

Chirurgie und intraoperative Bildgebung des Hyperparathyreoidismus

K. Nowak

Klinik für Allgemein-, Gefäß-, und Thoraxchirurgie, RoMed Klinikum Rosenheim

Schlüsselwörter

Hyperparathyreoidismus – intraoperative imaging – Indocyaningrün – Fluoreszenz – Chirurgie

Key words

hyperparathyroidism – intraoperative imaging – indocyanine green – fluorescence – surgery

Chirurgie und intraoperative Bildgebung des Hyperparathyreoidismus

Die chirurgische Behandlung der Hyperparathyreoidismusformen hat in den letzten Jahren keinesfalls an Stellenwert verloren. Um optimale chirurgische Ergebnisse zu erzielen, sind die Indikationsstellung gemeinsam mit dem Endokrinologen, die Wahl des geeigneten Resektionsverfahrens und der spezialisierte Chirurg von entscheidender Bedeutung. Hilfreich beim Auffinden und der Beurteilung der Nebenschilddrüsenvitalität kann das Verfahren der intraoperativen Fluoreszenzbildgebung mit Indocyaningrün sein.

Surgery and intraoperative imaging in hyperparathyroidism

Over the past years surgical therapy in all three forms of hyperparathyroidism did not lose its clinical importance. To achieve optimal surgical outcome it is essential to find appropriate indications together with the endocrinologist, to choose a suitable resection method and to have a specialized surgeon performing the operation. Additionally helpful in detecting and evaluating vitality of the parathyroid is the intraoperative use of indocyanine green fluorescence.

Einleitung

Die Chirurgie des Hyperparathyreoidismus (HPT) ist ein intellektuell und chirurgisch herausforderndes Feld der Chirurgie. In den letzten Jahren wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten zur chirurgischen Therapie des HPT publiziert. Hinzu kommt eine Weiterentwicklung der intraoperativen Bildgebungsverfahren in Form der Fluoreszenzbildgebung mit Indocyaningrün.

Die folgenden Seiten versuchen die aktuellen Trends und neuen Möglichkeiten der

intraoperativen Bildgebung darzustellen und so dem Leser eine Vorstellung eines standardisierten Vorgehens aus chirurgischer Sicht zu eröffnen.

Allgemeine Prinzipien

Alle Patienten benötigen **präoperativ**, neben der chirurgischen und anästhesiologischen Vorstellung einen HNO-ärztlichen Stimmrückenbefund.

Die **Lokalisationsdiagnostik** erfolgt zunächst mittels Sonografie der Halsweichteile durch einen in der Nebenschilddrüsen- und Schilddrüsenultraschall hinreichend erfahrenen Untersucher. Die eindeutige Sonografie kann als Lokalisationsdiagnostik für den primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) ausreichend sein [1].

Eine Technecium-Sestamibi-Szintigrafie sollte beim sekundären/tertiären HPT und bei unklarer Lokalisationsdiagnostik des primären HPT durchgeführt werden. Falls sich diese als negativ erweist, so sollte weitere Bildgebung im step-up-Verfahren durch CT/MRT und PET (11CMET/18F-FCH) erfolgen. Schlussendlich kann ein superselektiver Halsvenenkatheter auch wichtige Hinweise zur Lokalisation ergeben [2, 3]. Selbst wenn alle Verfahren negativ bleiben, so sollte bei klarer medizinischer Indikation die chirurgische Exploration erfolgen [4].

Ein **intraoperatives Monitoring des Nervus Laryngeus Recurrens** kann bei Primäreingriffen für unübte Operateure eine zusätzliche Sicherheit bedeuten, ist aber nicht grundsätzlich empfohlen. Bei unklarer Lokalisation und bei Rezidiveingriffen ist das intraoperative Neuromonitoring zu verwenden [5, 6].

