

拡張型心筋症治療評価における
Iodine-123 Metaiodobenzylguanidine
心筋イメージングの有用性: 心拍
変動パワースペクトル解析との比
較検討

Evaluation of Therapy for Dilated
Cardiomyopathy With Heart Failure
by Iodine-123 Metaiodobenzyl-
guanidine Imaging: Comparison
With Heart Rate Variability Power
Spectral Analysis

李 寿霖
池田 淳
滝田 有
関口 洋平
出町 順
千釜 尚朗
後藤 淳
白土 邦男

Shou-lin LI, MD
Jun IKEDA, MD
Tamotsu TAKITA, MD
Yohei SEKIGUCHI, MD
Jun DEMACHI, MD
Hisao CHIKAMA, MD
Atsushi GOTO, MD
Kunio SHIRATO, MD, FJCC

Abstract

The relationship between the myocardial uptake of iodine-123 metaiodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) and heart rate variability parameters has not been determined. This study determined the relationship between the change in myocardial uptake of ¹²³I-MIBG and improvement in left ventricular function after treatment, to determine the usefulness of ¹²³I-MIBG imaging to assess the effect of therapy on heart failure due to dilated cardiomyopathy (DCM).

¹²³I-MIBG imaging and power spectral analysis of heart rate variability were performed before and after treatment in 17 patients with heart failure due to DCM. The following parameters were compared before and after treatment: New York Heart Association (NYHA) functional class, radiographic cardiothoracic ratio (CTR), blood pressure, echocardiographic data [left ventricular end-systolic (LVDs) and end-diastolic (LVDd) diameters, left ventricular ejection fraction (LVEF)], plasma concentrations of norepinephrine and epinephrine, heart rate variability power spectral analysis data [mean low frequency (MLF) and high frequency power (MHF)] and the myocardium to mediastinum activity ratio (MYO/M) obtained in early and late images, and washout rate calculated by anterior planar imaging of ¹²³I-MIBG.

The NYHA functional class, LVEF, LVDs, CTR, MLF and MHF improved after treatment. Early MYO/M and late MYO/M improved after treatment. The rate of increase in late MYO/M was positively correlated with the rate of improvement of LVEF after treatment. Furthermore, the late MYO/M was negatively correlated with MLF. Washout rate revealed no correlation with hemodynamic parameters.

These findings suggest that late MYO/M is more useful than washout rate to assess the effect of treatment on heart failure due to DCM. Furthermore, the ¹²³I-MIBG imaging and heart rate variability parameters are useful to assess the autonomic tone in DCM with heart failure.

—J Cardiol 1998; 32(5): 323-329

Key Words

■ Autonomic nervous system (treatment) ■ Norepinephrine ■ Radionuclide imaging (iodine-123 metaiodobenzylguanidine)
■ Cardiomyopathies (dilated) ■ Heart failure

東北大学医学部 第一内科: 〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

The First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine, Miyagi

Address for reprints: LI S, MD, The First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine, Seiryomachi 1-1, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8574

Manuscript received April 7, 1998; revised August 3, 1998; accepted September 2, 1998

はじめに

1981年に、iodine-123 metaiodobenzylguanidine ($^{123}\text{I-MIBG}$)によりヒトの心筋交感神経イメージングが報告され¹⁾、それ以後各種心疾患への臨床応用がなされてきた^{2,3)}。心不全患者の $^{123}\text{I-MIBG}$ 心筋シンチグラフィの特徴として、心筋取り込み低下、あるいは心筋からの洗い出しの亢進、もしくは心筋取り込みの不均一性が観察されている^{4,5)}。一方、心拍変動は自律神経機能を反映すると報告され⁶⁻⁸⁾、心不全患者における心拍変動スペクトルパワーは正常対照群より有意に低下しているとされている⁹⁾。また、低周波領域および全帯域のスペクトルパワーは、ともに心機能の悪化にしたがって低下を認め¹⁰⁾、疾患進行を反映する指標として有用であると報告されている。しかし心不全の治療前後の $^{123}\text{I-MIBG}$ 心筋シンチグラフィ所見の変化については報告^{11,12)}されてきたが、 β 遮断薬を含めない薬物療法の治療効果評価には、 $^{123}\text{I-MIBG}$ 心筋シンチグラフィのどの指標が有用であるかについてはいまだ明らかではない。また本所見と心拍変動指標との間の関連性についても確認されていない。

