

Regional cerebral perfusjon før og etter paratyreoidektomi

Sammendrag

Bakgrunn. Enfotonstomografi (SPECT) anvendes for å vurdere regional cerebral perfusjon ved diverse nevropsykiatriske tilstander. Det har vært påvist redusert regional cerebral perfusjon hos pasienter med depresjon og kronisk tretthetssyndrom, tilstander med symptomer som også er vanlige hos pasienter med primær hyperparatyroidisme.

Materiale og metode. Prospektiv studie av regional cerebral perfusjon hos 16 kvinner med median alder 72 år (spredning 50–82) ble utført ved hjelp av enfotonstomografi. Målingene ble foretatt før samt to, fire og 12 måneder etter paratyreoidektomi. Montgomery og Åsbergs depresjonsskåre (MADRS) ble anvendt som en parallell klinisk test.

Resultater. Redusert (patologisk) regional cerebral perfusjon ble funnet hos 14 pasienter før operasjonen, hvorav 13 med enkelt- og én med dobbeltadenom. Etter kirurgi ble den regionale perfusjon normalisert hos 13, men ytterligere redusert hos én pasient. Hos to pasienter med preoperativ normal regional perfusjon, hvorav begge asymptomatiske og med diffus hyperplasi, fant vi en svak reduksjon i den regionale perfusjon. Hos sju av åtte pasienter med patologisk redusert MADRS-skåre preoperativt, ble verdiene normalisert etter operasjonen.

Fortolkning. Påvisningen av redusert regional cerebral perfusjon hos pasienter med primær hyperparatyroidisme ledsaget av en signifikant bedring etter operativ behandling vil kunne påvirke indikasjonen for kirurgi hos denne pasientgruppen.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Basert på et materiale publisert i *British Journal of Surgery* (1)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Odd Mjåland*
odd.mjaland@c21.net
Eldar Normann
Kirurgisk avdeling

Erling Halvorsen
Svein Rynning
Nukleærmedisinsk avdeling
Sykehuset i Vestfold HF
3116 Tønsberg

Thore Egeland
Seksjon for biostatistikk
Rikshospitalet

* Nåværende adresse:
Gastrokirurgisk avdeling
Sørlandet Sykehus Kristiansand
4615 Kristiansand

Primær hyperparatyroidisme er en vanlig forekommende sykdom. Den er hyppigere hos kvinner og øker med alderen. Blant 5 000 kvinner i alderen 55–75 år undersøkt i forbindelse med mammografi fant Lundgren og medarbeidere (2) en forekomst på 2,1%. Inntil nylig har bare en liten del av disse pasientene blitt operert. Ved Sentralsykehuset i Vestfold, som har et befolkningsgrunnlag i overkant av 200 000, er det utført 6–7 operasjoner per år i tidsrommet 1983–98 (3). De senere år har imidlertid antallet operasjoner i Norge økt (SINTEF Helse, egne data), sannsynligvis som følge av økt oppmerksomhet omkring sykdommen.

Nevromuskulære og nevropsykiatriske symptomer er vanlige hos pasienter med primær hyperparatyroidisme, og kan likne dem man finner hos pasienter med kronisk tretthetssyndrom og endogene depresjoner. Ved slike tilstander, og også ved Alzheimers sykdom og parkinsonisme, har scintigrafisk hjerneundersøkelse med enfotonstomografi kunnet påvise nedsatt regional cerebral perfusjon (4, 5). Undersøkelsen har gitt verdifull informasjon om både diagnose og behandling av disse pasientene. Hensikten med dette arbeidet var å undersøke om regional cerebral perfusjon hos pasienter med primær hyperparatyroidisme er nedsatt i forhold til en frisk kontrollgruppe, og videre hvorvidt operativ behandling fører til en endring av den regionale cerebrale perfusjon.

Pasienter og metoder

Studien var godkjent av regional etisk komité. Alle pasientene gav skriftlig tillatelse til deltakelse.