Die eindeutige Sonografie der Nebenschilddrüse kann als Lokalisationsdiagnostik für den primären Hyperparathyreoidismus ausreichend sein

Postoperativ sollte ein sogenanntes „hungry bone syndrome“ durch peri- oder unmittelbar postoperative Substitution von Calcium und aktiviertem Vitamin D intravenös erfolgen, um Hypocalcämien zu minimieren. Patienten mit einem sekundären HPT sollten aufgrund des bestehenden Hypoparathyreoidismusrisikos mit Tetanieneigung unmittelbar postoperativ über 24 Stunden engmaschig überwacht werden, vorzugsweise auf einer intermediate care Einheit.

Operationsindikation und Operationsstrategie

Primärer HPT

Hier sollten alle symptomatischen Patienten einer operativen Therapie zugeführt werden. Hinzu kommen alle asymptomatischen Patienten mit einem Calcium $> 10\%$ des oberen Grenzwertes, einer chronischen Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/mn), einem Steinleiden oder einer Calciurese > 10 mmol/die, wenn Osteoporose und Alter > 50 Jahre. Die minimalinvasive Parathyreoidektomie/lokalisierendes Vorgehen konventionell oder videoassistent ermöglicht eine Extirpation in toto in $> 90\%$. Bei einer multiglandulären Erkrankung oder einer primären Hyperplasie sowie einer unerwartet multiglandulären Erkrankung ist die bilaterale Exploration empfohlen mit einer Resektion von 3 1/2 Nebenschilddrüsenkörperchen mit/ohne Autotransplantation [1, 7]. Die intraoperative Parathormonbestimmung und Schnellschnittuntersuchung ist obligat.

Sekundärer HPT

Der sekundäre HPT kann oftmals erfolgreich durch den Einsatz von Calcimimetika behandelt werden. Dennoch bietet die Chirurgie bei selektierten Patienten eine effiziente Kontrolle des HPT bei 90% der Patienten. Die Erfolge hängen von der zeitlichen Indikationsstellung, dem geeigneten Resektionsverfahren und der Expertise des Chirurgen ab. Der Consensus Report der European Society of Endocrine Surgeons wies weiterhin im Jahr 2015 auf eine in diesem Feld begrenzte Datenlage mit meist retrospektiven

kleinen bis mittelgroßen Kohorten-Studien hin [8].

Die *Indikation zur Parathyreoidektomie* sollte bei *symptomatischen Patienten* mit schwerer Hypercalcämie, progressiver renaler Osteopathie, refraktärem Pruritus, progressiven extraskeletalen Kalzifikationen oder unerklärter Myopathie erfolgen (Update 2017) [9, 10]. Bei *asymptomatische Patienten* stellt sich die Indikation zur Chirurgie wenn ein Alter < 65 Jahre und geringe Komorbiditäten vorliegen oder ein PTH > 1.000 ng/l unter maximal konservativer Therapie besteht. Bei Patienten vor Nierentransplantation kann nach Rücksprache mit dem Transplantationszentrum bereits ab einem PTH > 800 ng/l die operative Therapie erfolgen (Update 2017) [11, 12].

Der ungeklärten Problematik des für den sekundären HPT geeigneten Resektionsverfahrens widmeten sich jüngst zwei systematische Übersichtsarbeiten mit Metaanalyse [13, 14] und eine große amerikanische Registerstudie [15]. Hierbei wurden die drei Verfahren totale Parathyreoidektomie mit oder ohne Autotransplantation und die subtotale Parathyreoidektomie untereinander verglichen. Zusammenfassend lässt sich hier eine Überlegenheit der subtotalen Parathyreoidektomie hinsichtlich des Auftretens eines hungry bone syndroms, eines Hypoparathyreoidismus und der Hospitalisationszeit feststellen. Das Verfahren ist allerdings hinsichtlich Reoperationsrate aufgrund von Rekurrenz oder Persistenz geringfügig den beiden anderen Verfahren unterlegen.