今回我々は、拡張型心筋症による心不全の治療前後で心機能と本法を検討し、治療効果評価法としての $^{123}\text{I-MIBG}$ 心筋イメージングの有用性を心拍変動の指標と併せて検討した。

対象と方法

本研究について、研究内容の説明を行い同意を得た患者を対象とした。対象は当科に入院し、心エコー図検査や心臓カテーテル検査などで診断され、治療を受けた拡張型心筋症17例(**Table 1**)であった。治療薬は、angiotensin converting enzyme (ACE)阻害薬(enalapril 2.5-5.0mg/day, 平均 4 ± 1 mg/day)12例、利尿薬(furosemide 20-120mg/day, 平均 42 ± 28 mg/day)11例、強心薬(digoxin 0.25-0.5mg/day, 平均 0.29 ± 0.1 mg/day)6例であった。 β 遮断薬および $^{123}\text{I-MIBG}$ 心筋取り込みに影響を及ぼす薬剤の服用例はなかった。

治療前と治療後[平均治療期間 4.5 ± 3.4 (1.5-13.0)ヵ月]の2ポイントで、以下の指標について検討した。1) $^{123}\text{I-MIBG}$ 心筋シンチグラフィ所見として20分後と3時間後の心筋/上縦隔比(myocardium-to-mediastinum

Selected abbreviations and acronyms

$^{123}\text{I-MIBG}$ = iodine-123 metaiodobenzylguanidine
 LVDd = left ventricular end-diastolic diameter
 LVDs = left ventricular end-systolic diameter
 MYO/M = myocardium-to-mediastinum activity ratio
 (M)HF = (mean)high frequency power
 (M)LF = (mean)low frequency power
 (M)TP = (mean)total frequency power
 MLF/HF = mean low-to-high frequency power ratio

Table 1 Baseline clinical data of patients

Number of patients	17
Male/female	12/5
Age (yr)	55 ± 15
Heart failure history (months)	12 ± 23
SBP (mmHg)	117.2 ± 13.4
DBP (mmHg)	76.3 ± 10.0
NYHA functional class	
II	15
III	2
History of hypertension	1
Sinus rhythm	13
Atrial fibrillation	4
Medication	
Digoxin	1
Furosemide	3
Enalapril	4
Enalapril + furosemide + digoxin	5
Enalapril + furosemide	3

Values are mean ± SD.

SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; NYHA=New York Heart Association.

activity ratio: MYO/M)と洗い出し率, 2)心拍変動解析指標として24時間, 朝8時から12時にかけての5時間および12時頃の短時間の平均値[高周波数成分(mean high frequency power: MHF; 0.15-0.4Hz), 低周波数成分(mean low frequency power: MLF; 0.05-0.15Hz), 高周波数成分と低周波数成分の合計(mean total frequency power: MTP; 0.05-0.4Hz), 高周波数成分と低周波数成分の比(MLF/HF)], 3)New York Heart Association (NYHA)心機能分類, 4)血圧, 5)心エコー図上の各指標として左室拡張末期径(left ventricular end-diastolic diameter: LVDd), 左室収縮末期径(left

ventricular end-systolic diameter: LVDs), 左室駆出率, 6) 心胸郭比, 7) 血漿 norepinephrine と epinephrine 濃度.