16 kvinner med primær hyperparatyroidisme ble fortløpende inkludert. Median alder var 72 år (spredning 50–82). Hyperkalsemi var påvist tilfeldig omkring ett år tidligere. Senere ble det ved minst tre serumkalsiummålinger funnet verdier over referanseverdi (2,10–2,52 mmol/l) samt forhøyet parathormon i minst én prøve. Gjennomsnittsverdier (standardavvik) av serumkalsium og parathormon var henholdsvis 2,80 (0,10) mmol og 14,2 (4,5) pmol/l (referanseverdi 1,6–6,9 pmol/l). På bakgrunn av et standardisert intervju ble 14 av 16 pasienter funnet symptomatiske. Ti pasienter hadde muskel- og skjelettsmerter, seks hadde nokturni, fem polydipsi/polyuri. Ikke hos noen pasienter var det mistanke om organisk vaskulær hjernesykdom eller redusert intellektuell kapasitet. Ingen brukte medikamenter. På bakgrunn av funn ved preoperativ paratyreoideascintigrafi ble det ved operasjonen gjort ensidig halseksplorasjon hos 12 og tosidig hos fire pasienter.

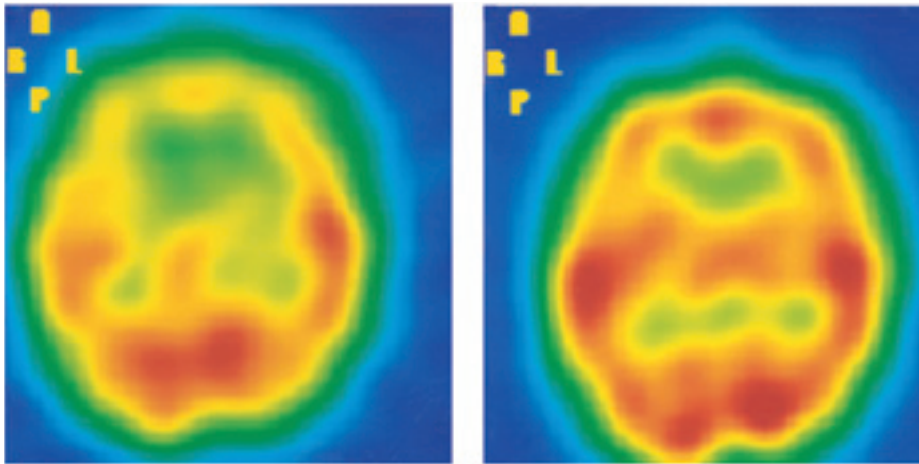
Måling av regional cerebral perfusjon ble gjort med scintigrafisk enfotonstomografi innenfor de siste fire ukene før paratyreoidektomi. Ved innleggelse ble pasientene evaluert med MADRS-skåre (6) samt med et standardisert skjema der tilstedeværelse av muskel- og skjelettsymptomer, polydipsi, polyuri og nokturni ble vektlagt. To, fire og 12 måneder etter operasjonen ble undersøkelsene gjentatt.

Enfotonstomografi

Måling av regional cerebral perfusjon ble utført med en metode utarbeidet av Waldemar og medarbeidere og som vi tidligere har beskrevet (1, 6). Som bærersubstans ble hexamethylpropylenamin-oxime (HMPAO) brukt merket med technetium-99m. Ved hjelp

Hovedbudskap

- Primær hyperparatyroidisme er en vanlig tilstand, hyppigere hos kvinner og øker med alderen
- Kirurgisk behandling er sikkert og effektivt
- Forbedret regional cerebral perfusjon ble observert etter operativ behandling
- Økt regional cerebral perfusjon kan muligens forklare noe av pasientenes kliniske forbedring etter operasjonen



Figur 2 Regional cerebral perfusjon illustrert ved enfotonstomografibilder hos en pasient før og etter operasjon for primær hyperparatyroidisme. Endring fra gult til rødt indikerer bedring i regional cerebral perfusjon

av et enhodet roterende gammakamera ble aktiviteten registrert fra alle fire regioner (frontal, temporal, parietal og oksipital) i begge hjernehalvdeler. Data ble prosessert fra tre parallelle orbitomeatale skiver, hver 12 mm tykke, med registrering fra alle tre skiver separat. Gjennomsnittlig radioaktivitet per volumenhet (piksel) i hvert område ble deretter beregnet.

