

Análisis de sincronismo intraventricular: Ausencia de valor para detección de isquemia en SPECT miocárdico con dipiridamol y adquisición post-estrés tardío

Eduardo Swett Rodríguez¹, Enrique Hiplan¹, Luis Alarcón¹, Byron Riedel¹, Gabriela Paillahueque¹, Hernán Prat², Teresa Massardo¹.

1 - Sección Medicina Nuclear, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile..

2 - Departamento Cardiovascular, Hospital Clínico Universidad de Chile..

Resumen

Objetivo: El objetivo principal fue evaluar el papel de las imágenes de SPECT post esfuerzo farmacológico en la detección de isquemia utilizando parámetros de sincronía mecánica en un protocolo de adquisición retardada.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de 135 pacientes con SPECT miocárdica con enfermedad coronaria sospechada o conocida. La adquisición de estrés se obtuvo al menos 45 min después de la inyección de dipiridamol, en un protocolo de 2 días. Se comparó la sincronía sistólica del ventrículo izquierdo entre reposo y post-estrés, según la presencia de defectos de perfusión.

Resultados: En 50 casos que presentaban defectos de perfusión transitorios de diversa intensidad y extensión, no se observaron diferencias significativas en ancho de banda (BW) ni desviación estándar (SD) entre reposo y post-estrés; situación similar a la observada en casos con defectos fijos o con perfusión normal. Los defectos fijos presentaron SD y BW significativamente mayores que los casos con o sin defectos transitorios.

Conclusión: El SPECT miocárdico con vasodilatador y protocolo de adquisición tardía no detecta sincronía ventricular anormal en estudios con presencia de isquemia miocárdica.

Palabras clave: SPECT, perfusión miocárdica, sincronía de contracción, dipiridamol, sestamibi.

Abstract

Objective: The main goal was to assess the role of pharmacological post-stress SPECT images in the detection of ischemia using mechanical synchrony parameters in a delayed acquisition protocol.

Methods: We performed a retrospective study of 135 patients with myocardial gated SPECT with suspected or known coronary artery disease with ^{99m}Tc SESTAMIBI. The stress acquisition was obtained at least 45 minutes after dipyridamole injection in a 2-day protocol. Left ventricular systolic synchrony between rest and post-stress was compared, according to the presence of perfusion defects.

Results: In 50 cases presenting transient perfusion defects of diverse intensity and extension, no significant differences were observed in bandwidth (BW) and standard deviation (SD) between rest and post-stress, similar to what was observed in cases with fixed defects or with normal perfusion. Fixed defects were associated with larger SD and BW compared to cases with or without transient defects.

Conclusion: SPECT with vasodilator stress and delayed acquisition protocol fails to detect abnormal ventricular synchronism in studies with myocardial ischemia.

Key words: SPECT, myocardial perfusion, contraction synchrony, dipyridamole, sestamibi.

Introducción

La tomografía por emisión de fotón único (SPECT) de perfusión miocárdica gatillada con señal electrocardiográfica es una técnica ampliamente utilizada para la detección de isquemia en pacientes con enfermedad coronaria conocida o sospechada, para evaluar la respuesta al tratamiento y para establecer el pronóstico. Además, proporciona información sobre la función del ventrículo izquierdo (VI) empleando programas informáticos específicos⁽¹⁻³⁾ e incluso permite analizar la sincronía mecánica de la contracción ventricular⁽⁶⁻⁶⁾.

La sincronía anormal se refiere a una dispersión temporal en la activación y contracción de un mecanismo normalmente coordinado, representando un continuo de diferentes grados de severidad basado en el análisis de la fase del ciclo usando el método de *Fourier*, comúnmente aplicado en la ventriculografía isotópica de equilibrio multigatillada. Esta metodología ha demostrado su utilidad para evaluar la sincronía mecánica intraventricular en casos de insuficiencia cardíaca y mala función ventricular con SPECT miocárdico en reposo⁽⁷⁾. También es de valor en la terapia de resincronización ventricular, principalmente en pacientes con bloqueo de rama izquierda^{{ref{8}}}. Actualmente se dispone de la opción de medir la sincronía de la fase diastólica, además de la sistólica⁽⁹⁾.