^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィは安静空腹時に ^{123}I -MIBG を静注し, 20分後と3時間後に planar 正面像を撮像した. Planar 正面像の上縦隔, 左室壁全てを囲む領域に関心領域(前者は矩形関心領域, 後者はマニュアル関心領域)を設定し, 20分後(early)と3時間後(late)の MYO/M を算出した. また洗い出し率を以下の式により算出した.

$$\text{洗い出し率}(\%) = \frac{[(20\text{分後心筋カウント} - 20\text{分後上縦隔カウント}) - (3\text{時間後心筋カウント} - 3\text{時間後上縦隔カウント})]}{(20\text{分後心筋カウント} - 20\text{分後上縦隔カウント})}$$

心拍変動解析は同時期に実施した24時間ホルター心電図記録を用い, 高速フーリエ変換法で行った. 10分ずつずらしてパワースペクトル解析を行い, 得られたデータの平均値を24時間平均値とした(MLF-24, MHF-24, MTP-24, MLF/HF-24). また, 朝8時から12時にかけての5時間平均値を求めた(MLF-5, MHF-5, MTP-5, MLF/HF-5). 更に, ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ施行時間と合わせるため, 昼12時頃からの30分間にわたり10分ずつずらして得られた3回の解析結果を加算平均し, 短時間平均値とした(MLF-12, MHF-12, MTP-12, MLF/HF-12). なお対象患者17例中, 心房細動4例, 右脚ブロック2例, I 度房室ブロック1例の計7例は, 解析から除外した.

統計解析については, 治療前後の比較は paired *t* 検定を用い, 各指標の相関は単回帰分析を用いて検討した. $p < 0.05$ をもって統計学的に有意差ありと判定した.

結 果

1. 各指標の治療前後での比較

治療により, 左室駆出率, LVDs および心胸郭比の改善を認めた (Table 2). NYHA 心機能分類では, 改善例は9例, 不変例は8例であった. ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ所見上の early MYO/M と late MYO/M の改善は認めたが, 洗い出し率の改善は認めなかった (Fig. 1, Table 2).

心拍変動パワースペクトル解析の諸指標では, 12時頃の短時間平均値としての MLF-12, MHF-12, MTP-12 はいずれも有意に増加した. また, 朝8時から12時にかけての5時間平均値としての MLF-5, MHF-5,

Table 2 Comparison of patient parameters before and after treatment

	Before	After
CTR (%)	56.2±6.5	53.1±7.3**
SBP (mmHg)	117.2±13.4	110.2±15.5
DBP (mmHg)	76.3±10.0	70.8±10.4
LVDd (mm)	64.2±9.7	62.7±9.0
LVDs (mm)	54.2±9.6	51.2±9.8*
LVEF (%)	40.5±7.4	45.5±9.0**
NYHA	2.0±0.5	1.5±0.6***
Early MYO/M	1.79±0.19	1.91±0.23*
Late MYO/M	1.79±0.28	1.93±0.27*
WR (%)	30.5±10.8	27.7±9.0
MLF-12 (PSD)	134.3±46.5	171.9±52.0*
MHF-12 (PSD)	121.8±61.9	170.7±62.5*
MLF/HF-12	1.2±0.4	1.1±0.3
MTP-12 (PSD)	256.2±103.7	338.6±115.1*
MHR-12 (bpm)	90.0±15.0	89.0±17.0
MLF-5 (PSD)	107.8±79.1	176.1±90.7**
MHF-5 (PSD)	94.5±95.7	143.9±87.0*
MLF/HF-5	2.1±1.7	1.9±1.0
MTP-5 (PSD)	213.8±169.7	326.6±157.5**
MHR-5 (bpm)	85.0±12.0	84.0±14.0
MLF-24 (PSD)	127.7±132.7	212.8±147.2**
MHF-24 (PSD)	129.7±99.3	179.6±109.5**
MLF/HF-24	1.8±1.1	1.3±0.7
MTP-24 (PSD)	407.8±278.3	316.7±274.3
MHR-24 (bpm)	90.0±7.0	88.0±11.0

Values are mean±SD. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.0001$ vs before treatment.