I tillegg ble ratioer for hver individuelle «region of interest» (ROI) beregnet i forhold til gjennomsnittlig aktivitet i cerebellum. Ratioene ble deretter sammenliknet med referanseverdier utregnet for hver av de åtte regionene hos 12 friske frivillige personer (ti kvinner) med median alder 55 år (spredning 40–82).

Et avvik på mer enn 2 fra referanseverdiene ble betegnet som patologisk. En økt eller redusert sum av ratioer for alle åtte regioner og i alle tre skiver på mindre enn 1, 1–3 eller større enn 3 ble oppfattet som liten, moderat eller betydelig.

Montgomery og Åsbergs depresjonsskåre

Testen (7), som er mye brukt i Skandinavia, inneholder ti graderte utsagn fra 1–5 og relaterer seg til nedsatt sinnstemning, indre spenning, redusert søvn, redusert appetitt, konsentrasjonsvansker, tretthet, manglende evne til å vise følelser og pessimistiske eller suicidale tanker.

Statistisk analyse

Endringer i regional cerebral perfusjon ble undersøkt med en varianskomponentmodell, med lokalisasjon og tid som uavhengige faktorer og subjekt som tilfeldig komponent. Spearman's korrelasjonskoeffisient ble brukt for å undersøke sammenhengen mellom preoperative verdier av serum-kalsium, parathormon, MADRS-skåre og endringer i blodstrøm målt to, fire og 12 måneder etter operasjonen. Alle analyser er gjort ved hjelp av statistikkprogrammet SPSS for Windows (versjon 11.0).

Resultater

Ved operasjonen ble solitært adenom (median vekt 614 mg) fjernet hos 13 av 16 pasienter, dobbeltadenom (vekt 550 mg og 880 mg) hos én. To pasienter med diffus hyperplasi fikk utført subtotal paratyreoidektomi (vekt henholdsvis 220 mg og 469 mg). Postoperativ normokalsemi ble oppnådd hos 14 pasienter mens parathormon ble normalt hos alle 16. Begge pasientene med diffus hyperplasi utviklet postoperativ hypokalsemi, én forbigående og én permanent. Gjennomsnittlig postoperativ serum-kalsium var 2,28 mmol/l. Hos én pasient oppstod postoperativ vertigo og synsforstyrrelser uten at det kunne påvises organisk årsak.

Patologisk redusert regional cerebral perfusjon ble funnet hos alle 14 pasienter med adenom, og ble etter operasjonen normalisert hos 13 (tab 1). Hos de to pasientene med diffus hyperplasi (begge asymptotiske) fant vi normal regional perfusjon. Begge hadde en lett reduksjon i regional cerebral perfusjon ved 12 måneders kontroll (tab 1). Hos én av disse to forble regional cerebral perfusjonsratio innenfor normale verdier mens den ble patologisk hos den andre. Den gjennomsnittlige (SD) regionale cerebrale perfusjonsratio i hele materialet var preoperativt 0,87 (0,11) og økte til henholdsvis 0,91 (0,11), 0,95 (0,10) og 0,94 (0,11) ved to, fire og 12 måneders kontroller (e-fig 1, e-tab 2).