Das intraoperative PTH-Monitoring und eine Schnellschnittuntersuchung sind streng empfohlen. Die Cryopreservation erscheint nur selten notwendig und wird in den Zentren uneinheitlich gehandhabt [16].

Tertiärer HPT

Jüngst wurden zwei systematische Reviews zur Parathyreoidektomie beim tertiären HPT veröffentlicht [17, 18]. Die Reviews sind sich hier beide uneinig zum Stellenwert von Cinalcacet beim tertiären HPT. Dulfer und Mitarbeiter beschreiben höhere Heilungsraten und verbesserte Knochendichte nach chirurgischer Therapie [17]. Es konnte kein definitiver Effekt der Parathyreoidektomie auf das Transplantatüberleben nach-

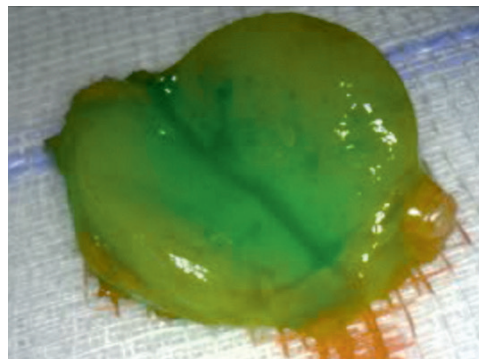
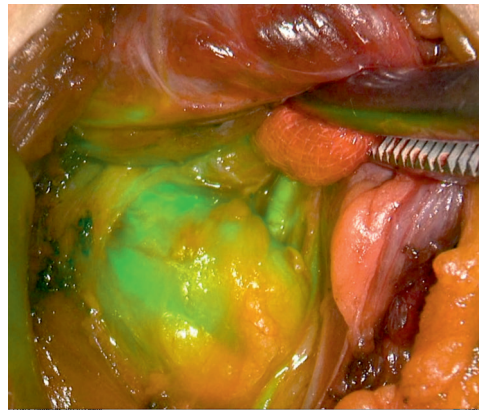


Abb. 1. Oben: Nebenschilddrüsenadenom im Fusionsbildmodus (Weißlicht und Fluoreszenzsignal überlagert), Mitte: Nebenschilddrüse nach Resektion im Weißlichtmodus, Unten: Nebenschilddrüse nach Resektion im Fusionsbildmodus zeigt starkes Fluoreszenzsignal.

Intraoperative Parathormonbestimmung und Schnellschnittuntersuchung sind bei pHPT obligat

gewiesen werden. Auch beim tertiären HPT erscheint die subtotale Parathyreoidektomie bzw. die Parathyreoidektomie mit Autotransplantation die sinnvollste operative Strategie. Eine limitierte Resektion macht nur in den seltensten Fällen Sinn.

Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen sind abhängig vom angewandten Operationsverfahren, der Expertise des Operateurs und variieren in der Literatur. Insgesamt ist mit einer geringen Komplikationsrate von 3 – 10% zu rechnen. Permanente Recurrensparesen

treten in 0,3 – 2% der Fälle auf. Die Persistenz des Hyperparathyroidismus liegt zwischen 5% und 10%. Bei komplizierte oder erweiterten Eingriffen sind selten Lymph- und Speichelfisteln beschrieben worden.

