

Vortrag anlässlich des Nuklearkardiologischen Symposiums
Nuklearmedizin 2000, März 2000, München, MTA-Fortbildung

Methodik der ergometrischen und pharmakologischen Belastung für die Myokardszintigraphie

R. Dörr ⁽¹⁾ und S. Silber ⁽²⁾

1. Dresdner Institut für Herz- und Kreislaufforschung, Forststr. 5,
01099 Dresden

2. Kardiologische Gemeinschaftspraxis, Tal 21, 80331 München

Die Myokardszintigraphie stellt einen komplementären Funktionstest zu den primär morphologisch orientierten bildgebenden Verfahren, wie der Koronarangiographie und den neueren nichtinvasiven Verfahren, wie z.B. der Elektronenstrahltomographie (EBCT), dem ultraschnellen Vierschicht-Spiral CT (UCT) oder der Kernspintomographie (NMR) dar. Die Myokardszintigraphie erlaubt eine nichtinvasive Beurteilung der myokardialen Mikrozirkulation, der myokardialen Perfusionsreserve unter Belastung und der Vitalität [10]. Prognostisch hat die Myokardszintigraphie einen höheren prädiktiven Stellenwert als die Koronarangiographie, da Mortalität und Morbidität in erster Linie mit dem funktionellen und weniger mit dem morphologischen Schweregrad einer koronaren Herzkrankheit korreliert sind [7, 8, 9, 10, 11, 15, 16, 19, 23, 25]. Die Stressechokardiographie ist im Literaturvergleich der Myokardszintigraphie allerdings hinsichtlich Sensitivität und Spezifität gleichzusetzen [18]. Die Stressechokardiographie scheint im Vergleich zur Myokardszintigraphie abhängiger vom Untersucher zu sein und bedarf hinsichtlich der eingeschränkten Reproduzierbarkeit eines intensiveren Trainings [21].

Indikationen für eine Myokardszintigraphie mit ergometrischer oder pharmakologischer Belastung

Zur myokardialen Vitalitätsdiagnostik sind Reinjektionsprotokolle oder Ruhe-Redistributionsprotokolle geeignet. Im Gegensatz zur alleinigen Vitalitätsdiagnostik im Rahmen einer Ruheszintigraphie erfordert die myokardiale Ischämiediagnostik jedoch in der Regel einen ergometrischen oder pharmakologischen Belastungstest [1, 2, 8, 9, 11, 16, 22, 24, 25].

Für die Belastungsmyokardszintigraphie ergeben sich folgende Indikationen:

- Vorfelddiagnostik bei "Verdacht auf koronare Herzerkrankung" (strengere Indikationsstellung für eine Koronarangiographie, [17, 20])
- Klärung der funktionellen Bedeutung von bereits bekannten Koronarstenosen vor Revaskularisation (PTCA, Bypass-Op), bzw. zur Lokalisation der "kritischsten Stenose" bei einer Mehrgefäßerkrankung
- Therapiekontrolle (nach PTCA, Bypass-Op oder konservativer Therapie)
- Risikostratifizierung (z.B. zur präoperativen Einschätzung des Narkose- und OP-Risikos in der Allgemeinchirurgie oder vor geplanten Eingriffen an peripheren Gefäßen).

Ergometrische Belastung

Als physiologische Belastungstest sind entweder die Fahrradergometrie oder die Laufbandergometrie am weitesten verbreitet [24]. Zur Vermeidung falsch negativer Belastungstests sollte eine evtl. antianginöse Medikation (Nitrate, Beta-Blocker, Kalziumantagonisten) möglichst 24 Stunden vor der Untersuchung abgesetzt werden, es sei denn, die Untersuchung soll ausnahmsweise gezielt der Überprüfung der Effektivität einer antianginösen / antiischämischen Medikation dienen. Werden diese Medikamente gleichzeitig als Antihypertensiva verabreicht (Betablocker oder Kalziumantagonisten) so ist besondere Vorsicht geboten.