Se ha propuesto que la evaluación de la sincronía mediante el análisis de fase en la adquisición post-estrés, podría ayudar en la pesquisa precoz de isquemia debido al aturdimiento miocárdico aun en ausencia de alteraciones reversibles de la perfusión⁽¹⁰⁾. Esto plantea una posibilidad interesante, ya que sumado a las indicaciones ya mencionadas, la evaluación de la sincronía ventricular podría tener un papel en la búsqueda de isquemia silente en poblaciones de riesgo o en pacientes con enfermedad de 3 vasos e isquemia balanceada, aún en ausencia de defectos segmentarios de perfusión⁽¹¹⁾. Por otra parte, se ha descrito la alteración de la sincronía del VI asociada a dolor precordial durante el ejercicio en pacientes con arterias coronarias epicárdicas normales⁽¹²⁾.

La isquemia miocárdica inducida por el estrés con dipiridamol (DIP) provoca una disincronía contráctil regional. Chen et al.⁽¹³⁾ usando TI²⁰¹ reportan diferentes patrones de disincronía entre el miocardio isquémico y el normal al principio del estrés. Además, se determinó que el empeoramiento de la sincronía mecánica del VI en el post-esfuerzo temprano es altamente predictivo de enfermedad coronaria grave y extensa⁽¹⁴⁾. Sin embargo, muchos centros adquieren las imágenes post-estrés en forma tardía con la intención de evitar la actividad extra-cardíaca por vasodilatación esplácnica, lo que puede dificultar la detección de disincronía transitoria por aturdimiento.

El objetivo principal de este trabajo fue evaluar la utilidad de los parámetros de sincronía ventricular en SPECT miocárdico con DIP para detectar isquemia en un protocolo de adquisición tardía. Un objetivo secundario fue evaluar la correlación entre los parámetros de sincronía sistólica y su función.

Material y métodos

Selección de pacientes: De forma retrospectiva, se incluyeron pacientes adultos remitidos consecutivamente a nuestro centro durante 2016 para la evaluación de enfermedad coronaria bajo estrés farmacológico. Los casos se clasificaron según la presencia de defectos de perfusión, de acuerdo con lo descrito en el informe original. Se excluyeron los casos con bloqueo de rama izquierda y derecha, arritmias, marcapasos, estrés con dobutamina y anomalías del gatillado electrocardiográfico durante la adquisición, así como actividad extra-cardíaca que interfiriera en la interpretación. Analizamos finalmente 135 exámenes; el 52% de los pacientes eran varones y la edad media fue de 64.6 años.

Sesenta pacientes no presentaron defectos de SPECT, 50 de ellos presentaron algún defecto de perfusión transitorio y 25 sólo defectos fijos. No hubo diferencias significativas en la edad entre los grupos de pacientes isquémicos e infartados ni entre los pacientes isquémicos y con perfusión normal, pero los infartados fueron ligeramente mayores que los normales ($p=0,038$).

El comité ético científico de nuestra institución aprobó el estudio retrospectivo.

Adquisición de imágenes: El SPECT se realizó con ^{99m}Tc-sestamibi y el estrés mediante infusión IV de DIP (0,56 o 0,84 mg/kg/min) durante 4 min e inyección de trazador al min 8; en los pacientes sintomáticos se administró aminofilina para contrarrestar los efectos adversos. La actividad fue similar en ambas fases (protocolo de 2 días con aproximadamente 740-925 MBq cada uno). El estudio post-estrés se adquirió al menos 45 min después de la inyección de DIP, según el protocolo de nuestro centro. Las imágenes se obtuvieron en cámara SPECT de dos detectores (Siemens) con colimadores HRLE; detectores a 90° grados con una adquisición a 180° (64 pasos, matriz 64, zoom 1.78, 25 segundos/posición angular) con gatillado electrocardiográfico de ambas fases (8 cuadros/ciclo; ventana de aceptación de latidos 80%).

Procesamiento y análisis de imágenes: Se realizó control de calidad de las imágenes crudas en modo cine y mediante los sinogramas, con reconstrucción por método iterativo. La interpretación inicial incluyó el análisis visual y mediante software dedicado (*QPS y QGS, Cedars Sinai, Los Angeles, CA, USA*). El análisis de la sincronía mecánica del VI se realizó de forma retrospectiva utilizando software para análisis de fase (*Synctool, Emory Cardiac Toolbox v. 4.1, Emory University, Atlanta, GA, USA*) en forma ciega respecto a la interpretación inicial. Los parámetros del histograma del VI analizados fueron la desviación estándar (SD), el ancho de banda (BW), la asimetría (skewness) y la kurtosis. Para la perfusión se tabuló el puntaje de esfuerzo sumado (SSS) y el de diferencia sumado (SDS), así como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y el volumen final diastólico (VFD).

