



UIT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

Paratyroideahormon er en selvstendig mediator for kognitive og psykiske symptomer ved primær hyperparatyroidisme

En oversiktsartikkel

—

Fanny Stette
Veileder:

MED-3950 Masteroppgave i profesjonsstudium medisin, juni 2018



Forord

Som student i forskningsgruppen for nevrobiologi på UiT har jeg arbeidet med å indusere primær hyperparatyroidisme hos rotter. Målet har vært å undersøke den patofysiologiske mekanismen som kan ligge til grunn for de kognitive og psykiske symptomene assosiert med sykdommen. Flere kliniske studier har demonstrert denne assosiasjonen, men gjennomgående for deres publikasjoner er at forfatterne i liten grad har noen god forklaring på hvorfor og hvordan den eksisterer. I forløpet av denne femteårsoppgaven ble veilederen min, Vegard Brun, og jeg derfor enige om at det ville vært hensiktsmessig hvis jeg kunne undersøke hva vi vet om den underliggende patofysiologiske mekanismen fra før av. Slik ble denne oppgaven til.

Ingen finansiering er mottatt i forbindelse med oppgaven.

Jeg vil rette en stor takk til veilederen min Vegard Brun for tett oppfølging, god undervisning og støtte.

Tromsø 04.06.18
Fanny Stette



Table of Contents

| | |
|---|----|
| Forord..... | I |
| Sammendrag..... | IV |
| 1 Introduksjon..... | 1 |
| 2 Metode..... | 3 |
| 2.1 Søkestrategi:..... | 3 |
| 2.2 Seleksjonskriterier:..... | 4 |
| 2.2.1 Inklusjonskriterier..... | 4 |
| 2.2.1 Eksklusjonskriterier..... | 4 |
| 2.3 MEDLINE-søket..... | 4 |
| 3 Resultater..... | 5 |
| 3.1 Studiekarateristika..... | 5 |
| 3.2 Vurdering av kognitive utfall..... | 5 |
| 3.3 Litteraturevaluering..... | 6 |
| 4 Diskusjon..... | 7 |
| 4.1 PTH finnes i hjernen..... | 7 |
| 4.2 Kan PTH krysse blod-hjernebarrieren?..... | 7 |
| 4.3 Kan PTH skade BBB?..... | 8 |
| 4.4 Normokalsemisk hyperparatyroidisme fører til biokjemiske endringer i hjernen..... | 8 |
| 4.5 PTH-reseptorer i hjernen, subtyper og distribusjon..... | 9 |
| 4.5.1 PTH/PTHrp reseptor:..... | 9 |
| 4.5.2 PTH2-reseptor:..... | 10 |
| 4.6 Kognitive funksjoner assosiert med PHPT – kliniske studier..... | 11 |
| 4.7 Resultater fra kliniske studier samsvarer med reseptordistribusjon..... | 12 |
| 4.7.1 Hukommelse..... | 12 |
| 4.7.2 Eksekutiv funksjon og oppmerksomhet..... | 14 |
| 4.7.3 Psykiske symptomer assosiert med PHPT samsvarer med reseptordistribusjon..... | 14 |
| 4.9 PTH reseptorer finnes i cerebellum..... | 15 |
| 5 Konklusjon..... | 16 |
| 6 Referanser..... | 16 |
| 7 Tabeller..... | 24 |
| 8 Figurer..... | 29 |
| 9 Litteraturevaluering..... | 32 |

Sammendrag

Bakgrunn:

Sammenhengen mellom primær hyperparatyroidisme (PHPT) og kognitive og psykiske symptomer har lenge vært anerkjent i klinikken, selv om den underliggende mekanismen er usikker. Mangel på etablerte nevropsykologiske tester for å skille symptomatiske PHPT-pasienter fra de asymptomatiske, gjør at seleksjon av pasienter for kurativ kirurgi i dag baseres på klinisk skjønn. Dette medfører trolig både overbehandling og underbehandling av pasientene. Det er derfor behov for å vite hvilke spesifikke kognitive og psykiske symptomer som er karakteristiske for PHPT. Målet med denne litteraturstudien er å undersøke paratyroideahormonets (PTH) rolle som en potensiell mediator for kognitive og psykiske symptomer ved PHPT, og hvilke nevropsykologiske utfall vi eventuelt kan forvente hos pasienter med høy serum PTH.

Metode:

Systematisk og ikke systematisk søk etter relevante artikler i databasene Pubmed og MEDLINE.

Resultater:

Vi fant at PTH er en selvstendig mediator for biokjemiske forstyrrelser i hjernen ved PHPT. Denne effekten medieres trolig ved at perifer PTH krysser blod-hjernebarrieren og binder PTH-reseptorer. PTH-reseptorenes distinkte distribusjon i hjernen samsvarer godt med de psykiske og kognitive symptomer som er sterkest assosiert med PHPT. Blant annet så vi at PTH-reseptorer er lokalisert til områder viktig for hukommelse, angst- og depresjonssymptomer.

Konklusjon

PTH er en selvstendig mediator for spesifikke kognitive og psykiske symptomer ved PHPT, inkludert redusert hukommelse, angst- og depresjonssymptomer.

1 Introduksjon

Primær hyperparatyroidisme (PHPT) er en endokrin sykdom med en prevalens estimert til rundt 0,1% av populasjonen (1, 2). Sykdommen skyldes overflødig produksjon av paratyroidea hormon (PTH), som regel fra adenomer i en eller flere av de fire paratyroideakjertlene. Høye PTH-nivåer i blodet fører til systemisk hyperkalsemi ved å øke resorpsjon av kalsium fra bein, absorpsjon fra tarm og reabsorpsjon fra nyrene. Over tid gir PHPT økt risiko for osteoporose på grunn av økt benomsetning og økt bentap fra kortikalt bein, økt risiko for nyrestein på grunn av økt mengde kalsium i urin samt økt risiko for kardiovaskulær sykdom som følge av høy kalsiumkonsentrasjon i blod (3).

Tidligere ble PHPT vanligvis diagnostisert hos pasienter med nyrestein eller patologiske frakturer som ga klinisk mistanke om sykdommen. I dag oppdages majoriteten av tilfellene hos asymptomatiske pasienter som får påvist hyperkalsemi ved en tilfældighet (3). Selv om majoriteten av pasientene mangler de klassiske symptomene på PHPT, så er det vist i kliniske studier at PHPT også er assosiert med en rekke uspesifikke symptomer og tilstander. Blant disse finner vi psykiske symptomer som mild depresjon og angst (4-6), og symptomer på redusert kognitiv funksjon (7) (Tabell 1). Derfor er det et uklart skille mellom hva som er symptomatisk PHPT og hva som er asymptomatisk PHPT.

PHPT kan i de fleste tilfeller behandles med kurativ paratyroidektomi (PTx). I den nasjonale veilederen for endokrinologi er definitive operasjonskriterier; endeorganskade (nefrokalsinose, nyresvikt eller osteoporose), lav alder eller moderat til høy kalsiumkonsentrasjon i blod (8) (Figur 1). Sammenhengen mellom PHPT og kognitive og psykiske symptomer har lenge vært anerkjent i klinikken, men det har inntil nylig ikke vært grunnlag for anbefaling av PTx til pasienter med kognitive eller psykiske symptomer grunnet manglede evidens fra randomiserte kontrollstudier (9). Siden år 2000 har det blitt utført tre randomiserte kontrollstudier på mildt asymptomatiske PHPT-pasienter (normal til mildt forhøyet kalsium), hvor alle tre studiene demonstrerte en signifikant bedring i egenoppfatning av fysisk og mental helse hos pasientgruppen som fikk utført PTx sammenlignet med de som fikk konservativ behandling (10-12). På bakgrunn av dette, anbefaler amerikanske retningslinjer i dag PTx til alle pasienter med kognitive eller psykiske symptomer som kan tilskrives PHPT uavhengig av serum kalsium (13).