MLF: 0.05–0.15Hz, MHF: 0.15–0.4Hz, MTP: 0.05–0.4Hz. CTR = cardiothoracic ratio; LVEF = left ventricular ejection fraction; Early MYO/M = myocardium-to-mediastinum activity ratio obtained 20 min after intravenous injection; Late MYO/M = myocardium-to-mediastinum activity ratio obtained 3 hours after intravenous injection; WR = washout rate; PSD = power spectral density; MLF-5, MHF-5, MTP-5, MHR-5, MLF/HF-5 = each 5 hours mean value obtained from 8 to 12 o'clock; MLF-12, MHF-12, MTP-12, MHR-12, MLF/HF-12 = each mean value at 12 o'clock; MLF-24, MHF-24, MTP-24, MHR-24, MLF/HF-24 = each 24 hours mean value. Other abbreviations as in Table 1.

MTP-5のいずれも有意に増加した. 24時間平均値としての MLF-24 と MHF-24 も有意に増加した (Table 2).

血中 catecholamine 濃度については, norepinephrine は 322.2 ± 208.5 から 348.3 ± 215.6 pg/ml, epinephrine は 22.3 ± 13.7 から 32.1 ± 36.2 pg/ml で, ともに有意差を認めなかった.

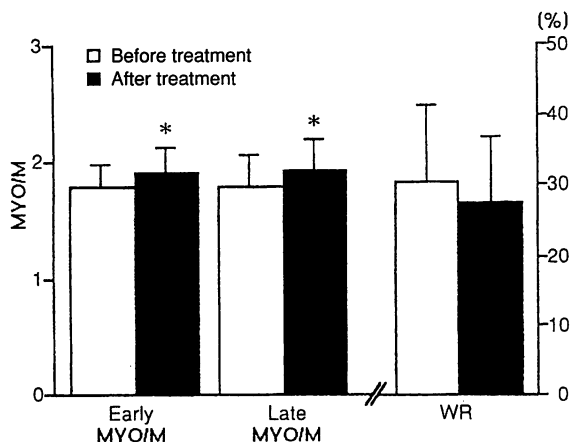


Fig. 1 Changes in ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy parameters before and after treatment
 Values are mean ± SD. **p* < 0.05 vs before treatment. Abbreviations as in Table 2.

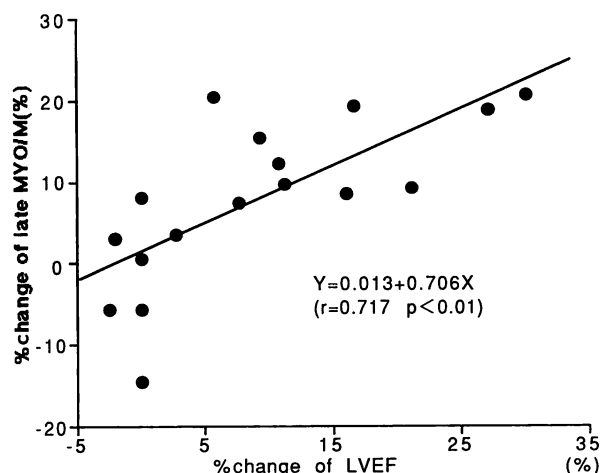


Fig. 2 Correlation between % changes in late MYO/M and % changes in LVEF before and after treatment
 Abbreviations as in Table 2.