Análisis estadístico: Se utilizó el software Prism (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) incluyendo la prueba t para muestras

pareadas y no pareadas con un valor significativo de $p \leq 0,05$ y correlaciones de *Pearson* o *Spearman* según la normalidad de la distribución de los datos.

Resultados

Sólo en 14/50 casos con defectos de perfusión transitorios se informó la prueba de estrés electrocardiográfica positiva para isquemia con DIP. En el SPECT, observamos defectos reversibles de diversa extensión. Los parámetros de perfusión y funcionales según *Emory Tool Box* con post procesamiento automático se muestran en la Tabla 1. Los casos con isquemia en la interpretación visual y con QPS (procesamiento manual) obtuvieron una SDS promedio de 4,8 y en 6 casos el valor fue 0.

Defectos Perfusión	N (%)	Promedio edad (años)	Hombres (%)	SSS	SDS	VFD (mL)		FEVI (%)	
						Post-estrés	Reposo	Post-estrés	Reposo
Ninguno	60 (44,4)	63	48	2 (0-13)	1 (0-10)	98 (35-308)	93 (26-299)	82 (28-90)	84 (25-90)
Transitorio	36 (26,7)	68	61	10 (0-45)	8 (0-44)	94 (28-192)	77 (26-147)	74 (34-90)	76 (37-90)
Mixto	14 (10,4)	68	71	14 (0-44)	7 (0-22)	153 (54-276)	132 (51-255)	53 (32-83)	60 (14-85)
Fijo	25 (18,5)	66	72	17 (0-41)	3 (0-18)	243 (52-552)	206 (54-458)	56 (22-89)	54 (23-84)
Total	135 (100)	65	52	8 (0-45)	3,7 (0-44)	129 (28-552)	113 (26-458)	72 (22-90)	74 (14-90)

Tabla 1 Medias y rangos post-estrés y de reposo para los parámetros sistólicos FEVI (%) y VFD (mL) y los puntajes de isquemia en estrés y diferencia con reposo (SSS y SDS) obtenidos con Emory Cardiac Toolbox para todos los grupos, de acuerdo con los defectos de perfusión.

La comparación entre la sincronía sistólica mecánica del VI en reposo y post-estrés tardío no obtuvo diferencia significativa entre los grupos (defectos reversibles, fijos, mixtos y perfusión normal). El BW y la SD del histograma de fase sistólico fueron mayores en el grupo con defectos fijos y mixtos en comparación con los casos con perfusión normal (tabla 2, fig. 1).

Defectos Perfusión	Ninguno (n:60)			Transitorios puros (n:25)			Cualquier Transitorio (n:39)			Fijos Puros (n:25)		
	Post estrés	Reposo	p	Post estrés	Reposo	p	Post estrés	Reposo	p	Post estrés	Reposo	p
Histograma sincronía												
Peak (°)	135,8	132,4	ns	132,2	134,7	ns	128,9	135	ns	95	86	ns
SD (°)	15,4 ^{a,b}	15,6 ^a	ns	19,7	15,1	ns	24,5 ^b	17,6	0,096	63,5 ^a	59,4 ^a	ns
BW (°)	47,6 ^{c,d}	46,2 ^f	ns	51,5	40,6	ns	63,9 ^d	47,7	ns	199,4 ^c	171 ^f	ns
Skewness	9,4	9,6	ns	9,1	8,5	ns	9,3	9,1	ns	9,8	10,1	ns
Kurtosis	110	114,7	ns	105,4	91,6	ns	109,4	104,5	ns	107,6	114,7	ns

^{a,b,c,d,d,e} $p < 0,0001$

Tabla 2 Parámetros de sincronía sistólica en post-estrés y reposo en pacientes con perfusión normal, defectos transitorios y fijos (pruebas t de significación $< 0,05$).