Denne anbefalingen legger opp til at det er kirurgen som skal vurdere om psykiske eller kognitive symptomer kan tilskrives PHPT eller ikke. Klinisk skjønn alene medfører trolig en overbehandling av PHPT, ettersom det ikke finnes etablerte metoder for å differensiere pasienter med sekundære kognitive og psykiske symptomer til PHPT fra pasienter med primære symptomer i tillegg til PHPT. Samtidig er det grunn til å tro at mangel på etablerte nevropsykologiske screeningverktøy for PHPT også medfører en underbehandling av pasientgruppen med tilsynelatende asymptomatisk sykdom, men som kan ha skjulte kognitive eller psykiske symptomer som de kompenserer for. Det er derfor et behov for å finne ut hvilke spesifikke kognitive og psykiske symptomer som forårsakes av PHPT og hvilke nevropsykologiske tester som er egnet til å screene for dem.

Den patofysiologiske mekanismen bak PHPTs assosiasjon til kognitive og psykiske symptomer er ikke kjent. Forhøyet serum kalsium er en sannsynlig medvirkende årsak, siden perifer kalsium krysser blod-hjerne barrieren og kan forstyrre normal nevralt transmisjon. Dette skyldes at kalsium er meget strengt regulert intracellulært og kan igangsette store intracellulære kaskader (14). Serum kalsiums sterke korrelasjon med mentale forstyrrelser og kognitiv svekkelse er også godt dokumentert i kliniske studier (15, 16). Mange mistenker at høye PTH-nivåer i seg selv også kan påvirke hjernens funksjon. Flere studier har nemlig vist at serum PTH korrelerer med kognitive og psykiske symptomer uavhengig av kalsium (4, 17-19). Hvordan PTH eventuelt utøver en effekt på hjernen er mindre kjent. En grundig kartlegging av om-, hvor- og hvordan PTH virker i hjernen, vil gi oss en mulighet til å kunne forutsi hvilke nevrologiske utfall vi kan forvente ved mild PHPT. På den måten kan vi bedre skille de symptomatiske pasientene med behov for kirurgi fra pasienter med konkominante, primære psykiske- eller nevrologiske lidelser, og som ikke vil ha noen effekt av kirurgi.

Mål med studien:

Ut i fra tilgjengelig litteratur, ønsker vi å undersøke hvor sannsynlig det er at PTH i seg selv kan påvirke hjernen hos pasienter med primær hyperparatyroidisme, og eventuelt hvilke kognitive og psykologiske utfall vi kan forvente hos disse pasientene basert på PTHs potensielle område for funksjon i hjernen.

2 Metode

Mesteparten av litteraturen i denne studien er funnet gjennom den såkalte snøballmetoden: Jeg har først gjort en eller flere preliminære testsøk i databasen Pubmed for å finne relevante artikler om temaet jeg ville undersøke. Videre har jeg gjennomgått referanselistene til disse artiklene for å finne flere relevante artikler for så å gjennomgå deres referanselister igjen. Jeg gjentok denne prosessen inntil jeg ikke lenger fant nye relevante artikler. For å forsikre meg om at jeg hadde funnet alle relevante artikler, utførte jeg til slutt et nytt, mer systematisk, testsøk i Pubmed ved bruk av relevante entrytermer og nøkkelord jeg fant i de første artiklene.

I en del av studien, har jeg utført et systematisk søk i MEDLINE for å finne alle artikler relevant for problemstillingen: hvilke kognitive funksjoner er assosiert med PHPT? Jeg begrenset søket mitt til alle artikler publisert fra og med januar 2014, som var tidspunktet for datainnsamlingen til Lourida et al.(7); en tidligere systematisk oversiktsartikkel med liknende problemstilling. Søkestrategien er beskrevet nedenfor:

2.1 Søkestrategi:

Jeg har valgt å bruke PICO-rammeverk for å definere søket mitt, der P står for populasjon, I for Intervensjon/Eksponering, C for Comparisons/Controls og O for outcome. Jeg har definert mitt PICO-spørsmål slik:

| | |
|---------------------------|--|
| Populasjon: | mennesker |
| Intervensjon/Eksponering: | Serum PTH-konsetrasjon eller hyperparatyroidisme eller paratyroidektomi |
| Comparisons/Contols: | Normal PTH-konsentrasjon, frisk eller kurert etter Paratyroidektomi |
| Outcome: | kognitiv funksjon |

2.2 Seleksjonskriterier:

2.2.1 Inklusjonskriterier

- Studier som ser på assosiasjonen mellom serum PTH og kognitiv funksjon
- Studier som ser på endring i kognitiv funksjon før og etter paratyroidektomi

2.2.1 Eksklusjonskriterier

- Dyrestudier
- Case-rapporter
- Oversiktsartikler

2.3 MEDLINE-søket

Det systematiske litteratursøket ble gjort i databasen MEDLINE. Søket er bygget opp av MeSH-termer (Medical Subject Headings) og frie søketermer for å dekke flest mulig relevante artikler. MeSH-termer er paraplybegreper som brukes for å indeksere artikler i MEDLINE og Pubmed. Søketermene er gjengitt i Figur 3. Mange av de frie søketermene har blitt trunkert (*) for å inkludere alle mulige endelser av ordet. Endelsen .ti,ab,kw er blitt brukt for å inkludere alle artikler med søketermet skrevet i enten tittel, sammendrag eller nøkkelord. Kommandoen ADJ3 mellom todelte søketermer er blitt brukt for å inkludere artikler hvor disse ordene opptrer med opptil to ord mellom hverandre.

Søketermene ble organisert i to grupper, der den ene inneholder søketermene som omhandler eksposisjon/intervensjon (serum-PTH konsentrasjon, hyperparatyroidisme eller paratyroidektomi) og den andre inneholder utfall (kognitiv funksjon).

I MEDLINE har hvert av søketermene innad i en gruppe blitt kombinert med OR, deretter har hver gruppe blitt kombinert med AND. Søketermene og deres organisering er gjengitt i Figur 3.

Søket ble begrenset til artikler skrevet på engelsk og artikler publisert fra og med januar 2014.

Det siste søket ble utført 14.05.2018

3 Resultater

Det systematiske søket ga 88 resultater. 81 artikler ble ekskludert etter gjennomlesing av titler og sammendrag, og en artikkel ble ekskludert etter gjennomlesing i fulltekst. Totalt seks artikler ble inkludert i litteraturgjennomgangen. Flytskjema for utvelgesprosessen er gjengitt i Figur 4.

3.1 Studiekarakteristika

Studiekarakteristika, vurdering av kognitive utfall og litteraturevaluering for hver enkelt er oppsummert under avsnittet « **Litteraturevaluering**».

Studiene var publisert mellom 2015 og 2018. Fem studier ble utført i USA, en i Finland og en i Sveits. De var av følgende studiedesign: En tverrsnittstudie, to prospektiv kohorter uten intervensjon (PTx) og 4 prospektive kohorter pre- og post-PTx. En studie var en kombinert ikke-kirurgisk studie og intervensjonsstudie. Antall studiedeltakere var mellom 34 og 12,964 og involverte voksne over 18 år. Oppfølgingsperiode var på mellom en uke og seks måneder for intervensjonsstudiene, og mellom 2 og 20 år for de ikke-kirurgiske prospektive kohortene.

3.2 Vurdering av kognitive utfall

Det eneste studiene hadde til felles, var at alle målte en form for hukommelse. Tre studier hadde global kognitiv funksjon som primære utfall (20-22). Oppmerksomhet, verbal hukommelse og eksekutiv funksjon ble også målt av flere studier. MMSE test (19, 23) og TMT B test (21, 24) ble brukt av flere studier, forutenom dette så var det ingen overlapp mellom testene som ble brukt på tvers av studiene. Følgende tester ble brukt: LUMOSITY (som inkluderer arrithmetic reasoning, forward memory span, reverse memory span, object recognition, Trail Making Test A og B, word list learning), Mini Mentale State Examination (MMS) og Clock Drawing Test (CDT, Rey Auditory-Verbal learning test form C (RAVLT), Benton controlled oral word association (COWA), Wechsler Adult Intelligence Scale-IV Digit Span, PROMIS-computerized assessment, Delayed word recall, Digit symbol substitution.