Table 3 Correlations between ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy and other parameters

	MYO/M		WR (%)
	Early	Late	
CTR (%)	-0.616***	-0.715****	0.660****
SBP (mmHg)	0.247	0.283	-0.409*
DBP (mmHg)	0.206	0.167	-0.247
LVDd (mm)	-0.378*	-0.477**	0.546***
LVDs (mm)	-0.410*	-0.506**	0.573***
LVEF (%)	0.399*	0.499**	-0.451**
PNE (pg/ml)	-0.297	-0.473*	0.578***
PE (pg/ml)	-0.028	-0.146	0.183
MLF-12 (PSD)	-0.471*	-0.492*	0.401
MHF-12 (PSD)	-0.463*	-0.477*	0.348
MLF/HF-12	0.117	0.185	-0.237
MTP-12 (PSD)	-0.513*	-0.526*	0.398
MHR-12 (bpm)	-0.237	0.071	-0.176
MLF-5 (PSD)	-0.069	0.061	-0.162
MHF-5 (PSD)	-0.043	-0.006	-0.153
MLF/HF-5	0.029	0.219	-0.149
MTP-5 (PSD)	-0.091	-0.003	-0.157
MHR-5 (bpm)	-0.277	-0.160	-0.020
MLF-24 (PSD)	-0.191	-0.119	-0.018
MHF-24 (PSD)	-0.025	-0.005	-0.031
MLF/HF-24	-0.074	0.179	-0.374
MTP-24 (PSD)	-0.240	-0.165	-0.004
MHR-24 (bpm)	-0.332	-0.151	-0.155

Values are correlation coefficients.
 p* < 0.05, *p* < 0.01, ****p* < 0.001, *****p* < 0.0001.
 PNE=plasma norepinephrine; PE=plasma epinephrine. Other abbreviations as in Tables 1, 2.

2. ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィー所見と臨床各指標との関連性

Late MYO/Mは左室駆出率との間に正の相関を認め、LVDd, LVDs, 心胸郭比および血漿 norepinephrineとの間に、いずれも負の相関を認めた。洗い出し率は駆出率との間に負の相関があり、LVDd, LVDs, 血漿 norepinephrine および心胸郭比の間にはいずれも正の相関があった。また、early MYO/Mは駆出率との間に正の相関、LVDd, LVDsおよび心胸郭比との間に、負の相関を認めた (Table 3)。

3. 左室収縮機能改善と ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィー所見改善との関連性

治療により、late MYO/Mは左室駆出率の改善とともに増加し正の相関を認めた (*r* = 0.717, *p* < 0.01; Fig. 2)。しかし、early MYO/Mと洗い出し率の変化率は駆出率の改善との間に相関を認めなかった。

4. ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィー所見と心拍変動パワースペクトル解析各指標との関連性 (Table 3)

Late MYO/Mは12時頃の短時間平均値としてのMLF-12との間に、負の相関を認めた (Fig. 3-左)。治療前(○), 治療後(●)の変化を同一症例で解析すると、