Basert på en varianskomponentanalyse fant vi en signifikant tidseffekt ($p = 0,001$). Økningen var 4 % ved tomåneders postoperativ kontroll, fulgt av en ytterligere økning på 4 % målt fire måneder etter paratyreoidektomi. Fra fire til 12 måneder postoperativt fant man en 1 % reduksjon i regional cerebral perfusjon. Netto postoperativ økning var følgelig nesten 7%. Forandringer i regional cerebral perfusjonsratio ble observert i nesten alle regioner, hos alle pasienter og var jevnt fordelt i alle av de åtte undersøkte

Tabell 1 Kliniske data og regional cerebral perfusjon hos 16 pasienter med primær hyperparatyroidisme før og etter operasjon. En økt eller redusert sum av ratioer for alle åtte regioner og i alle tre skiver på mindre enn 1, 1–3 eller større enn 3 ble oppfattet som liten (+ henholdsvis –), moderat (++) henholdsvis (–) eller betydelig (+++ henholdsvis ----)

	Preoperativ regional cerebral perfusjon	Preoperativ MADRS-skåre	0–2 måneder	0–4 måneder	0–12 måneder	Postoperativ regional cerebral perfusjon	Postoperativ MADRS-skåre	Klinisk bedring
1	redusert	20	+++	+++	+++	normal	6	ja
2	redusert	14	++	++	+++	normal	5	ja
3	redusert	20	+	++	ikke møtt	normal	7	ja
4	normal	5	–	++	–	normal	4	nei
5	redusert	2	+	+++	+++	normal	3	ja
6	redusert	7	++	++	++	normal	3	ja
7	redusert	12	+++	+++	ikke møtt	normal	5	ja
8	redusert	3	++	++	+++	normal	2	ja
9	redusert	2	++	++	++	normal	2	ja
10	normal	1	–	–	–	redusert	3	nei
11	redusert	15	+	++	+	normal	13	ja
12	redusert	11	uendret	++	–	redusert	0	ja
13	redusert	21	++	+	+++	normal	7	ja
14	redusert	0	++	+	++	normal	2	ja
15	redusert	9	–	+	+	normal	5	ja
16	redusert	10	teknisk svikt	++	++	normal	5	ja

regioner. Typiske enfotonstomografibilder er vist i figur 2.

Preoperativ MADRS-skåre viste gjennomsnittsverdi på 10. Åtte pasienter hadde skåre over 10, som indikerer en depressiv sinnstilstand. Sju av disse åtte fikk normale verdier etter operasjonen, postoperativ gjennomsnittsverdi for hele gruppen var 5. Endringer i regional cerebral perfusjon ved to, fire og 12 måneders kontroll korrelerte ikke med pre- eller postoperative verdier av serum-kalsium, serum parathormon eller MADRS-verdier.

Åtte av ti pasienter oppnådde en bedring av muskel- og skjelettsmerter. Nokturi (seks pasienter), polydipsi (fem) og polyuri (fem) ble normalisert hos alle pasientene.

Diskusjon

I denne studien som omfattet 16 pasienter med primær hyperparatyroidisme henvist til kirurgisk behandling hadde 14 en patologisk redusert regional cerebral perfusjon. Etter vellykket kirurgisk behandling ble perfusjonen normalisert hos 13 av 14.

Materialet bestod i hovedsak av symptomatiske middelaldrende/eldre kvinner med relativt kort sykehistorie og solitært ($n = 13$) eller dobbelt adenom ($n = 1$). Følgelig må våre konklusjoner om bedret regional cerebral perfusjon begrenses til denne gruppen.

Sykehusets eget normalmateriale (55 år) er noe yngre enn vårt pasientmateriale (72 år). Larsson (8) har imidlertid vist at den årlige aldersmessige reduksjon av regional cerebral blodstrøm ligger på 0,10% mellom 40 og 75 år, og vil derfor ikke gi store utslag med tanke på definisjonen av preoperative patologiske verdier. Etter 12 måneder oppnådde pasientgruppen om lag 7% forbedring, hvilket er betydelig. Det er denne signifikante økningen over tid som er studiens hovedfunn, men vi kan per i dag ikke si om den vil vedvare eller ikke.