3.3 Litteraturevaluering

Alle studiene var observasjonsstudier. Ingen av studiene hadde randomisert pasienter til kontroll og intervensjonsgruppe. Samtlige studier utenom èn (20) hadde få studiedeltakere. Ingen av studiene utførte poweranalyser, og sannsynligheten er stor for at antall deltakere i studiene var for få til å kunne oppdage signifikante forandringer i kognitive utfall. Kun en av intervensjonsstudiene hadde en sammenliknbar kontrollgruppe (22). Kontrollgruppen bestod av pasienter med godartet thyroideasykdom som var henvist til halskirurgi. Mangel på sammenliknbar kontrollgruppe i de resterende tre intervensjonsstudiene gjør at vi ikke kan utelukke at forandringer i kognitivt utfall blant PTx-pasienter skyldes placeboeffekt fra operasjon. Alle de fire intervensjonsstudier har en betydelig risiko for seleksjonsbias ettersom samtlige pasienter som fikk utført PTx i disse studiene allerede oppfylte definitive operasjonskriterer, noe som kan introdusere en skjevhet mot alvorlig sykdom. Bell et al. studerte både pasienter som fikk konservativ behandling og kirurgisk behandling, og registrerte at det var pasientene med alvorligst sykdom og som uansett skulle opereres som i større grad takket ja til å bli med i studien. Dette kan være tilfellet i de andre intervensjonsstudiene også. Ingen av studiene, foruten om èn (20), har utført frafallsanalyser. Bell et al. beskrev at frafall var størst blant annet hos de pasientene med dårligst kognitiv funksjon ved oppstart av studien (21). Dette kan favorisere en redusert korrelasjon mellom serum PTH og kognitiv funksjon i de endelige resultatene, ettersom complete case analysis var eneste form for dataanalyse i fem av de seks studiene. Kun en studie utførte rigide justeringer av potensielle konfunderende faktorer som calcium, vitamin D, intelligens, utdannelsesnivå, komorbiditet og kardiovaskulære risikofaktorer (20). Stor grad av heterogenitet på tvers av studiene i form av hvilke metoder som har blitt brukt til å måle kognitive utfall gjør det dessuten vanskelig å sammenligne resultatene.

Resultatene fra det systematiske litteratursøket blir videre diskutert under avsnittet: **4.6**

Kognitive funksjoner assosiert med PHPT – kliniske studier

4 Diskusjon

4.1 PTH finnes i hjernen

Skjelettet og nyrene er de klassiske målorganene til PTH hvor hormonet utøver sin effekt på kalsiumhomeostasen. Overraskende nok er det også påvist PTH-immunoreaktivitet i sentralnervesystemet (SNS) hos alt fra primitive virveldyr som slimål og frosk til høyerestående virveldyr som mus, rotter og sau (25-28). PTH-immunoreaktivitet har også blitt påvist hos mennesker (29-31) med bruk av metoder som skiller PTH-peptidet fra andre PTH-liknende peptider. Tilstedeværelse av PTH mRNA i rottehjernen taler for at PTH blir produsert i hjernen i tillegg til i paratyroideakjertlene (26, 32, 33).

Funksjonen til sentralt produsert PTH er ikke fullstendig kartlagt, men mye tyder på at sentralt PTH fungerer som et neuropeptid med parakrin og autokrin effekt på reguleringen av intracellulær kalsium i nevronet (34-37). Utviklingen av paratyroideakjertler og perifer produksjon av PTH ser ut til å ha oppstått evolusjonsmessig samtidig med utviklingen av skjelettet som et kalsiumlager hos dyr, mens sentral PTH har blitt påvist i langt mer primitive virvelløse dyr. Noen mener derfor at PTH som et endokrint hormon med systemisk effekt på kalsiumhomeostasen må ha utviklet seg fra nevralt PTH med en lokal effekt på kalsiumregulering i nevroner (38).

4.2 Kan PTH krysse blod-hjernebarrieren?

Det er ikke klart om all PTH i sentralnervesystemet er syntetisert lokalt eller om en andel av hormonet i hjernen har blitt produsert perifert for så å ha krysset over til SNS via blod-hjernebarrieren (BHB). Dersom PTH kan krysse BHB, betyr dette at PHPT kan øke nivåer av PTH sentralt og dermed potensielt føre til neurologiske forstyrrelser. PTHs evne til å krysse BHB vil derfor være avgjørende i spørsmålet om forhøyet perifer PTH-produksjon kan ha en direkte effekt på hjernen og derved gi kognitive symptomer.

Et fåtall studier har undersøkt spesifikt om PHPT øker nivået av PTH i cerebrospinalvæske (CSV), og de viser sprikende resultater. Arieff et al. induerte akutt hyperparatyroidisme hos hunder i anestesi, men klarte ikke å påvise PTH i CSV verken før eller under induksjon av PHPT (39). Hironaka et al. fant heller ingen påvisbar PTH i CSV hos verken friske eller hyperparatyroide pasienter i sin observasjonsstudie (40). To liknende studier klarte derimot å påvise PTH i CSV hos mennesker, og mens den ene ikke fant noen signifikant positiv

korrelasjon mellom perifere og sentrale PTH-nivåer, så gjorde den andre det (29, 31). Disse to studiene skiller seg fra hverandre ved at den negative studien målte PTH i CSV hos 74 pasienter, hvorav 72 var friske og kun to deltakere var hyperparatyroide. Den positive studien sammenlignet derimot 22 PHPT-pasienter med 11 friske pasienter og så en signifikant forskjell i PTH-konsentrasjon i CSV. Dette kan indikere at PTH kun krysser BHB ved forhøyede nivåer, og ikke ved normale nivåer. Teknisk feil eller bruk av for lite sensitiv målemetode kan være årsaken til at de førstnevnte studiene ikke klarte å påvise PTH i CSV i det hele tatt.

4.3 Kan PTH skade BBB?

Det kan tenkes at PTH i høye nivåer kan forstyrre nevrologisk funksjon indirekte ved at PTH-peptidet har en direkte skadelig effekt på BHB. BHB-dysfunksjon fører til parenkymal ekstravasering av plasmaproteiner og kan bidra til skade på nevralt vev (41). Studien som påviste positiv korrelasjon mellom serum PTH og CSV PTH, registrerte også at en tredjedel av pasientene med hyperparatyroidisme samtidig hadde endret CSV/serum albumin ratio, noe som er en indikator på BHB-skade (31). En eksperimentell studie fra 2015 hvor de tilførte eksogent PTH til rotter og undersøkte grad av ekstravasering av IgG, en surrogatmarkør for BBB-lekkasje, viste at PTH ikke ga noen skade på BBB (42).

4.4 Normokalsemisk hyperparatyroidisme fører til biokjemiske endringer i hjernen

Flere studier har demonstrert at høye nivåer av perifer PTH fører til ulike endringer i hjernens og synaptosomers biokjemi. Synaptosomer er isolerte synapser som fremstilles ved homogenisering og sentrifugering av nervevev, og som muliggjør undersøkelse av molekylære mekanismer i synapsen. Arieff et al. demonstrerte at friske hunder som fikk tilført eksogent PTH hadde et høyere innhold av total-kalsium i hjernen sammenliknet med kontrollhunder uavhengig av kalsiumkonsentrasjon i både serum og cerebrospinalvæske (43). Senere viste Fraser et al. og Smogorzewski et al. at daglige intraperitoneale injeksjoner av eksogent PTH i rotter førte til en økning i kalsiuminnholdet i synaptosomer sammenliknet med friske rotter (44, 45). Videre har det blitt demonstrert at PTH-injeksjoner til friske rotter *in vivo* endrer metabolismen til både noradrenalin og fosfolipider i synaptosomene (46, 47). I samtlige av disse studiene var det ingen forskjell i serum kalsium hos hyperparatyroide dyr

sammenliknet med kontroller. Disse studiene viser derfor at induisert normokalsemisk hyperparatyroidisme har en effekt på hjernen. Om PTH krysser BBB for å utøve denne effekten, er ikke studert.