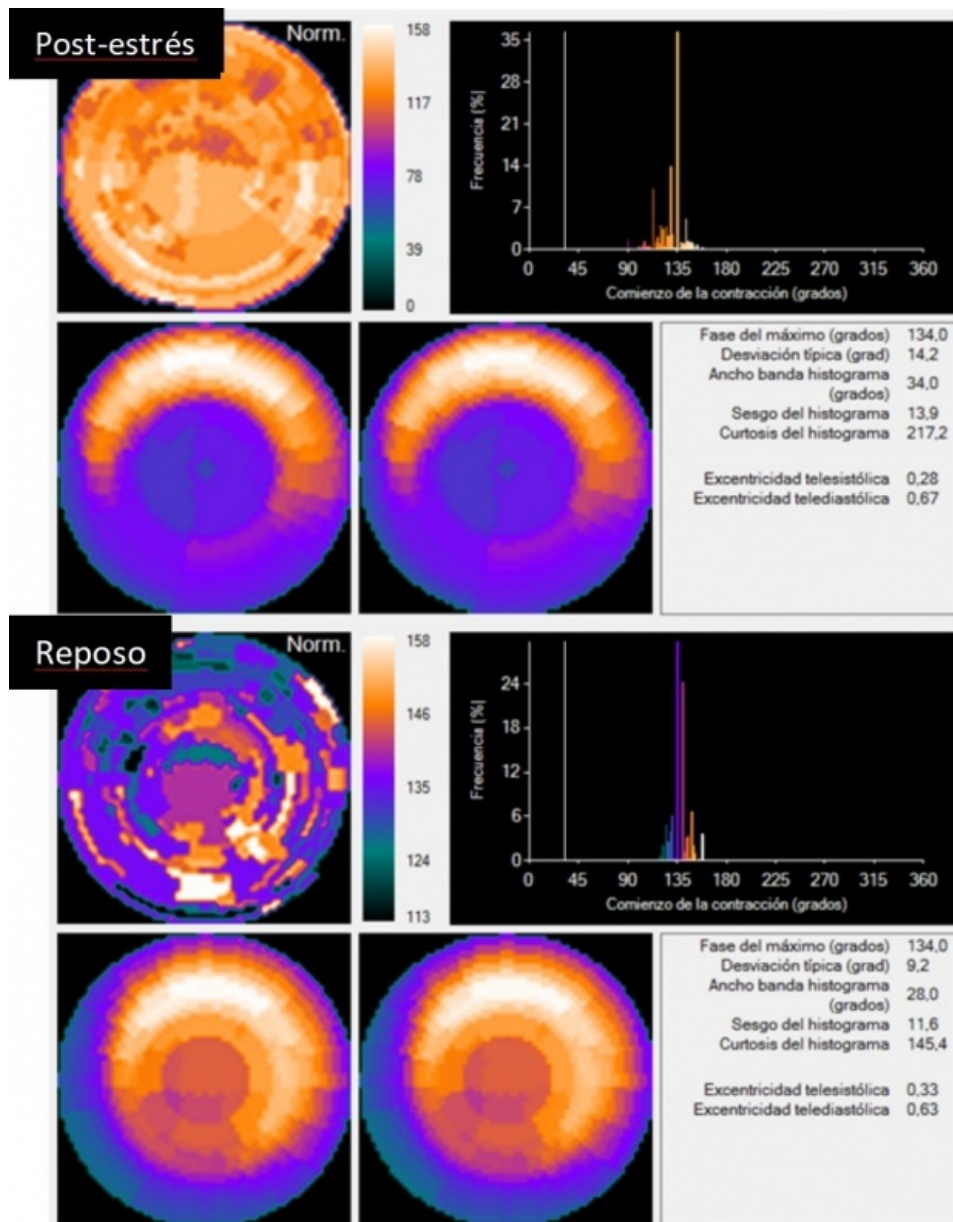


Figura 1 Hombre de 63 años remitido por dolor torácico atípico con un accidente cerebrovascular, hipertensión arterial y diabetes mellitus. El mapa polar de perfusión de estrés muestra perfusión reversible en la pared inferior de casi el 50% de extensión del VI, compatible con isquemia miocárdica. El histograma de fase estrecho y ordenado fue similar en post estrés y reposo.