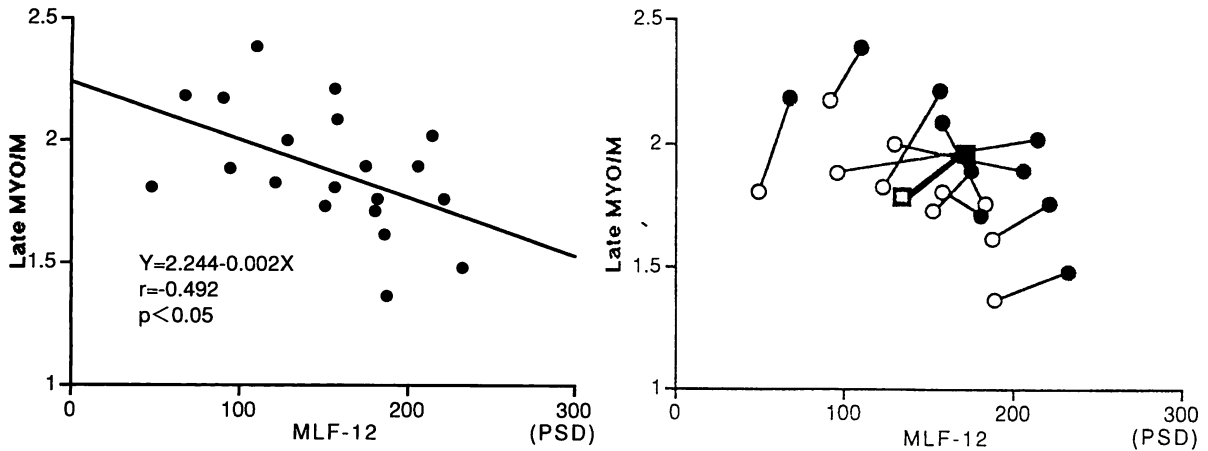


Fig. 3 ^{123}I -MIBG imaging and power spectral analysis of heart rate variability

Left: Correlation between late MYO/M and MLF-12.

Right: Changes in late MYO/M and MLF-12 before and after treatment.

○: before treatment, ●: after treatment, □: mean of late MYO/M and MLF-12 before treatment,

■: mean of late MYO/M and MLF-12 after treatment.

Abbreviations as in Table 2.

Fig. 3-右に示したように、多くの症例で左下より右上方へと変化した。Late MYO/MはMHF-12およびMTP-12との間にも、負の相関を認めた。Early MYO/MもMHF-12、MLF-12およびMTP-12との間に、負の相関を認めた。洗い出し率と心拍変動スペクトル解析指標との間には相関はみられなかった。

考 察

本研究では、対象例は心機能のほか、 ^{123}I -MIBG心筋取り込み指標の改善を認めた。Late MYO/Mの改善はTakeishiら¹¹⁾、Somsenら¹³⁾、Wakitaら¹⁴⁾の報告とも一致している。Takeishiら¹¹⁾はACE阻害薬療法による洗い出し率の改善を認め、Fukuokaら¹²⁾とWakitaら¹⁴⁾は β 遮断薬療法による洗い出し率の改善を認めたが、Somsenら¹³⁾は洗い出し率に対するACE阻害薬療法の効果を検討していない。今回の研究では洗い出し率の改善を認めなかったが、その理由として以下のことが推測される。1)本研究では拡張型心筋症による心不全患者のみを対象としていること。2)対象がNYHA心機能分類のⅡ度(88.2%)とⅢ度(11.8%)で、左室駆出率が平均40.5%と、比較的軽症の心不全例であること。3)Early MYO/Mとlate MYO/Mが同時に改善したため、早期像と後期像の比率である洗い出し率には改善は認めなかったこと。4) β 遮断薬の服用例を除外

していること。また、投与されたACE阻害薬とジギタリスの交感神経活性への影響が、主にMIBGの取り込みに効果を示した可能性があること¹¹⁻¹³⁾などである。

本研究では、late MYO/Mおよび洗い出し率とnor-epinephrineとの相関を認めたが、両者は心臓交感神経活動を反映していると考えられた。ACE阻害薬療法による左室駆出率の改善は心臓/縦隔比(H/M)と関連していると報告¹¹⁾されているが、 β 遮断薬療法による駆出率の改善は洗い出し率と関連しているようである^{12,14)}。また、 ^{123}I -MIBG心筋取り込み指標である後期像のH/Mは、治療前に拡張型心筋症に対する β 遮断薬の効果を予測することが出来ると報告されている¹⁵⁾。本研究では、駆出率の改善と洗い出し率は関連していないが、late MYO/Mは関連しており、左室収縮機能の改善とともにlate MYO/Mの改善を認めた。以前の報告と比較して、左室駆出率と洗い出し率の関連が本研究でみられなかったことは、治療薬の相違による可能性が示唆された。また、MYO/Mは心拍変動パワースペクトル指標とは関連している可能性が示唆された。

心不全に対するACE阻害薬療法では、副交感神経活動を反映する指標である高周波が増加したと報告されている¹⁶⁾。本研究で心拍変動解析を行った10例中9例はACE阻害薬が投与されていた。治療により、全