4.5 PTH-reseptorer i hjernen, subtyper og distribusjon

For at PTH-peptidet skal ha en direkte effekt på hjernens funksjon, må det finnes reseptorer i hjernen som hormonet kan virke på. I menneskehjernen er det påvist to ulike PTH-reseptorer, nemlig PTH/PTHrp-reseptoren og PTH2-reseptoren.

4.5.1 PTH/PTHrp reseptor:

PTH/PTHrp reseptoren i hjernen er identisk til den klassiske perifere PTH-reseptoren. Den har to fysiologiske ligander: PTH og paratyroideahormon-relatert peptid (PTHrp).

PTHrp er et peptid som tilhører parathyroid hormon-familien, og som uttrykkes i mange ulike vev hvor den utøver en autokrin og parakrin effekt. Den generelle oppfatning er at PTH binder PTH/PTHrp-reseptoren der den har sin største tetthet, nemlig i nyre- og skjelettvev, mens PTHrp binder reseptoren i de øvrige vevene hvor reseptoren uttrykkes, blant annet i hjernen. I hjernen er det sannsynlig at PTHrp har en nevroprotektiv rolle (48).

PTH/PTHrp-reseptoren sin distribusjon i hjernen har blitt omstendelig kartlagt av Weaver et al. (49) ved bruk av in situ hybridisering av PTH/PTHrp-reseptor mRNA i rottehjernen (Tabell 2). De fant at reseptorens mRNA var uttrykket i store områder av CNS i varierende grad. Med tanke på at de psykiske og kognitive manifestasjonene sterkest assosiert med hyperparatyroidisme er redusert hukommelse, angst og depresjon (4, 5, 7), er det spesielt interessant at PTH/PTHrp reseptoren uttrykkes i flere hjernestrukturer involvert i affektiv og kognitiv funksjon. Blant annet var mRNA tilstede i basolaterale amygdala, i deler av hippocampale og parahippocampale strukturer og anterodorsale thalamisk nucleus.

PTH/PTHrp-reseptoren binder PTH og PTHrp med like stor affinitet (50, 51). Dersom PTH skal kunne utøve en effekt på hjernen via PTH/PTHrp-reseptoren må PTH derfor kunne konkurrere mot PTHrp om plass på reseptoren. Vi har ikke funnet noen studier som har undersøkt denne muligheten.

4.5.2 PTH2-reseptor:

PTH2-reseptoren er den andre reseptoren i PTH-familien som finnes hos mennesket. Det finnes særlig mye av denne reseptoren i hjernen (52). På lik linje med PTH/PTHrp-reseptoren, har PTH2-reseptoren sin egen endogene ligand som tilhører PTH-familien, men som ikke blir produsert i paratyroideakjertlene, nemlig tuberoinfundibular peptid med 39 residualer (TIP39) (53). Både TIP39 og PTH2-reseptoren er forholdsvis nyoppdagete strukturer, men foreløpig data indikerer at TIP39 og PTH2 utgjør et neuropeptid-reseptorsystem som er viktig for modulering av ulike funksjonelle aktiviteter, inkludert regulering av fryktrespons, angst, reproduktiv adferd, utskillelse av hypofysehormoner og prosessering av nosiseptiv informasjon (53).

Både TIP39 og PTH binder PTH2-reseptoren hos rotter og mennesker (51). Syntetisk TIP39 har vist seg å være mye mer potent enn PTH for PTH2-reseptor hos rotter, mens de to ligandene har lik potens for reseptoren hos mennesker (51). Det er TIP39, og ikke PTH, som regnes som den endogene fysiologiske liganden til PTH2-reseptoren. Dette er basert på at reseptoren binder PTH svært dårlig hos rotter, og at TIP39 og PTH2-reseptoren har samme distribusjon i hjernen hos primater og gnagere (53).

Hos rotter skjer det en dramatisk nedgang av TIP39 i hjernen noen dager etter fødsel (54, 55). En liknende prosess skjer sannsynligvis også hos mennesker, ettersom TIP39 heller ikke er påvisbar i voksne menneskehjerner (53). Derimot er PTH2-reseptoren bevart i hjernen hos både voksne gnagere og mennesker (53). Det vil si at PTH i hjernen, så vidt vi vet, er eneste tilgjengelig ligand for PTH2-reseptoren i den voksne menneskehjernen, og at PTH derfor kan utøve sin effekt på reseptoren uhemmet av andre konkurrerende ligander, til tross for at hormonet ikke regnes som reseptorens fysiologiske ligand.

PTH2-reseptoren sin distribusjon i hjernen har blitt nøye studert i både mus (56) og rotter (57), i tillegg til i macaque-aper og mennesker (53). Reseptoren har en liknende distribusjon på tvers av artene (53). Både Wang et al. og Faber et al. argumenter i sine artikler for at TIP39-PTH2-reseptorsystemet sin hovedrolle ligger i å modulere limbiske funksjoner basert på at både TIP39 og PTH2-reseptoren uttrykkes sterkest i de limbiske strukturene i gnagerhjernen (56, 57). I menneskehjernen viste Bago et al. at PTH2-reseptoren er tilstede i følgende strukturer viktig for kognitiv og affektiv funksjon: insular cortex, anterior talamisk nucleus, store deler av hypothalamus og superior- og laterale mamillare nucleus.

4.6 Kognitive funksjoner assosiert med PHPT – kliniske studier

På bakgrunn av PTH-reseptorenes distinkte distribusjon i hjernen, er det sannsynlig at hyperparatyroidisme vil gi utslag i spesifikke kognitive domener assosiert med disse hjerneområdene. Hvilke kognitive funksjoner som er assosiert med PHPT har blitt undersøkt av flere kliniske studier. Lourida et al. oppsummerte resultatene fra disse studiene i sin systematiske oversiktartikkel fra 2015 (7), hvor de viste at det fantes seks publiserte observasjonsstudier som samlet viste at høye PTH nivåer muligens var assosiert med dårligere kognitiv funksjon, men at resultatene var sprikende. I ettertid har det blitt publisert to nye artikler som begge har sett på sammenhengen mellom serum PTH og kognitiv funksjon i normalpopulasjonen. Ingen av studiene viste noen signifikant korrelasjon. Den ene studien (23) var en tverrsnittstudie med en liten studiepopulasjon og flere metodologiske svakheter, og som derfor ikke tilfører noe særlig til det allerede svake evidensgrunnet. Den andre studien var en stor prospektiv kohorte med over 12 000 deltakere, som fulgte opp deltakerne i opptil 20 år og som hadde gjort omstendige justeringer for konfunderende faktorer (20). Vi har derfor middels tillitt til deres effektestimater om at serum PTH ikke korrelerer med kognitiv funksjon i normalpopulasjonen. Felles for begge disse studiene var at begge inkluderte hovedsakelig euparatyroide pasienter. Deres negative resultater avviser dermed ikke hypotesen om at forhøyet serum PTH ved hyperparatyroidisme kan krysse BHB og dermed påvirke kognitiv funksjon.