Hubo buena correlación entre la FEVI post-estrés farmacológico y la sincronía de contracción miocárdica utilizando DS y BW. Lo mismo se observó con el VFD en el post-estrés, ya que la sincronía disminuyó progresivamente al aumentar la dilatación ventricular (fig. 2). En todos los casos, el puntaje SDS calculado por *Emory Cardiac Tool Box* se correlacionó con SD y BW en el post-estrés, obteniendo valores positivos con $p = 0,013$ y $p = 0,019$ respectivamente.

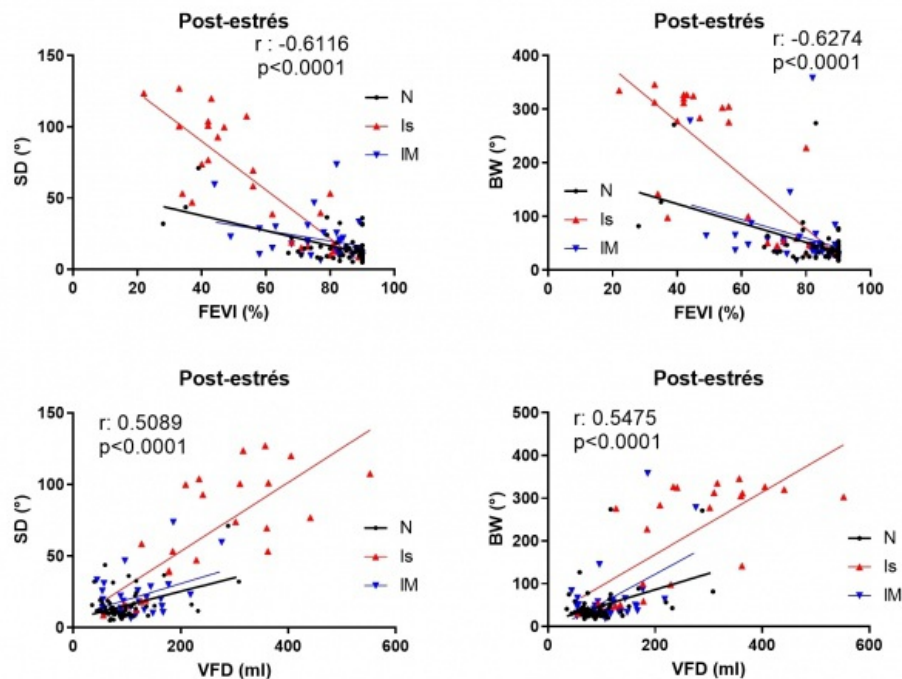


Figura 2 Correlación entre los parámetros funcionales en post-estrés y la sincronía ventricular izquierda en todos los pacientes estudiados (datos de correlación y significancia consignados) y separados por color según tipo de defecto de perfusión. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VFD: volumen diastólico final; SD: desviación estándar del histograma; BW: ancho de banda del histograma. N: perfusión normal; Is: defectos transitorios solamente; IM: defecto fijo.

Discusión

El presente trabajo evalúa los parámetros de sincronía del VI mediante análisis de fase de SPECT miocárdico gatillado en pacientes con y sin defectos reversibles bajo acción de estrés farmacológico. No hubo diferencias significativas en SD y BW de las adquisiciones post-estrés a los 45-60 min en los casos con defectos transitorios concordantes con la isquemia, en comparación con el reposo.

Hubo una buena correlación entre los parámetros funcionales (FEVI y VFD) y la sincronía sistólica del VI. Los valores de SD y BW fueron similares al comparar por edad; se ha reportado que el envejecimiento normal se asocia a un empeoramiento de la disincronía global del VI medida con parámetros ecocardiográficos (prolongación de los tiempos isovolumétricos y acortamiento de los tiempos de llenado y eyección)⁽¹⁵⁾.

En relación con el género, se observó una media inferior de BW en las mujeres post-estrés en el grupo total, con una dispersión similar; sin embargo, no hubo diferencias en ambas fases (estrés y reposo) tras separar los casos con perfusión normal y anormal. Esta observación contrasta con los hallazgos de Nakajima et al⁽¹⁶⁾, que obtuvieron una mayor variación en BW y DS en los hombres japoneses con perfusión normal, planteando como posible causa una diferencia en el número de cuentas en el miocardio según el tamaño del corazón.