En konstringerende effekt på arterier som følge av hyperkalsemi er velkjent, men også parathormon har en vasoaktiv effekt (9). Videre har Nilsson (10) funnet endotelial dysfunksjon ved primær hyperparatyreo-

idisme og normalisering av denne etter behandling. Intracerebral vasodilatasjon som følge av normalisert serum-kalsium og/eller serum parathormon er etter vår mening den mest sannsynlige forklaring på den forbedrede cerebrale perfusjon etter operasjonen. Kosch og medarbeidere (11) kunne ikke påvise endringer i strukturelle eller viskoelastiske egenskaper i større arterier etter paratyreoidektomi. I en studie av 44 pasienter med primær hyperparatyroidisme (12) og tidlige tegn på svikt i venstre ventrikkels pumpefunksjon, fant man ingen forandring ett år etter operasjon.

Alle våre pasienter ble evaluert med MADRS parallelt med målinger av regional cerebral blodstrøm, laboratoriestatus samt klinisk vurdering. Bare hos åtte av 16 pasienter indikerte testen en depressiv tilstand preoperativt. Det var videre kun samsvar mellom seks av disse åtte pasientene i forhold til endringer i regional cerebral perfusjon. Endringer i regional cerebral perfusjon kan muligens påvises på et tidligere tidspunkt enn det en MADRS-evaluering vil kunne fange opp. Vi kjenner ikke til bruk av MADRS i forbindelse med evaluering av pasienter med primær hyperparatyroidisme, men en «comprehensive psychopathological rating scale» som ble brukt av Joborn og medarbeidere (13) syntes i større grad både å fange opp psykiatriske symptomer preoperativt samt å dokumentere en endring av disse etter paratyreoidektomi.

Så langt vi vet, påviser alle studier en gunstig symptomatisk og metabolsk effekt etter kirurgisk behandling for primær hyperparatyroidisme (14). Bedret regional cerebral perfusjon og cerebral metabolisme (15) som følge av vellykket behandling av primær hyperparatyroidisme kan muligens bidra til å forklare noe av denne effekten. Studier med bredere pasientsammensetning og mer ensartede kontroller vil kunne avklare dette.

e-fig 1 og e-tab 2 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

- Mjåland O, Normann E, Halvorsen E et al. Regional cerebral blood flow in patients with primary hyperparathyroidism before and after successful parathyroidectomy. *Br J Surg* 2003; 90: 732–7.
- Lundgren E, Rastad J, Thurffjell E et al. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997; 121: 287–94.
- Mjåland O, Flikke A, Normann E. Primær hyperparatyroidisme. Et 16 års materiale fra et sentral-sykehus. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2386–9.
- Ogura M, Morinobu S, Kawakatsu S et al. Changes in regional brain activity in major depression after successful treatment with antidepressant drugs. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98: 54–9.
- Ichise M, Salit IE, Abbey SE et al. Assessment of regional cerebral perfusion by 99Tcm-HMPAO SPECT in chronic fatigue syndrome. *Nucl Med Commun* 1992; 13: 767–72.
- Montgomery S, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382–9.
- Waldemar G, Bruhn P, Kristensen M et al. Heterogeneity of neocortical cerebral blood flow deficits in dementia of the Alzheimer type: a 99mTc-d,1-HMPAO SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 285–95.
- Larsson A, Skoog I, Aevarsson O et al. Regional cerebral blood flow in normal individuals aged 40, 75 and 88 years studied by 99Tc(m)-d,1-HMPAO SPET. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 741–6.
- Hultner HN, Melby JC, Peterson JC et al. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens* 1986; 2: 360–70.
- Nilsson IL, Aberg J, Rastad J et al. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy. *Surgery* 1999; 126: 1049–55.
- Kosch M, Hausberg M, Barenbrock M et al. Arterial distensibility and pulse wave velocity in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Clin Nephrol* 2001; 55: 303–8.
- Dalberg K, Brodin L-Å, Juhlin-Dannfelt A et al. Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. *Eur J Surg* 1996; 162: 171–6.
- Joborn C, Hetta J, Johansson H et al. Psychiatric morbidity in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1988; 12: 476–81.
- Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism in octogenarians and nonagenarians: a plea for early surgical referral. *Arch Surg* 2003; 138: 867–71.
- Raichle ME, Grubb RL Jr., Gado MH et al. Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism in vivo studies in man. *Arch Neurol* 1976; 33: 523–6.