Lourida et al. inkluderte også pre-post-operative studier som undersøkte effekten av PTx på ulike kognitive funksjoner (Tabell 1). Ingen av de tretten studiene ble regnet til å være av høy kvalitet. Dessuten var det stor grad av heterogenitet mellom studiene, blant annet i form av hvilke kognitive utfall som hadde blitt målt og hvilke nevropsykologiske tester som var blitt brukt, noe som gjorde det vanskelig å sammenligne studiene. Det eneste fellestrekket, var at alle studiene hadde undersøkt en eller annen form for hukommelse, hvorav syv av tretten studier så en forbedring postoperativt. Eventuelle forbedringer i andre kognitive domener virket å være tilfeldig. Dessuten var det kun et fåtall av studiene som tok hensyn til konfunderende variabler som vitamin D og kalsiumnivåer, utdanningsnivå og kardiovaskulære risikofaktorer. Lourida et al. konkluderte derfor med at evidensgrunnet var for svakt til å kunne anslå en kausal årsakssammenheng mellom PTH-nivåer og kognitiv dysfunksjon.

Det har blitt publisert fem nye pre-post-paratyroidektomistudier siden tidspunktet for datainnsamlingen til Lourida et al. (19, 21-24). Samtlige studier har rapportert signifikant forbedring i enkelte kognitive domener postoperativt. I likhet med mange av de tretten foregående publikasjonene, er disse studiene vurdert til å være lav kvalitet på grunn av stor risiko for systematiske feil, sprikende resultater på tvers av studiene, manglete overførbarhet og dårlig presisjon i effektestimater. Det er derfor lite sannsynlig at deres resultater utgjør noe signifikant bidrag til evidensgrunnlaget for assosiasjonen mellom PTH og kognitiv dysfunksjon og effekten paratyroidektomi har på dette.

For å oppsummere, så finnes det ingen sikker assosiasjon mellom PTH-nivåer og kognitiv dysfunksjon. Denne usikkerheten skyldes, i hvert delvis, at det kun har blitt utført et fåtall studier med lav til moderat kvalitet og med stor heterogenitet. Ut i fra kunnskapen om at høye PTH-nivåer muligens krysser BHB, at PTH forårsaker biokjemiske endringer i hjernen og at det finnes PTH-reseptorer i hjernen, mener vi at det allikevel er plausibelt at PTH er en selvstendig mediator for kognitiv dysfunksjon, og at det derfor er behov for større studier og bedre studier, både kliniske studier og dyreforsøk, for å undersøke denne assosiasjonen. For fremtidige eksperimenter og observasjoner foreslår vi at de kognitive utfallene som måles bør være rettet mot kognitive funksjoner assosiert med hjerneområder hvor paratyroideareseptorene er lokalisert. Eksempler på slike funksjoner er tema for neste avsnitt.

4.7 Resultater fra kliniske studier samsvarer med reseptordistribusjon

4.7.1 Hukommelse

Foreløpig data indikerer altså at hukommelse er det kognitive domenet med sterkest assosiasjon til serum PTH (7). Når vi studerer PTH-reseptorenes distribusjon i hjernen, ser vi at PTH/PTHrp-reseptoren uttrykkes i flere områder som er viktig for hukommelse. Blant annet finnes det PTH-reseptorer i sentralsonen i CA1 av hippocampus, i presubiculum, parasubiculum og i entorhinal korteks, som alle utgjør ulike deler av hippocampussystemet (tabell 2). Dette er et område som er viktig for lagring og gjenkalling av deklarativer minner (58). Deklarative minner er minner som bevisst kan gjenkalles, slik som minner om personlige erfaringer (episodisk minne) og faktakunnskap (semantisk minne). Hippocampus' kritiske rolle for hukommelsen ble for alvor kjent i 1957 da Scoville og Milner publiserte en caserapport der de beskrev hvordan pasient H.M. utviste total antegrad amnesi og partiell

retrograd amnesi etter en bilateralt reseksjon av mediale temporallapper hvor mesteparten av hippocampus ble fjernet (59). Etter operasjonen kunne ikke H.M gjenkalle noen minner fra tiden etter operasjonen, som for eksempel tidligere samtaler eller hva han hadde spist til lunsj. Han hadde delvis også problemer med å gjenkalle minner opptil tre år før operasjonen. Derimot kunne H.M huske tresifrete tall i opptil flere minutter hvis han fikk konsentrere seg om oppgaven, noe som indikerer at korttidsminne ikke avhenger av strukturer i mediale temporallapp. Ut i fra reseptorlokalisasjonen i hippocampussystemet, mener vi at det er sannsynlig at høye nivåer av PTH i hjernen kan forstyrre deklarativ hukommelsen via binding til reseptorer på disse strukturene. Dette kan for eksempel testes ved å undersøke evnen til forsinket gjenkalling av ord, som er en test for langtidshukommelse (60). California learning test-II (CVLT-II) er et eksempel på en slik hippocampusavhengig test. Paired associate learning (PAL) subtest av Wechsler's Memory Scale-IV (WMS-IV) er en annen relevant hippocampusavhengig test, som også ble brukt av Milner ved utredning av pasient H.M.

En av funksjonene til hippocampussystemet som er blitt omstendig studert, er hvordan place celler i hippocampus og gitterceller i entorhinal korteks bidrar til å danne et kognitivt kart over det eksterne miljøet, noe som er nødvendig for navigering i rommet (spatial working memory) (61). Disse cellene er viktig for representasjon av nåværende posisjon i miljøet, men spiller trolig også en rolle i dannelsen og lagringen av deklarativ minner. Dette er demonstrert ved at place celler kan gjenkalle tidligere lokalisasjoner (61) og tidligere hendelser relatert til spesifikke lokalisasjoner (62), og at de spiller en rolle i planlegging av fremtidig adferd (63). Dyr med intracerebrale skader isolert til hippocampussystemet utøver dårligere spatial working memory sammenliknet med normale rotter (64). Med tanke på at PTH-reseptorer uttrykkes i deler av hippocampus og i entorhinal korteks, er det derfor interessant at Roman et al. i to ulike studier demonstrerte en signifikant forbedring i spatial working memory hos PHPT pasienter som gjennomgikk PTx ved bruk av Groton Maze Learning Test (GMLT) (4, 5) (Figur 5).

Det er også verdt å merke seg at PTH-reseptorholdige entorhinal korteks er en av de første nevroanatomiske strukturene som rammes ved Alzheimer sykdom (65-67). Screeningstester sensitive for mild kognitiv svikt (MCI), prodromalstadiet til Alzheimer sykdom (68, 69), kan derfor tenkes å også være sensitive for kognitiv svikt ved PHPT. Selv om MMSE er en av de mest brukte screeningstestene for MCI i klinisk praksis, så er det problematisk at MMSE sier noe om global kognitiv funksjon, siden vi mistenker at PHPT gir utslag i spesifikke kognitive

domener. Bruk av hippocampusavhengige tester, som GMLT, CVLT-II og PAL, vil derfor være mer sensitive for endringer i kognitiv funksjon ved PHPT.

4.7.2 Eksekutiv funksjon og oppmerksomhet

De to andre kognitive domenene som har blitt studert mest i sammenheng med PHPT, forutenom hukommelse, er eksekutiv funksjon og oppmerksomhet (7). Lourida et al. viste at ingen ut av fem mulige studier kunne påvise noen signifikant reduksjon i eksekutiv funksjon ved PHPT. Roman et al. viste også at bedring i totalscore i GMLT etter PTx hovedsakelig kunne tilskrives bedring i den delen av testen som måler spatial working memory, mens komponenten av GMLT som måler eksekutiv funksjon nesten ikke viste noen bedring i det hele tatt (5) (Figur 6). Oppmerksomhet later heller ikke til å være svekket med PHPT, ettersom kun en av fire mulige studier påviste noen signifikant bedring i oppmerksomhet etter PTx (7). Disse resultatene stemmer godt overens med PTH-reseptorenes distribusjon i hjernen, siden distribusjonen av reseptorer var meget sparsomt i kortikale områder, hvor de kognitive domenene eksekutiv funksjon og oppmerksomhet hovedsakelig er organisert (70) (71).