Eine ausreichende diagnostische Sensitivität kann nur bei Erreichen der Ausbelastungsherzfrequenz (maximale Belastung) von 220 minus Lebensalter für Männer und 210 minus Lebensalter für Frauen erzielt werden. Liegt die erreichte Herzfrequenz unterhalb von 85% dieser Zielfrequenz (submaximale Belastung), handelt es sich um einen nicht diagnostischen Belastungstest, aus dem keine sicheren Rückschlüsse abgeleitet werden dürfen. Muß der ergometrische Belastungstest z.B. aus orthopädischen oder neurologischen Gründen, wegen einer pulmonalen Begleiterkrankung, wegen Trainingsmangels oder wegen fehlender Compliance des Patienten vor Erreichen der submaximalen Ausbelastungsfrequenz abgebrochen werden, so sollte auf die Applikation des Radioisotops verzichtet werden und statt dessen eine Wiederholungsuntersuchung mittels pharmakologischer Belastung angestrebt werden.

Folgende Kontraindikationen für eine Ergometrie müssen berücksichtigt werden [24]:

- Schwere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems mit erheblicher Beeinträchtigung der kardiopulmonalen Funktion (akuter Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris - vor allem mit Ruhebeschwerden, bekannte hochgradige Hauptstammstenose, symptomatische oder asymptomatische hochgradige Aortenstenose, manifeste Herzinsuffizienz, bekannte maligne Arrhythmien, maligner Hochdruck, schwere pulmonale Hypertonie, floride Endokarditis, akute Phlebothrombose der unteren Extremitäten bzw. akute Lungenembolie).
- Schwere Erkrankungen anderer Organsysteme (z. B. Pneumonie, Cholecystitis, floride Hepatitis, Nephritis)

Die Kontraindikationen richten sich nach der jeweiligen Fragestellung und den Möglichkeiten und Erfahrungen des Untersuchers, die bei Komplikationen Sofortmaßnahmen einleiten können.

Abbruchkriterien für eine ergometrische Belastung:

Symptome als Kriterien für einen Abbruch:

- Progrediente Angina pectoris, progrediente Belastungsdyspnoe, Schwindel

Befunde für einen Abbruch:

- Progrediente Erregungsrückbildungsstörungen (ST-Streckensenkung horizontal oder deszendierend über $0,2 \text{ mV} = 2 \text{ mm}$ 80 ms nach dem J-Punkt oder Entwicklung einer monophasischen ST-Streckenhebung)
- Progrediente ventrikuläre Arrhythmien (Couplets, Salven, Kammertachykardien, neu aufgetretenes Vorhofflimmern)
- Progrediente Erregungsleitungsstörungen (zunehmende QRS-Verbreiterung oder evtl. auch neu auftretender kompletter Linksschenkelblock, höhergradige AV-Blockierungen)
- Hämodynamik (Progredienter Blutdruckabfall unter Belastung um mehr als 10 mmHg , übermäßiger Blutdruckanstieg über 250 mmHg systolisch oder 120 mmHg diastolisch)

Notfallmaßnahmen:

Schwerwiegende Zwischenfälle sind bei der Ergometrie sehr selten: Lebensbedrohliche Komplikationen können mit einer Häufigkeit von ca. 1 : 8000 und Todesfälle mit einer Häufigkeit von 1 : 60000 bis 1 : 100000 auftreten [24]. Zur Vermeidung schwerwiegender Zwischenfälle ist die Kenntnis der Notfallmaßnahmen absolut erforderlich. Der untersuchende Arzt muß gemäß dem aktuellen Stand die lebensrettenden Sofortmaßnahmen beherrschen (ABC-Maßnahmen).

Die Notfallausrüstung bei der Ergometrie besteht aus Defibrillator, Guedel-Tubus, Safar-Tubus, Mundspatel, Beatmungsmaske, Beatmungsbeutel, Intubationsbesteck, Absauggerät und evtl. einer Sauerstoff-Flasche mit Reduzierventil.

Ein Defibrillator muß am Untersuchungsort der Ergometrie vorhanden sein.

Bei Auftreten von Kammerflimmern während oder nach Belastung ist die sofortige Defibrillation immer die erste und wichtigste Maßnahme.

Die Funktionstüchtigkeit des Defibrillators ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Mitarbeiter und Hilfskräfte sind über die Erstmaßnahmen bei Zwischenfällen regelmäßig zu unterrichten.