Intraoperative Bildgebung

Die Verwendung intraoperativer Fluoreszenzfarbstoffe zur Detektion von Nebenschilddrüsengewebe wurde in der Vergangenheit mehrfach durch Autofluoreszenz und unterschiedliche Fluoreszenzfarbstoffe wie 5-ALA, Fluorescein und Indocyaningrün beschrieben [19]. Durch die Weiterentwicklung der intraoperativen Fluoreszenzbildgebung mit verbesserten optischen und technischen Systemen haben sich die Möglichkeiten zur intraoperativen Detektion und Sicherung vitalen Nebenschilddrüsengewebes deutlich verbessert [20]. So zeigten Fortuny und Mitarbeiter die Sinnhaftigkeit des Verfahrens zum Nachweis eines funktionellen Restes bei der subtotalen Parathyreoidektomie [20]. In einer prospektiven Studie konnten Triponoz und Mitarbeiter zeigen, dass es bei intraoperativer Sicherung einer Indocyaningrün fluoreszierenden und damit vital einzuschätzender Nebenschilddrüse unmittelbar nach erfolgter Thyreoidektomie zu keinem passageren oder persistierenden Hypoparathyroidismus kommt [21, 22]. Unsere eigenen Ergebnisse an der Universitätsmedizin Mannheim bestätigen dies. So ließ sich bei 52 Nebenschilddrüsen eine positive Fluoreszenz mit einer Sensitivität von 93% zur Histologie nachweisen (Abb. 1). Bei zwei sekundären HPT-Patienten erwies sich das Verfahren zum Auffinden bzw. zusätzlichen Detektion eines Nebenschilddrüsenkörperchens als sinnvoll.

Hierbei zeigte sich, dass Lymphknoten und Fettgewebe kein Fluoreszenzsignal aufnehmen und die Schilddrüse das Fluoreszenzsignal wesentlich schneller verliert als die Nebenschilddrüse.

Zusammenfassung

Bei der Chirurgie der Nebenschilddrüse sind Standards der Schilddrüsenchirurgie hinsichtlich Vorbereitung und intraoperati-

sHPT:
Bei asymptomatischen Patienten stellt sich die Indikation zur Chirurgie wenn ein Alter < 65 Jahre und geringe Komorbiditäten vorliegen oder ein PTH > 1.000 ng/l unter maximal konservativer Therapie besteht

vem Nervenmonitoring zu beachten. Wichtig ist eine hinreichend genaue präoperative Lokalisationsdiagnostik und gemeinsame Indikationsstellung mit dem zuweisenden Endokrinologen.

Beim primären HPT ist bis auf wenige Fälle einer multiglandular disease das lokalisierte Vorgehen zu empfehlen. Beim sekundären/tertiären HPT scheint die subtotale Parathyreoidektomie Vorteile zu bieten und könnte unter Verwendung der intraoperativen Fluoreszenzbildgebung zur Sicherung eines vitalen Restes möglicherweise noch bessere Ergebnisse hervorbringen.

Die intraoperative Fluoreszenzbildgebung mit Indocyaningrün bietet gegenüber der intraoperativen PTH Messung Vorteile bei der Detektion und Sicherung vitaler Nebenschilddrüsenreste.

Interessenkonflikt

Prof. Nowak übt Beratungstätigkeiten im Bereich Fluoreszenztechnologie für die Firma Stryker aus.