4.7.3 Psykiske symptomer assosiert med PHPT samsvarer med reseptordistribusjon

Psykologiske manifestasjoner av PHPT er blitt undersøkt av flere (4-6, 18, 72-75). I de to største prospektive observasjonsstudiene, viste Roman et al. (5) og Weber et al. (6) ved bruk av validerte nevropsykologiske tester at PHPT var assosiert med angst og depresjon, og at PTx førte til signifikant bedring i disse symptomene opp til 6 og 12 måneder postoperativt. Roman et al. viste også at bedring i angstsymptomer korrelerte med postoperativ reduksjon i serum PTH, og ikke med serum kalsium.

I lys av dette, er det særlig interessant at PTH-reseptorer uttrykkes i basolaterale amygdala (BLA) (tabell 2). BLA har en sentral rolle i tillæring av frykt og respons på fryktstimuli. Dette har blitt grundig undersøkt i dyrestudier ved bruk av klassisk betinging, hvor et kondisjonert stimulus (lyden fra en bjelle) koples til et ukondisjonert stimulus (elektrisk fotsjokk). Normale rotter vil ved gjentatt eksponering lære seg å assosiere bjellelyden med fare, og dermed utvikle en fryktrespons for bjellelyder, mens rotter med skader isolert til amygdala ikke utviser den samme fryktresponsen (76-78). Elektrofysiologiske studier har

demonstrert at nevrale responser i amygdala er kritisk for tillæring av frykt og uttrykkelsen av fryktrespons (79, 80).

Ved bruk av fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging) har flere studier demonstrert at økt aktivitet i amygdala er et av de mest konsekvente funnene hos pasienter med angstlidelser (81, 82). Dette er tenkt å skyldes dysfunksjon i nettverk som regulerer emosjoner, inkludert hyperreaktivitet i amygdala som respons på fryktstimuli. Forstyrrelse i amygdalaaktivitet har også blitt demonstrert hos pasienter med depresjon (83), noe som indikerer en liknende dysfunksjon i disse nettverkene hos deprimerede pasienter. Økt binding av PTH til reseptorer i BLA er derfor en plausibel patofysiologisk forklaring på hvorfor mild PHPT kan manifestere seg som angst- og depresjon.

4.9 PTH reseptorer finnes i cerebellum

Både PTH/PTHrp-reseptorer og PTH2-reseptorer uttrykkes i cerebellum (tabell 2 og 3). Cerebellum er viktig for koordinasjon og motorisk kontroll, men har i økende grad blitt anerkjent som en mulig bidragsyter hos ulike nevropsykologiske funksjoner som visuospatiell funksjon, læring og hukommelse, eksekutiv funksjon og språk (84). Cerebellum dysfunksjon ser også ut til å spille en rolle i nevropsykiatriske presentasjoner som oppmerksomhets- og hyperaktivitetsforstyrrelse (ADHD), autismedforstyrrelser og schizofreni (84). Det er så vidt vi vet ikke rapportert noen assosiasjon mellom PHPT og cerebellær dysfunksjon. På basis av reseptorenes distribusjon, ville det vært interessant å inkludere cerebellære tester i fremtidige kliniske studier om PHPT.

5 Konklusjon

PTH er en selvstendig mediator for kognitive og psykiske symptomer ved primær hyperparatyroidisme. Dette baserer vi blant annet på at normokalsemisk hyperparatyroidisme medfører biokjemiske endringer i hjernen. Om PTH krysser blod-hjernebarrieren for å gjøre dette er ikke fastslått, men sannsynlig. Effekten av PTH medieres trolig via binding til PTH-reseptorer i hjernen. Den distinkte distribusjonen av reseptorene gjør at vi kan forutsi hvilke symptomer vi forventer ved hyperparatyroidisme, som hukommelsessvikt, angst og depresjon, og hvilke symptomer vi ikke forventer, som svekket eksekutiv funksjon og oppmerksomhet. Når vi sammenlikner dette med resultater fra kliniske studier, så ser vi at reseptordistribusjon i stor grad predikerer hvilke kognitive og psykiske symptomer som er sterkest assosiert med PHPT. I fremtiden kan dette benyttes til å velge gode nevropsykologiske screeningverktøy for å oppdage sekundære psykiske og kognitive symptomer sekundært til sykdommen. Før vi kommer så langt, er det nødvendig med både flere kliniske studier og dyrestudier for å for å bekrefte at PTH-reseptordistribusjon i hjernen er avgjørende for kliniske manifestasjoner ved PHPT.

6 Referanser

1. Boonstra CE, Jackson CE. Serum calcium survey for hyperparathyroidism: results in 50,000 clinic patients. *American journal of clinical pathology* 1971; 55: 523-6.
2. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2006; 21: 171-7.
3. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet (London, England)* 2009; 374: 145-58.
4. Roman SA, Sosa JA, Mayes L, et al. Parathyroidectomy improves neurocognitive deficits in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2005; 138: 1121-8; discussion 8-9.
5. Roman SA, Sosa JA, Pietrzak RH, et al. The effects of serum calcium and parathyroid hormone changes on psychological and cognitive function in patients undergoing

- parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Annals of surgery* 2011; 253: 131-7.
6. Weber T, Eberle J, Messelhauser U, et al. Parathyroidectomy, elevated depression scores, and suicidal ideation in patients with primary hyperparathyroidism: results of a prospective multicenter study. *JAMA surgery* 2013; 148: 109-15.
 7. Lourida I, Thompson-Coon J, Dickens CM, et al. Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: a systematic review. *PloS one* 2015; 10: e0127574.
 8. Eriksen EFB, J; Høiberg, M. Primær hyperparatyroidisme Nasjonal veileder i Endokrinologi 2018.
 9. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009; 94: 335-9.
 10. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007; 92: 3114-21.
 11. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, et al. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004; 89: 5415-22.
 12. Talpos GB, Bone HG, 3rd, Kleerekoper M, et al. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery* 2000; 128: 1013-20;discussion 20-1.
 13. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA surgery* 2016; 151: 959-68.
 14. Clapham DE. Calcium signaling. *Cell* 2007; 131: 1047-58.
 15. Carman JS, Post RM, Goodwin FK, et al. Calcium and electroconvulsive therapy of severe depressive illness. *Biological psychiatry* 1977; 12: 5-17.
 16. Schram MT, Trompet S, Kamper AM, et al. Serum calcium and cognitive function in old age. *Journal of the American Geriatrics Society* 2007; 55: 1786-92.
 17. Prager G, Kalaschek A, Kaczirek K, et al. Parathyroidectomy improves concentration and retentiveness in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 132: 930-5; discussion 5-6.

18. Espiritu RP, Kearns AE, Vickers KS, et al. Depression in primary hyperparathyroidism: prevalence and benefit of surgery. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011; 96: E1737-45.
19. Trombetti A, Christ ER, Henzen C, et al. Clinical presentation and management of patients with primary hyperparathyroidism of the Swiss Primary Hyperparathyroidism Cohort: a focus on neuro-behavioral and cognitive symptoms. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 567-76.
20. Kim SM, Zhao D, Schneider ALC, et al. Association of parathyroid hormone with 20-year cognitive decline: The ARIC study. *Neurology* 2017; 89: 918-26.
21. Bell CF, Warrick MM, Gallagher KC, et al. Neurocognitive performance profile postparathyroidectomy: a pilot study of computerized assessment. *Surgery* 2018; 163: 457-62.
22. Zanooco K, Butt Z, Kaltman D, et al. Improvement in patient-reported physical and mental health after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2015; 158: 837-45.
23. Bradburn S, McPhee JS, Bagley L, et al. Association between osteocalcin and cognitive performance in healthy older adults. *Age and ageing* 2016; 45: 844-9.
24. Shah-Becker S, Derr J, Oberman BS, et al. Early neurocognitive improvements following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *The Laryngoscope* 2018; 128: 775-80.
25. Pang PK, Kaneko T, Harvey S. Immunocytochemical distribution of PTH immunoreactivity in vertebrate brains. *The American journal of physiology* 1988.
26. Nutley MT, Parimi SA, Harvey S. Sequence analysis of hypothalamic parathyroid hormone messenger ribonucleic acid. *Endocrinology* 1995; 136: 5600-7.
27. Balabanova S, King O, Teller WM, et al. Distribution and concentration of immunoreactive parathyroid hormone in brain and pituitary of sheep. *Klinische Wochenschrift* 1985.
28. Balabanova S, Peter J, Reinhardt G. Parathyroid hormone secretion by brain and pituitary of sheep. *Klinische Wochenschrift* 1986.
29. Balabanov S, Tollner U, Richter HP, et al. Immunoreactive parathyroid hormone, calcium, and magnesium in human cerebrospinal fluid. *Acta endocrinologica* 1984.
30. Buhler G, Balabanova S, Milowski S, et al. Detection of immunoreactive parathyroid hormone-related protein in human cerebrospinal fluid. *Experimental and clinical*

- endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association 1997; 105: 336-40.
31. Joborn C, Hetta J, Niklasson F, et al. Cerebrospinal fluid calcium, parathyroid hormone, and monoamine and purine metabolites and the blood-brain barrier function in primary hyperparathyroidism. *Psychoneuroendocrinology* 1991; 16: 311-22.
 32. Fraser RA, Kronenberg HM, Pang PK, et al. Parathyroid hormone messenger ribonucleic acid in the rat hypothalamus. *Endocrinology* 1990; 127: 2517-22.
 33. Fraser RA, Kronenberg HM, Pang PK, et al. Parathyroid hormone messenger ribonucleic acid in the rat hypothalamus. *Endocrinology* 1990.
 34. Hirasawa T, Nakamura T, Morita M, et al. Activation of dihydropyridine sensitive Ca²⁺ channels in rat hippocampal neurons in culture by parathyroid hormone. *Neurosci Lett* 1998; 256: 139-42.
 35. Hirasawa T, Nakamura T, Mizushima A, et al. Adverse effects of an active fragment of parathyroid hormone on rat hippocampal organotypic cultures. *British Journal of Pharmacology* 2000; 129: 21-8.
 36. Lutsenko VK, Ter-Markosian AS, Khlebnikova NN, et al. [Effect of parathyroid hormone on the transport of ⁴⁵Ca²⁺ and ³H-GABA in nerve endings isolated from the rat cerebral cortex]. *Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* 1987; 104: 146-9.
 37. Pang PK, Wang R, Shan J, et al. Specific inhibition of long-lasting, L-type calcium channels by synthetic parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 623-7.
 38. Hull KL, Fathimani K, Sharma P, et al. Calcitropic peptides: neural perspectives. *Comparative biochemistry and physiology Part C, Pharmacology, toxicology & endocrinology* 1998; 119: 389-410.
 39. Akmal M, Tuma S, Goldstein DA, et al. Intact and carboxyterminal PTH do not cross the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY)* 1984; 176: 434-7.
 40. Hironaka T, Morimoto S, Fukuo K, et al. Immunoreactive parathyroid hormones in the circulation and cerebrospinal fluid from patients with renal failure: possible restriction of parathyroid hormone by the blood-brain barrier. *Bone and mineral* 1987; 2: 487-94.
 41. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nature reviews Neuroscience* 2011; 12: 723-38.

42. Lam V, Takechi R, Pallabage-Gamarallage M, et al. The vitamin D, ionised calcium and parathyroid hormone axis of cerebral capillary function: therapeutic considerations for vascular-based neurodegenerative disorders. *PloS one* 2015; 10: e0125504.
43. Arieff AI, Massry SG. Calcium metabolism of brain in acute renal failure. Effects of uremia, hemodialysis, and parathyroid hormone. *The Journal of clinical investigation* 1974; 53: 387-92.
44. Fraser CL, Sarnacki P. Parathyroid hormone mediates changes in calcium transport in uremic rat brain synaptosomes. *The American journal of physiology* 1988; 254: F837-44.
45. Smogorzewski M, Koureta P, Fadda GZ, et al. Chronic parathyroid hormone excess in vivo increases resting levels of cytosolic calcium in brain synaptosomes: studies in the presence and absence of chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1991; 1: 1162-8.
46. Smogorzewski M, Campese VM, Massry SG. Abnormal norepinephrine uptake and release in brain synaptosomes in chronic renal failure. *Kidney international* 1989; 36: 458-65.
47. Islam A, Smogorzewski M, Massry SG. Effect of chronic renal failure and parathyroid hormone on phospholipid content of brain synaptosomes. *The American journal of physiology* 1989; 256: F705-10.
48. Nissenson RA. Chapter 12 - Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-Related Protein. *Osteoporosis (Fourth Edition)*. San Diego: Academic Press, 2013: 259-81.
49. Weaver DR, Deeds JD, Lee K, et al. Localization of parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) and PTH/PTHrP receptor mRNAs in rat brain. *Brain Research Molecular Brain Research* 1995; 28: 296-310.
50. Harvey S, Hayer S. Parathyroid hormone binding sites in the brain. *Peptides* 1993; 14: 1187-91.
51. Usdin TB, Hoare SR, Wang T, et al. TIP39: a new neuropeptide and PTH2-receptor agonist from hypothalamus. *Nature neuroscience* 1999; 2: 941-3.
52. Usdin TB, Gruber C, Bonner TI. Identification and functional expression of a receptor selectively recognizing parathyroid hormone, the PTH2 receptor. *The Journal of biological chemistry* 1995; 270: 15455-8.
53. Bago AG, Dimitrov E, Saunders R, et al. Parathyroid hormone 2 receptor and its endogenous ligand tuberoinfundibular peptide of 39 residues are concentrated in

- endocrine, viscerosensory and auditory brain regions in macaque and human. *Neuroscience* 2009; 162: 128-47.
54. Dobolyi A, Wang J, Irwin S, et al. Postnatal development and gender-dependent expression of TIP39 in the rat brain. *The Journal of comparative neurology* 2006; 498: 375-89.
 55. Brenner D, Bago AG, Gallatz K, et al. Tuberoinfundibular peptide of 39 residues in the embryonic and early postnatal rat brain. *Journal of chemical neuroanatomy* 2008; 36: 59-68.
 56. Faber CA, Dobolyi A, Sleeman M, et al. Distribution of tuberoinfundibular peptide of 39 residues and its receptor, parathyroid hormone 2 receptor, in the mouse brain. *The Journal of comparative neurology* 2007; 502: 563-83.
 57. Wang T, Palkovits M, Rusnak M, et al. Distribution of parathyroid hormone-2 receptor-like immunoreactivity and messenger RNA in the rat nervous system. *Neuroscience* 2000; 100: 629-49.
 58. Moser MB, Rowland DC, Moser EI. Place cells, grid cells, and memory. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 2015; 7: a021808.
 59. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2000; 12: 103-13.
 60. Wolk DA, Dickerson BC. Fractionating verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *NeuroImage* 2011; 54: 1530-9.
 61. O'Keefe J, Speakman A. Single unit activity in the rat hippocampus during a spatial memory task. *Experimental brain research* 1987; 68: 1-27.
 62. Moser EI, Kropff E, Moser MB. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annual review of neuroscience* 2008; 31: 69-89.
 63. Suddendorf T, Corballis MC. The evolution of foresight: What is mental time travel, and is it unique to humans? *The Behavioral and brain sciences* 2007; 30: 299-313; discussion -51.
 64. Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, et al. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982; 297: 681-3.
 65. Braak H, Del Tredici K. Alzheimer's disease: pathogenesis and prevention. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2012; 8: 227-33.
 66. Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW, Jr., et al. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1996; 16: 4491-500.