Pharmakologische Belastung

Obwohl die Ergometrie als physiologische Belastungsform immer bevorzugt werden sollte, ist nach größeren Statistiken bei 25% bis 30% aller Patienten eine aussagekräftige ergometrische Belastung nicht durchführbar [1, 12]. Gründe, die eine ergometrische Ausbelastung unmöglich machen können, sind: eine chronische Herzinsuffizienz, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, orthopädische Begleiterkrankungen (z.B. Coxarthrosen, Gonarthrosen, Arthrodesen oder ein Z. n. Oberschenkel-Amputation), neurologische Begleiterkrankungen (z.B. Hemiparesen oder -plegien nach Apoplexie, Muskeldystrophien), pulmonale Begleiterkrankungen (z.B. eine schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung), Trainingsmangel oder eine fehlende Compliance des Patienten. Sofern in diesen Fällen nicht als Alternative eine Handkurbelergometrie in Frage kommt, sollte immer ein pharmakologischer Belastungstest angestrebt werden. Diagnostische Sensitivität und Spezifität der pharmakologischen Belastungstests sind unabhängig vom verwendeten Radioisotop (Thallium-201 oder Technetium-99m-MIBI bzw. Technetium-99m-Tetrofosmin) vergleichbar mit der ergometrischen Belastung [1-4, 12, 16, 25].

Als Agenzien für einen pharmakologischen Belastungstest dienen zwei verschiedene Substanzklassen:

- Koronare Vasodilatoren: (z.B. Adenosin, Dipyridamol)
- Positiv inotrope Substanzen: (z.B. Dobutamin, Arbutamin)

Adenosin

Adenosin (Adonoscan®) ist in Deutschland seit dem 1.7.1997 für die pharmakologische Belastungsszintigraphie zugelassen. Der Vorteil von Adenosin, bei dem es sich um ein physiologisches körpereigenes Nukleotid handelt, beruht auf seiner extrem kurzen Wirkungsdauer und seiner dadurch bedingten sehr guten Steuerbarkeit. Bei einer Halbwertszeit von unter 10 Sekunden wird die maximale koronare Vasodilatation nach 2 bis 3 Minuten erreicht. Die kurze Halbwertszeit vermindert die Überwachungszeit des Patienten und reduziert die Dauer möglicher Nebenwirkungen auf wenige Sekunden [1, 3, 6, 12, 13, 14, 22, 23, 25].

Dosierung: Adenosin wird unverdünnt als Kurzinfusion in einer Dosierung von 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ min über 6 Minuten infundiert. Für die Infusion sollte ein separater venöser Zugang gelegt werden und nicht der gleiche Zugang, über den das Radioisotop appliziert wird, benutzt werden. Die Injektion des Radiopharmakons (z.B. Thallium-201 oder Technetium-99m-MIBI bzw. Technetium-99m-Tetrofosmin) erfolgt 3 Minuten nach Beginn der Adenosin-Infusion [1, 3, 6, 12, 13, 14, 22, 23, 25].

Patientenvorbereitung: Bis zu 12 Stunden vor der Adenosin-Infusion sollten die Patienten keine xanthinhaltigen Speisen und Getränke mehr zu sich nehmen. Dazu gehören z. B. Kaffee, Tee, Schokolade und Cola-Getränke. Die Anwendung xanthinhaltiger Medikamente (z.B. Theophyllin = Euphyllin®) sollte bis zu 24 Stunden vor der Adenosin-Gabe vermieden werden.

Kontraindikationen:

Adenosin ist absolut kontraindiziert bei

- AV-Block II. und III. Grades
- Sick-Sinus-Syndrom (ausgenommen Patienten mit Herzschrittmacher)
- QT-Verlängerung
- Schwerer Hypotension
- Instabiler Angina pectoris
- Dekompensierter Herzinsuffizienz
- Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit Bronchospasmus
- Gleichzeitige Therapie mit Dipyridamol

Nebenwirkungen: Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören plötzliche Gesichtsröte (44%), Brustschmerz (40%) und Dyspnoe (28%). Zu den wichtigsten kardialen Nebenwirkungen gehören AV-Block II. Grades (2,6%) und III. Grades (0,8%). Alle Nebenwirkungen sind wegen der extrem kurzen Halbwertszeit des Adenosins meist selbstlimitierend und erfordern in der Regel keine Intervention [1, 3, 6, 12, 13, 14, 22, 23, 25]. Nach Beendigung der Adenosin-Infusion ist keine weitere Patientenüberwachung erforderlich.

Nur in extrem seltenen Fällen wird eine Antagonisierung der Nebenwirkungen durch eine langsame i.v.-Injektion von 50 -125 mg Theophyllin oder Aminophyllin notwendig.