Literatur

- [1] Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, Doherty GM, Herrera MF, Pasieka JL, Perrier ND, Silverberg SJ, Solórzano CC, Sturgeon C, Tublin ME, Udelsman R, Carty SE. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016; *151*: 959-968.
- [2] Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, Vestergaard P. Contemporary medical management of primary hyperparathyroidism: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017; *8*: 79.
- [3] Marmin C, Toledano M, Lemaire S, Boury S, Mordon S, Ernst O. Computed tomography of the parathyroids: the value of density measurements to distinguish between parathyroid adenomas of the lymph nodes and the thyroid parenchyma. *Diagn Interv Imaging.* 2012; *93*: 597-603.
- [4] Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, Beninato T, Gosnell JE, Shen WT, Duh QY, Allen IE, Vriens MR, de Keizer B, Pampaloni MH, Suh I. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2016; *401*: 925-935.
- [5] Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2011; *17 (Suppl 1)*: 18-25.
- [6] Goltzman D, Cole DEC. Hypoparathyroidism. In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of bone metabolism (6th ed)*. Washington DC: American Society of Bone and Mineral Research; 2006. p. 216.
- [7] Jinih M, O'Connell E, O'Leary DP, Liew A, Redmond HP. Focused versus bilateral parathyroid exploration for primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017; *24*: 1924-1934.
- [8] Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, Guigard S, Triponoz F. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. *Langenbecks Arch Surg.* 2015; *400*: 907-927.
- [9] Punch JD, Thompson NW, Merion RM. Subtotal parathyroidectomy in dialysis-dependent and post-renal transplant patients. A 25-year single-center experience. *Arch Surg.* 1995; *130*: 538-542, discussion 542-543.
- [10] Tominaga Y, Uchida K, Haba T, Katayama A, Sato T, Hibi Y, Numano M, Tanaka Y, Inagaki H, Watanabe I, Hachisuka T, Takagi H. More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 2001; *38 (Suppl 1)*: S168-S171.
- [11] Kestenbaum B, Seliger SL, Gillen DL, Wasse H, Young B, Sherrard DJ, Weiss NS, Stehman-Breen CO. Parathyroidectomy rates among United States dialysis patients: 1990-1999. *Kidney Int.* 2004; *65*: 282-288.
- [12] Sharma J, Raggi P, Kutner N, Bailey J, Zhang R, Huang Y, Herzog CA, Weber C. Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2012; *214*: 400-407, discussion 407-408.
- [13] Liu ME, Qiu NC, Zha SL, Du ZP, Wang YF, Wang Q, Chen Q, Cen XX, Jiang Y, Luo Q, Shan CX, Qiu M. To assess the effects of parathyroidectomy (TPTX versus TPTX+AT) for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2017; *44*: 353-362.
- [14] Li C, Lv L, Wang H, Wang X, Yu B, Xu Y, Zhou X, Zhou Y. Total parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2017; *39*: 678-687.
- [15] Anderson K Jr, Ruel E, Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, Stang MT, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Subtotal vs. total parathyroidectomy with autotransplantation for patients with renal hyperparathyroidism have similar outcomes. *Am J Surg.* 2017; *214*: 914-919.
- [16] Riss P, Asari R, Scheuba C, Niederle B. Current trends in surgery for renal hyperparathyroidism (RHPT) – an international survey. *Langenbecks Arch Surg.* 2013; *398*: 121-130.
- [17] Dulfer RR, Franssen GJH, Hesselink DA, Hoorn EJ, van Eijck CHJ, van Ginhoven TM. Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2017; *104*: 804-813.
- [18] Tang JA, Friedman J, Hwang MS, Salapatas AM, Bonzelaar LB, Friedman M. Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism: A systematic review. *Am J Otolaryngol.* 2017; *38*: 630-635.
- [19] Prosst RL, Weiss J, Hupp L, Willeke F, Post S. Fluorescence-guided minimally invasive parathyroidectomy: Clinical experience with a novel in-

- raoperative detection technique for parathyroid glands. *World J Surg.* 2010; *34*: 2217-2222.
- [20] *Nowak K.* Is the Fascination and publication flood of ICG fluorescence in general surgery justified? *Remed Open Access.* 2017; *2*: 1066.
- [21] *Vidal Fortuny J, Sadowski SM, Belfontali V, Karenovics W, Guigard S, Triponez F.* Indocyanine green angiography in subtotal parathyroidectomy: Technique for the function of the parathyroid remnant. *J Am Coll Surg.* 2016; *223*: e43-e49.
- [22] *Vidal Fortuny J, Belfontali V, Sadowski SM, Karenovics W, Guigard S, Triponez F.* Parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence to predict parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg.* 2016; *103*: 537-543.



Prof. Dr. med. Kai Nowak
Chefarzt
Klinik für Allgemein-, Gefäß-, und
Thoraxchirurgie
RoMed Klinikum Rosenheim
Pettenkofersstraße 10
83022 Rosenheim
kai.nowak@umm.de