Los defectos de perfusión observados en las imágenes de SPECT representan el flujo miocárdico relativo en el momento de la inyección de sestamibi. Por otro lado, el análisis de sincronía se obtuvo a partir de las imágenes gatilladas que reflejan la función en el momento de la adquisición. Este retraso entre la inyección del radiofármaco y la adquisición de la imagen fue de al menos 45 min, según el protocolo de nuestro centro, por lo que no es de extrañar que existieran defectos de perfusión reversibles (que representen isquemia) con parámetros funcionales normales. Los casos con isquemia severa pueden presentar fenómenos de aturdimiento o atontamiento, incluso en imágenes tardías; se ha descrito su persistencia hasta una hora o más después de su aparición, aunque probablemente no afecte la sincronía mecánica del VI⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. La presencia de este fenómeno post-estrés puede proporcionar información adicional sobre la isquemia, especialmente en la enfermedad equilibrada multivascular. Es sabido que es posible detectar mejor el aturdimiento post-esfuerzo mediante adquisición precoz respecto a adquisición tardía, la que puede conducir a una falta de detección de caída de FEVI concomitante⁽²⁰⁾.

Los parámetros de fase más útiles en la evaluación de sincronía intraventricular son SD y BW del histograma; además, otros programas permiten medir la entropía del VI. La técnica se ha propuesto incluso para la evaluación de la cicatriz miocárdica y para evaluar la reserva de sincronía^(4,21,22,23).

Los hallazgos obtenidos en nuestro estudio muestran que, en presencia de isquemia (defectos reversibles), no se observaron cambios en la sincronía del VI al adquirir las imágenes de estrés con el protocolo tardío; probablemente la alteración de sincronía pudieron haberse presentado antes, o en menor grado, en comparación con el ejercicio físico⁽²⁴⁾. Las anomalías de

motilidad parietal con DIP han sido objeto de controversia y, en nuestra experiencia (incluso analizadas simultáneamente usando técnica de primer paso), no fueron útiles para mejorar el diagnóstico de enfermedad coronaria⁽²⁵⁾. Sin embargo, una enfermedad extensa evaluada con DIP podría presentar aturdimiento isquémico significativo⁽²⁶⁾. En un trabajo reciente en el que se empleó gamma-cámara CZT y protocolo DIP usando TI²⁰¹ con una adquisición muy temprana post-estrés, la adición del análisis de fase no fue útil para el diagnóstico de enfermedad coronaria⁽²⁷⁾.

Apoyando nuestros hallazgos, se ha informado que en pacientes con enfermedad coronaria conocida estudiados con sestamibi mediante protocolos de ejercicio y vasodilatadores, la sincronía mecánica del VI (comparando DS y BW en reposo y estrés) fue similar en presencia de defectos de perfusión reversibles en comparación con pacientes con perfusión normal. Dicho de otro modo, la presencia de reversibilidad, incluso de gran tamaño no altera los valores de sincronía⁽²⁸⁾. Esta observación, de Aljaroudi et al. se atribuyó a la mayor proporción de estudios vasodilatadores, lo que conlleva generalmente una adquisición más tardía (45 a 60 min) para minimizar la actividad sub-diafragmática. Esos hallazgos concuerdan con los presentados en nuestra pequeña serie realizada con adquisición tardía con DIP. Respecto a la utilización de la actividad administrada del radio trazador, los mismos autores reportaron que este factor no posee influencia⁽²⁸⁾. Todavía hay poca información sobre la relación exacta entre la sincronía y las diferentes anomalías de la perfusión en SPECT con diversos trazadores y protocolos de adquisición. El uso de aminofilina para revertir los efectos adversos en los pacientes que desarrollaron síntomas podría explicar parcialmente la esperable falta de disincronía asociada a la isquemia en el post-estrés.

En cuanto al pronóstico, hay pocas publicaciones sobre el valor de los parámetros de sincronía en el seguimiento de pacientes con enfermedad coronaria. En un trabajo publicado por Zafrir et al.⁽²⁹⁾ con una gran muestra (787 pacientes) y seguimiento medio de $18,3 \pm 6,2$ meses, el análisis de la sincronía pudo predecir muerte cardíaca en casos con disfunción del VI, junto con la FEVI y los defectos de perfusión. Hess y cols.⁽³⁰⁾ describieron que, en pacientes con enfermedad coronaria significativa, la disincronía mecánica del VI con SPECT tuvo una mayor asociación con la mortalidad general y cardiovascular que la disincronía eléctrica medida a través de la duración del QRS. En el estudio de Bajaj et al.⁽³¹⁾, se sugiere que el valor pronóstico adicional de los parámetros de sincronía sólo es importante en presencia de anomalías de la perfusión.