Dipyridamol

Im Gegensatz zu Adenosin besitzt Dipyridamol (Persantin®) in Deutschland keine offizielle Zulassung für die Belastungsszintigraphie. Bei Dipyridamol handelt es sich um einen indirekten Vasodilatator, der seine Wirkung über eine Hemmung der zellulären Wiederaufnahme von Adenosin entfaltet. Wegen der viel längeren und variablen Plasmahalbwertszeit von 88 - 136 Minuten ist die Steuerbarkeit von Dipyridamol im Vergleich zu Adenosin weitaus geringer. Da Nebenwirkungen länger anhalten können, ist eine mehrstündige Patientenüberwachung erforderlich. Für Patientenvorbereitung und Kontraindikationen gelten die gleichen Richtlinien wie für Adenosin [1, 2, 4, 12, 13, 22, 25].

Dosierung: Dipyridamol wird verdünnt in 20 ml oder 50 ml Kochsalzlösung in einer Dosierung von 0,56 mg/kg über 4 Minuten intravenös injiziert. Der Perfusions-Tracer (z.B. Thallium-201 oder Technetium-99m-MIBI bzw. Technetium-99m-Tetrofosmin) wird ca. 3 bis 4 Minuten nach Beendigung der Dipyridamol-Gabe appliziert [1, 2, 4, 12, 13, 22, 25].

Nebenwirkungen: Pauschal kann gesagt werden, daß für Dipyridamol mit dem Auftreten der gleichen Nebenwirkungen wie bei Adenosin gerechnet werden muß. Die Nebenwirkungen treten tendenziell seltener, jedoch länger anhaltend und schlechter kontrollierbar auf. Im Falle einer Antagonisierung mit Theophyllin oder Aminophyllin sind problematische späte Rebound-Effekte möglich, da die Plasmahalbwertszeiten von Theophyllin und Aminophyllin kürzer sind als die Halbwertszeit von Dipyridamol. Aus diesem Grunde sollte jeder Patient bis zum endgültigen Abklingen der Dipyridamol-Wirkung überwacht werden.

Positiv inotrope Substanzen

Für eine Minderheit von nicht ergometrierbaren Patienten mit einer absoluten Kontraindikation für Adenosin bzw. Dipyridamol (z.B. schwere exazerbierte chronisch obstruktive Lungenerkrankung) bleibt als alternativer pharmakologischer Belastungstest nur eine Stimulation mit positiv inotropen Agenzien (z.B. Dobutamin oder Arbutamin). Für beide Substanzen liegen umfangreiche Erfahrungen in Verbindung mit der Streßechokardiographie vor [5, 18]. Eine offizielle Zulassung für diese Indikation besitzt in Deutschland das Arbutamin, nicht jedoch Dobutamin. Da es sich bei beiden Substanzen um Katecholaminderivate handelt, muß mit der Induktion tachykarder ventrikulärer Arrhythmien bis hin zu Kammerflimmern gerechnet werden. Eine sorgfältige Arrhythmieüberwachung ist aus diesem Grunde obligatorisch.

Literatur

1. Beller GA: Clinical nuclear cardiology, W.B. Saunders Company 1995. Chapter 8: Pharmacologic stress imaging, SS. 248-292
2. Boucher CA, Brewster DC, Darling RC, Okada RD, Strauss HW, Pohost GM: Determination of cardiac risk by dipyridamole-thallium imaging before peripheral vascular surgery. N Engl J Med 312: 384-389, 1995
3. Bouvier F, Höjer J, Hulting J, Ruiz H, Samad B, Jensen-Urstad M: Myocardial perfusion scintigraphy (SPECT) during adenosine stress can be performed safely early on after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. Clinical Physiology 18: 97-101, 1998
4. Brown K A, Heller GV, Landin RS, Shaw LJ, Beller GA, Pasquale MJ, Haber SB: Early dipyridamole 99mTc-Sestamibi single photon emission computed tomographic imaging 2 to 4 days after acute myocardial infarction predicts in-hospital and postdischarge cardiac events, comparison with submaximal exercise imaging. Circulation 100: 2060-2066, 1999
5. Buck T, Leischik R, Schön F, Erbel R: Echokardiographie. In: Löllgen H., Winter U. J.,