ての時間帯のMLFおよびMHFは有意に増加し、全ての時間帯のMLFとMHFに治療効果が反映されていた。一般的に高周波は副交感神経活動を反映する指標であり、低周波は圧受容体反射を介した交感神経活動を反映する指標であるとされている⁶⁻⁸⁾。しかし、低周波成分は副交感神経活動の影響をも受けるとの報告^{17,18)}もあり、その生理学的意義についての理解は一定ではない。

本研究の結果では、拡張型心筋症による心不全患者において、MIBGによる心臓交感神経指標であるlate MYO/MはMLFと負の相関を示し、心臓交感神経活動亢進に伴いlate MYO/Mが減少し、低周波が上昇することが示された。しかしながら、治療後低周波が増加したことは、治療による交感神経活性抑制という一般的理解に反した事実であり、低周波へ副交感神経活動の影響が示唆された^{17,18)}。交感神経、副交感神経は心室より心房に密に分布することが知られている。心拍変動パワースペクトル解析の諸指標は、主に洞房結節近辺の自律神経活動を反映するが、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ指標は、主に心室での交感神経活性を反映している。したがって、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ指標と心拍変動パワースペクトル解析の諸指標は、対応するものではなく、¹²³I-MIBG動態と心拍変動パワースペクトルの低周波は交感神経活動の異なる側面をとらえている可能性も示唆された。

治療前後の変化を同一症例で解析すると、late MYO/MとMLF-12の相関図上では、Fig. 3-右の多くの症例で左下より右上方へと推移した。治療前の心臓交感神経活動亢進状態では、late MYO/MとMLF-12はともに低値を示しているが、治療により心臓交感神経活動亢進状態が改善され、late MYO/MとMLF-12はともに増加することを示した(Fig. 3-右)。

本研究の臨床的意義として、拡張型心筋症による心不全患者に対する β 遮断薬を除いた薬物療法の治療効果評価に¹²³I-MIBG心筋取り込みの指標であるlate MYO/Mが洗い出し率より有用であると考えられた。また、臨床的に¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィと短時間心拍変動パワースペクトル解析の組み合わせによって、心臓自律神経活動の総合的な評価が可能と考えられた。

結 論

1. 拡張型心筋症による心不全患者に対する β 遮断薬を除いた薬物療法の治療効果評価法として、MIBG心筋取り込みの指標であるlate MYO/Mは、洗い出し率より有用であると考えられた。
2. 臨床的にMIBG心筋シンチグラフィを短時間心拍変動パワースペクトル解析と併せて検討することにより、拡張型心筋症による心不全患者の心臓自律神経活動を評価することが可能と考えられた。

要 約

拡張型心筋症による心不全に対する治療効果評価に、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィのどの指標が有用であるかについてはいまだ明らかではない。また、本法の所見と心拍変動指標との関連性についても検討されていない。そこで本症に対する長期間の治療によるMIBG心筋シンチグラフィ所見と心拍変動指標の変化から、治療効果評価法としての両者への¹²³I-MIBGの有用性を比較検討した。

対象は拡張型心筋症による心不全17例である。治療前と平均治療4.5ヵ月後に、1)NYHA心機能分類、2)心胸郭比、3)血圧、4)心エコー図上の各指標[左室駆出率、左室拡張末期径(LVDd)、左室収縮末期径(LVDs)]、5)血漿norepinephrineとepinephrine濃度、6)心拍変動パワースペクトル指標、7)MIBG心筋シンチグラム上の指標として早期(early)、後期(late)の心筋/上縦隔比(MYO/M)と洗い出し率を求めた。

治療により、NYHA心機能分類、左室駆出率、LVDs、心胸郭比の改善を認め、平均高周波と低周波成分も改善した。Early MYO/Mとlate MYO/Mも改善したが、洗い出し率は改善しなかった。治療による駆出率の改善とlate MYO/Mの増加率は正の相関を認め、左室収縮機能改善とともにlate MYO/Mの改善を認めた。Late MYO/Mは低周波数成分短時間平均値と負の相関を認めたが、洗い出し率は治療による駆出率の改善または心拍変動指標との相関を示さなかった。