Como principal limitación, debemos mencionar la falta de angiografía con contraste o no invasiva para certificar la presencia de enfermedad coronaria, especialmente en casos con defectos reversibles. Presentamos una serie retrospectiva con un número limitado de pacientes; probablemente, una muestra mayor podría otorgar más respaldo a nuestros hallazgos.

Conclusión

La presencia de defectos de perfusión reversibles en SPECT con sestamibi en un protocolo de 2 días con DIP y adquisición de tardía post-estrés, no se asocia a evidencia de disincronía mecánica. Por tanto, este protocolo (seleccionado con el fin de optimizar las imágenes de perfusión) no permite el uso del análisis de fase para detectar isquemia mediante la identificación de disincronía sistólica transitoria.

Referencias

01. Garcia EV, Faber TL, Cooke CD, Folks RD, Chen J, Santana C. The increasing role of quantification in clinical nuclear cardiology: the Emory approach. *J Nucl Cardiol* 2007; 14:420-32.
02. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *Circulation* 2009; 119:e561-87.
03. Massardo T, Alarcon L, Spuler J. Risk stratification of coronary artery disease using radionuclides. Current status of clinical practice. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2017; 36:377-87.
04. Van Krieking SD, Nishina H, Ohba M, Berman DS, Germano G. Automatic global and regional phase analysis from gated myocardial perfusion SPECT imaging: application to the characterization of ventricular contraction in patients with left bundle branch block. *J Nucl Med* 2008; 49:1790-7.
05. Chen J, Garcia EV, Bax JJ, Iskandrian AE, Borges-Neto S, Soman P. SPECT myocardial perfusion imaging for the assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony. *J Nucl Cardiol* 2011; 18:685-94.
06. Jimenez-Heffernan A, Butt S, Mesquita CT, Massardo T, Peix A, Kumar A, et al. Technical aspects of gated SPECT MPI assessment of left ventricular dyssynchrony used in the VISION-CRT study. *J Nucl Cardiol* 2020; 28(3):1165-71.

