca como alteraciones de la conducción o arritmias en el ECG o historia de síntomas respiratorios, serían candidatos potenciales para el SPECT miocárdico [24]. Sin embargo aun no se ha llegado a un común acuerdo sobre cuál debe ser la sistemática de estudio.

El presente estudio adolece de fallas como la falta de un grupo control con individuos sanos, el bajo número de pacientes reclutados en 2 años y la falta de análisis estadísticos multivariados para descartar las variables confundidoras. Tiene la fuerza de ser un estudio prospectivo, en pacientes asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular, de analizar la posible relación de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y que todos los estudios cardiológicos fueron realizados por el mismo operador (Dr. M.U.).

Conclusión: *La afectación microvascular asintomática, detectada por SPECT de perfusión cardíaca, fue del 24% en pacientes con Esclerosis Sistémica. Esta complicación se caracterizó por no presentar relación con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.*

Sin embargo, se asoció significativamente al sexo masculino, mayor extensión del compromiso cutáneo, evaluado por Score de Rodnan y mayor afectación esofágica. Estos resultados permiten destacar la relevancia de estandarizar el estudio cardíaco desde la primera visita del paciente y en intervalos regulares, incluyendo métodos sensibles como la perfusión cardíaca. Permitiendo así la detección y tratamiento precoz del daño microvascular resultando seguramente en una ecuación costo/beneficio altamente favorable para el paciente y el sistema de salud.

Referencias:

- 1 Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatol* 2006; 45:iv 14-7.
- 2 Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Paulus HE, Sterz MG. Cardiac store. A semiquantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1371- 80.
- 3 Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008 Feb; 34(1):181-90.
- 4 Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI, Orié JE, Bernstein RL, Kiernan JM, Medsger TA Jr. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 1990;17:656-62.
- 5 Nakajima K, Taki J, Kawano M et al. Diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis detected by gated myocardial perfusion SPECT: an early sign of cardiac involvement. *J Nucl Med* 2001; 42: 183- 8.
- 6 Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation* 1976; 53:483- 90.
- 7 Ferri C, Cozzi F et al. Systemic sclerosis : demographic, clinical and serologic features and survival in 1012 italian patients. *Medicine* 2002; 81: 139- 53.
- 8 Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation.* 1976;53(3):483- 490.
- 9 Allanore Y, Meune C, Kahan A. Outcome measures for heart involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2008;47(supplement 5):v51-v53. [[PubMed](#)]
- 10 Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology.*2006;45(supplement 4):iv14-iv17.
- 11 Montisci R, Vacca A, Garau P et al. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 890- 93.
- 12 Shand L, Lunt M, Nithyanova S et al Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: application of a linear trajectory model. *J Nucl Med* 2001; 42: 183- 8.
- 13 Kahan A, Menkes CJ. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Clin Dermatol* 1994;12:259-65.
- 14 Czirják L, Kumánovics G, Varjú C, Nagy Z, Pákozdi A, Szekanecz Z, Szucs G. "Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis". *Ann Rheum Dis.* 2008 Jan; 67(1):59-63.
- 15 Bezante GP, Rollando D, Sessarego M, Panico N, Setti M, Filaci G, Molinari G, Balbi M, Cutolo M, Barsotti A, Indiveri F, Ghio M. "Cardiac magnetic resonance imaging detects subclinical right ventricular impairment in systemic sclerosis." *J Rheumatol.* 2007 Dec;34(12):2431-7.
- 16 Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, Mitseas P, Economopoulos N, Kampolis C, Gialafos EJ, Moysakis I, Moutsopoulos HM. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2007 Nov;56(11):3827-36.
- 17 Ciftci O, Onat AM, Yavuz B, Akdogan A, Aytemir K, Tokgozoglu L, Sahiner L, Deniz A, Ureten K, Kizilca G, Calguneri M, Oto A. Cardiac repolarization abnormalities and increased sympathetic activity in scleroderma. *J Natl Med Assoc.* 2007 Mar;99(3):232-7.

- 18 Allanore Y, Meune C. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis: evidence for a microvascular origin. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 62).
- 19 Kenichi Nakajima, Shinro Matsuo, Minoru Hasegawa, Seigo Kinuya, Kazuhiko Takehara. Identification of Myocardial Damage in Systemic Sclerosis: A Nuclear Cardiology Approach *Rheumatol*. 2010; 2010: 496509.
- 20 Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA, Jr., et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *New England Journal of Medicine*.1984;310(3):142–148.
- 21 Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA, Jr., Owens GR, Steen VD, Rodnan GP. Myocardial function and perfusion in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis. Exercise radionuclide evaluation and comparison with diffuse scleroderma. *American Journal of Medicine*.1984;77(3):489–496.
- 22 Nakajima K, Taki J, Kawano M, et al. Diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis detected by gated myocardial perfusion SPECT: an early sign of cardiac involvement. *Journal of Nuclear Medicine*. 2001;42(2):183–188.
- 23 Belloli L, Carlo-Stella N, Ciocia G, Chiti A, Massarotti M, Marasini B. Myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2008;47(7):1070–1072.
- 24 Nakajima K, Kawano M, Hasegawa M, et al. Myocardial damages in systemic sclerosis detected by gated myocardial perfusion SPECT and sympathetic imaging. *Circulation Journal*.2006;70(11):1481–1487.