以上より、拡張型心筋症に対する治療効果評価に late MYO/M は洗い出し率より有用であると考
えられた。また臨床的に MIBG 心筋シンチグラフィを短時間心拍変動パワースペクトル解析と併
せて検討することにより、拡張型心筋症による心不全患者の心臓自律神経活動の評価が可能である
と考えられた。

J Cardiol 1998; 32(5): 323-329

文 献

- 1) Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, Thrall JH, Gross MD, Pitt B, Beierwaltes WH: Myocardial imaging in man with I-123 metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1981; **22**: 129-132
- 2) McGhie AI, Corbett JR, Akers MS, Kulkarni P, Sills MN, Kremers M, Buja LM, Durant-Reville M, Parkey RW, Willerson JT: Regional cardiac adrenergic function using I-123 metaiodobenzylguanidine tomographic imaging after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; **67**: 236-242
- 3) Schofer J, Spielmann R, Schuchert A, Weber K, Schluter M: Iodine-123 metaiodobenzylguanidine 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
- 4) Henderson EB, Kahn JK, Corbett JR, Jansen DE, Pippin JJ, Kulkarni P, Ugolini V, Akers MS, Hansen C, Buja LM, Parkey RW, Willerson JT: Abnormal I-123 metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1988; **78**: 1192-1199
- 5) Glowinski JV, Turner FE, Gray LL, Palac RT, Lagunas-Solar MC, Woodward WR: Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging of the heart in idiopathic congestive cardiomyopathy and cardiac transplants. *J Nucl Med* 1989; **30**: 1182-1191
- 6) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; **213**: 220-222
- 7) Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H: Assessment of autonomic functions in human by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; **248**: H151-H153
- 8) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Bassli G, Cerutti G, Malliani A: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; **59**: 178-193
- 9) Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ: Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988; **61**: 1292-1299
- 10) Panina G, Khot UN, Nunziata E, Cody RJ, Binkley PF: Role of spectral measures of heart rate variability as markers of disease progression in patients with chronic congestive heart failure not treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 1996; **131**: 153-157
- 11) Takeishi Y, Atsumi H, Fujiwara S, Takahashi K, Tomoike H: ACE inhibition reduces cardiac iodine-123-MIBG release in heart failure. *J Nucl Med* 1997; **38**: 1085-1089
- 12) Fukuoka S, Hayashida K, Hirose Y, Shimotsu Y, Ishida Y, Kakuchi H, Eto T: Use of iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial imaging to predict the effectiveness of β -blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med* 1997; **24**: 523-529
- 13) Somsen GA, Vlies BV, Milliano PARD, Borm JJJ, Royen V, Endert E, Lie KI: Increased myocardial [¹²³I]-metaiodobenzylguanidine uptake after enalapril treatment in patients with chronic heart failure. *Heart* 1996; **76**: 218-222
- 14) Wakita T, Numata Y, Ogata Y, Harada E, Mizumasa Y: The relationship between the improvement of cardiac function and the myocardial uptake of I-123 metaiodobenzylguanidine in patients with dilated cardiomyopathy treated by beta-blocker. *J Cardiol* 1995; **26**: 177-183 (in Jpn with Eng abstr)
- 15) Suwa M, Otake Y, Moriguchi A, Ito T, Hirota Y, Kawamura K, Adachi I, Narabayashi I: Iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for prediction of response to β -blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1997; **133**: 353-358
- 16) Binkley PE, Haas GJ, Starling RC, Nunziata E, Hatton PA, Leier CV, Cody RJ: Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 655-661
- 17) Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, Steinman R, Fleiss JT: Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; **68**: 626-630
- 18) Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D: Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; **90**: 878-883