07. Nagueh SF. Mechanical dyssynchrony in congestive heart failure: diagnostic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:18-22.
08. Peix A, Karthikeyan G, Massardo T, Kalaivani M, Patel C, Pabon LM, et al. Value of intraventricular dyssynchrony assessment by gated-SPECT myocardial perfusion imaging in the management of heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy (VISION-CRT). *J Nucl Cardiol* 2021; 28:55-64.
09. Alexanderson-Rosas E, Espinola-Zavaleta N, Garcia EV, Peix A, Massardo T, Pabon LM, et al. Diastolic dyssynchrony assessment by gated myocardial perfusion-SPECT in subjects who underwent cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Cardiol* 2021; 28:1413-21.
10. Camilletti J, Erriest J, Espinola-Zavaleta N, Hernandez-Sandoval S, Redolatti M, Cartasegna L, et al. Left ventricular dyssynchrony and abnormalities in wall motion, assessed by gated-SPECT as ischemic auxiliary markers. *J Nucl Cardiol* 2020; 27:2261-68 (Erratum: *J Nucl Cardiol* 2020; 27:1380).
11. Massardo T. Auxiliary ischemic markers, the role of left ventricular dyssynchrony. *J Nucl Cardiol* 2020; 27:2269-72.
12. Peix A, Padron K, Cabrera LO, Pardo L, Sanchez J. Left ventricular mechanical dyssynchrony in patients with chest pain and normal epicardial coronary arteries. *J Nucl Cardiol* 2021; 28:1055-63.
13. Chen CC, Shen TY, Chang MC, Hung GU, Chen WC, Kao CH, et al. Stress-induced myocardial ischemia is associated with early post-stress left ventricular mechanical dyssynchrony as assessed by phase analysis of 201Tl gated SPECT myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39:1904-9.
14. Hung GU HW, Chen J. Dipyridamole-induced worsening of mechanical synchrony on TI-201 gated myocardial perfusion SPECT predicts severe and extensive coronary artery disease. *J Nucl Med* 2014; 55 (Supplement 1 238):1.
15. Vancheri F, Vancheri S, Henein MY. Effect of age on left ventricular global dyssynchrony in asymptomatic individuals: A population study. *Echocardiography* 2016; 33:977-83.
16. Nakajima K, Okuda K, Matsuo S, Kiso K, Kinuya S, Garcia EV. Comparison of phase dyssynchrony analysis using gated myocardial perfusion imaging with four software programs: Based on the Japanese Society of Nuclear Medicine working group normal database. *J Nucl Cardiol* 2017; 24:611-21.
17. Lee DS, Yeo JS, Chung JK, Lee MM, Lee MC. Transient prolonged stunning induced by dipyridamole and shown on 1- and 24-hour poststress 99mTc-MIBI gated SPECT. *J Nucl Med* 2000; 41:27-35.
18. Aljaroudi WA, Hage FG. Myocardial stunning by gated SPECT: An old tool reinvented in a stunning turn. *J Nucl Cardiol* 2019; 26:841-44.
19. Bestetti A, Cuko B, Decarli A, Galli A, Lombardi F. Additional value of systolic wall thickening in myocardial stunning evaluated by stress-rest gated perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2019; 26:833-40.
20. Mut F, Giubbini R, Vitola J, Lusa L, Sobic-Saranovic D, Peix A, et al. Detection of post-exercise stunning by early gated SPECT myocardial perfusion imaging: results from the IAEA multi-center study. *J Nucl Cardiol* 2014; 21:1168-76.
21. Germano G, Van Kriekinge SD. Measuring mechanical cardiac dyssynchrony in the 3-D era. *J Nucl Cardiol* 2017; 24:158-61.
22. Bois JP, Scott C, Chareonthaitawee P, Gibbons RJ, Rodriguez-Porcel M. Phase analysis single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging (MPI) detects dyssynchrony in myocardial scar and increases specificity of MPI. *EJNMMI Res* 2019; 9:11.
23. Legallois D, Marie PY, Franken PR, Djaballah W, Agostini D, Manrique A. Comparison of the dyssynchrony parameters recorded with gated SPECT in ischemic cardiomyopathy according to their repeatability at rest and to their ability to detect a synchrony reserve under dobutamine infusion. *J Nucl Cardiol* 2020; 27:2247-57.
24. Aljaroudi WA, Hage FG, Hermann D, Doppalapudi H, Venkataraman R, Heo J, et al. Relation of left-ventricular dyssynchrony by phase analysis of gated SPECT images and cardiovascular events in patients with implantable cardiac defibrillators. *J Nucl Cardiol* 2010; 17:398-404.
25. Massardo T, Gonzalez P, Humeres P, Chamorro H, Ayala F, Yovanovich J, et al. Simultaneous assessment of function and perfusion during dipyridamole-handgrip Tc-99m sestamibi imaging in chronic coronary artery disease. *Ann Nucl Med* 1999; 13:121-5.
26. Hung GU, Chen CP, Yang KT. Incremental value of ischemic stunning on the detection of severe and extensive coronary artery disease in dipyridamole TI-201 gated myocardial perfusion imaging. *Int J Cardiol*

2005; 105:108-10.

27. Lin WL, Wang SY, Shiau YC, Wu YW. The clinical usefulness of phase analysis in detecting coronary artery disease using dipyridamole thallium-201-gated myocardial perfusion imaging with a cadmium-zinc-telluride camera. *J Nucl Cardiol* 2020; 27:241-50.
28. Aljaroudi W, Koneru J, Heo J, Iskandrian AE. Impact of ischemia on left ventricular dyssynchrony by phase analysis of gated single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2011; 18:36-42.
29. Zafrir N, Nevzorov R, Bental T, Strasberg B, Gutstein A, Mats I, et al. Prognostic value of left ventricular dyssynchrony by myocardial perfusion-gated SPECT in patients with normal and abnormal left ventricular functions. *J Nucl Cardiol* 2014; 21:532-40.
30. Hess PL, Shaw LK, Fudim M, Iskandrian AE, Borges-Neto S. The prognostic value of mechanical left ventricular dyssynchrony defined by phase analysis from gated single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging among patients with coronary heart disease. *J Nucl Cardiol* 2017; 24:482-90.
31. Bajaj NS, Singh S, Farag A, El-Hajj S, Heo J, Iskandrian AE, et al. The prognostic value of non-perfusion variables obtained during vasodilator stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2016; 23:390-413.