- Erdmann E. (Hrsg.): Ergometrie, Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1995, SS. 142-164
6. Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS and the Investigators of the Multicenter Adenoscan Trial: Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: Results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 23: 384-389, 1994
 7. Chatziioannou SN, Moore WH, Ford PV, Fisher RE, Lee V-V, Alfaro-Franco C, Dhekne RD: Prognostic Value of Myocardial Perfusion Imaging in Patients With High Exercise Tolerance. *Circulation* 99: 867-872, 1999
 8. Dörr R: Nuklearkardiologische Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik. In: Bach R und Spitzer S (Hrsg.): Trends in der invasiven Kardiologie. AKA 1997, SS. 151-157
 9. Hör G, Krause BJ: Myokardszintigraphie: Protokollprinzipien und klinikadaptierter Einsatz. In: Hör G, Krause BJ, Tillmanns HH: Kardiologische Nuklearmedizin. ecomed verlagsgesellschaft AG & Co.KG 1997, SS. 89-116
 10. Iskander S, Iskandrian AE: Prognostic Utility of Myocardial Viability Assessment. *Am J Cardiol* 83:696-702, 1999
 11. Iskandrian AS, Verani MS: Nuclear Cardiac Imaging: Principles and applications. Edition 2, F. A. Davis Company 1996
 12. Iskandrian AS, Verani MS: Nuclear cardiac imaging: Principles and applications. Chapter 6: Pharmacologic stress testing and other alternative techniques in the diagnosis of coronary artery disease. Edition 2, F. A. Davis Company 1996, SS. 219-236
 13. Johnston DL, Daley J, Hodge DO, Hopfenspirger MR, Gibbons RJ: Hemodynamic responses and adverse effects associated with adenosine and dipyridamole pharmacologic stress testing: a comparison in 2,000 patients. *Mayo Clin Proc* 70: 331-336, 1995
 14. Korkmaz ME, Mahmariam JJ, Guidry GW, Verani MS: Safety of single-site adenosine thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 73: 200-204, 1994
 15. Pasquet A, Robert A, D'Hondt A-M, Dion R, Melin JA, Vanoverschelde J-L J. Prognostic Value of Myocardial Ischemia and Viability in Patients With Chronic Left Ventricular Ischemic Dysfunction. *Circulation* 100: 141-148, 1999
 16. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, O'Rourke RA, Parisi AF: ACC/AHA Task Force Report: Guidelines for clinical use of radionuclide imaging. *J Am Coll Cardiol* 25: 521-547, 1995
 17. Shaw LJ, Hachamovitch, Berman DS, Marwick TH, Lauer MS, Heller GV, Iskandrian AE, Kesler KL, Travin MI, Lewin HC, Hendel RC, Borges-Neto S, Miller DD: The Economic Consequences of Available Diagnostic and Prognostic Strategies for the Evaluation of Stable Angina Patients: An Observational Assessment of the Value of Precatheterization Ischemia. *J Am Coll Cardiol* 33: 661-669, 1999

18. Silber S: Streßchokardiographie versus Myokardszintigraphie: Vergleichende Wertigkeit bei koronarer Herzerkrankung. *Herz*, 21: 136-141, 1996
19. Soman P, Parsons A, Lahiri N, Lahiri A. The prognostic value of a normal Tc-99m sestamibi SPECT study in suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 6: 252-256, 1999
20. Underwood SR, Godman B, Salyanit S, Ogle JR, Ell PJ: Economics of Myocardial Perfusion Imaging in Europe - The EMPIRE study. *Eur Heart J* 20: 157-166, 1999
21. Varga A, Picano E, Dodi C, Barbieri A, Pratali L, Gaddi O: Madness and method in stress echo reading. *Eur Heart J* 20: 1271-1275, 1999
22. Verani MS, Mahmarian JJ, Hixson JB, Boyce TM, Staudacher RA: Diagnosis of coronary artery disease by controlled coronary vasodilation with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise. *Circulation* 82: 80-87, 1990
23. Wackers FJT, Zaret BL: Risk stratification soon after acute infarction. *Circulation* 100: 2040-2042, 1999
24. Winter UJ, Löllgen H: Kapitel 2.2: Meßgrößen in der Ergometrie. In: Löllgen H, Winter UJ, Erdmann E (Hrsg.): *Ergometrie, Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1995, SS. 82-87
25. Zaret BL, Beller GA: *Nuclear Cardiology: State of the art and future directions*. 2nd edition, Mosby 1999