67. Khan UA, Liu L, Provenzano FA, et al. Molecular drivers and cortical spread of lateral entorhinal cortex dysfunction in preclinical Alzheimer's disease. *Nature neuroscience* 2014; 17: 304-11.
68. Risacher SL, Saykin AJ, West JD, et al. Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Current Alzheimer research* 2009; 6: 347-61.
69. Chao LL, Buckley ST, Kornak J, et al. ASL perfusion MRI predicts cognitive decline and conversion from MCI to dementia. *Alzheimer disease and associated disorders* 2010; 24: 19-27.
70. Thomas E, Maruff P, Paul J, et al. Spatial sequence memory and spatial error monitoring in the Groton Maze Learning Task (GMLT): A validation study of GMLT sub-measures in healthy children. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence* 2016; 22: 837-52.
71. Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of neurophysiology* 2011; 106: 1125-65.
72. Joborn C, Hetta J, Lind L, et al. Self-rated psychiatric symptoms in patients operated on because of primary hyperparathyroidism and in patients with long-standing mild hypercalcemia. *Surgery* 1989; 105: 72-8.
73. Dotzenrath CM, Kaetsch AK, Pfingsten H, et al. Neuropsychiatric and cognitive changes after surgery for primary hyperparathyroidism. *World journal of surgery* 2006; 30: 680-5.
74. Pasiaka JL, Parsons LL. Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World journal of surgery* 1998; 22: 513-8; discussion 8-9.
75. Pasiaka JL, Parsons LL, Demeure MJ, et al. Patient-based surgical outcome tool demonstrating alleviation of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *World journal of surgery* 2002; 26: 942-9.
76. Nader K, Majidishad P, Amorapanth P, et al. Damage to the lateral and central, but not other, amygdaloid nuclei prevents the acquisition of auditory fear conditioning. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, NY)* 2001; 8: 156-63.
77. Blanchard DC, Blanchard RJ. Innate and conditioned reactions to threat in rats with amygdaloid lesions. *Journal of comparative and physiological psychology* 1972; 81: 281-90.

78. LeDoux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, et al. The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1990; 10: 1062-9.
79. Quirk GJ, Armony JL, LeDoux JE. Fear conditioning enhances different temporal components of tone-evoked spike trains in auditory cortex and lateral amygdala. *Neuron* 1997; 19: 613-24.
80. Quirk GJ, Repa C, LeDoux JE. Fear conditioning enhances short-latency auditory responses of lateral amygdala neurons: parallel recordings in the freely behaving rat. *Neuron* 1995; 15: 1029-39.
81. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 169-91.
82. Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *The American journal of psychiatry* 2007; 164: 1476-88.
83. Gotlib IH, Hamilton JP. Neuroimaging and Depression: Current Status and Unresolved Issues. *Current Directions in Psychological Science* 2008; 17: 159-63.
84. O'Halloran CJ, Kinsella GJ, Storey E. The cerebellum and neuropsychological functioning: A critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2012; 34: 35-56.

7 Tabeller

Tabell 1

| Exposure and Study | Study design | Global cognitive function | Memory | Executive function | Attention | Other cognitive domain |
|------------------------------------|-----------------------|---------------------------|--------|--------------------|-----------|------------------------|
| Primary hyperparathyroidism | | | | | | |
| Perrier ^c [15] | RCT | | — | - | —? | — |
| Chiang ^{a,d} [14] | Pre-post | | — | - | - | — |
| Cogan [29] | Pre-post | - | — | — | - | — |
| Dotzenrath ^{a§} [16] | Pre-post | ↑ | ↑- | - | | |
| Goyal ^a [29] | Pre-post | - | - | | | |
| Numann ^{a,c,d} [17] | Pre-post | | ↑↑↑— | - | | ↑↑↑— |
| Roman ^{a,c,d} [9] | Pre-post | | ↑— | | | |
| Walker ^{a,c,d} [12] | Pre-post | | ↑↑↑— | | ↑— | - |
| Babinska ^a [13] | Pre-post | | ↑↑— | - | - | — |
| Casella [34] | Pre-post ^b | - | | | | |
| Mittendorf ^a [33] | Pre-post ^b | | | ↑ | ↑↑ | |
| Prager [32] | Pre-post ^b | | ↑ | | ↑↑— | |
| Roman [31] | Pre-post ^b | | ↑↑↑↑↑ | | | |
| Benge ^d [35] | Pre-post ^b | ↑ | | | | |

Note: Empty cells indicate no relevant results. Arrows and dashes indicate the number of tests conducted under each domain.

^a Study reporting results for more than one type of research design (e.g. prospective and cross-sectional, pre-post surgery and case-control, see [S1 Table](#)).

^b: Pre-post surgery study with no control group.

^c: Total number of tests used or comparisons made not clearly reported.

^d: P values not fully reported.

↑: Postoperative improvement compared to controls (p < .05) indicating elevated PTH levels were harmful.

—: No statistically significant association/difference (p < .05) observed in tests.

?: Direction of change unclear.

Serum PTHs assosiasjon til kognitive domener. Modifisert tabell fra Lourida et al (7)

Tabell 2

Table 1
Distribution of PTHrP and PTH/PTHrP-receptor mRNAs in rat brain

| Brain region ^a | Hybridization intensity ^b | |
|---|--------------------------------------|----------|
| | PTHrP | Receptor |
| Olfactory areas, basal forebrain, and septum | | |
| Main olfactory bulb | 0 | 0 |
| Ant. olfactory nu. | 0-2 * | 0 |
| Piriform (olfactory) cortex | 0-2 * | 0 |
| Bed nu. anterior commissure | 2-3 | 0 |
| Median preoptic nu. | 1 | 0-1 |
| Preoptic area | 0 | 0 |
| Bed nu. stria terminalis | 0 | 0 |
| Diagonal band nuclei | 0 | 0 |
| Ventral pallidum | 0 | 0 |
| Caudate-putamen | 0-3 * | 0 |
| Fundus striata | 0-3 * | 0 |
| Accumbens nucleus | 0-3 * | 0 |
| Olfactory tubercle | 0-3 * | 0 |
| Globus pallidus | 0 | 0 |
| Entopeduncular nu. | 0 | 0 |
| Lambdoid septal nu. | 1-2 | 0 |
| Lateral septal nu. | 0-3 * | 0 |
| Medial septal nu. | 0 | 0 |
| Amygdala | | |
| Nu. lateral olfactory tract | 2 * | 0 |
| Bed nu. accessory olf tract | 3 | 0 |
| Basolateral amygdaloid nu. | 0-3 * | 1 |
| Other amygdaloid nu. | 0-2 * | 0 |
| Cerebral cortex | | |
| | 0-2 * | 0 |
| Hippocampus | | |
| CA1-CA3 fields | 0-3 * | 0 |
| Central zone CA1 | 0-3 * | 2 |
| Tenia tecta | 0-2 * | 2-3 |
| Indusium gresium | 0-2 * | 2-3 |
| Dentate gyrus | 0-2 * | 0 |
| Presubiculum | 1-2 | 0-1 |
| Parasubiculum | 1 | 1-2 |
| Subiculum | 0 | 0 |
| Entorhinal cortex | 0-2 * | 1-2 |
| Thalamus | | |
| Anterodorsal thalamic nu. | 0 | 2 |
| Laterodorsal thalamic nu. | 0 | 1-2 |
| Paraventricular nu. thalamus | 2-3 | 0 |
| Interanterodorsal nu. | 2 | 0 |
| Rhomboid nu. thalamus | 1 | 0-1 |
| Reuniens nu. | 1-2 | 0 |
| Xiphoid nu. thal | 1 | 1 |
| Zona Incerta (medial) | 1 | 0 |
| Medial habenula | 0 | 0 |
| Lateral habenula | 0 | 0 |
| Medial geniculate nu. | 0 | 0-1 |
| Lateral geniculate nu. | 0 | 0 |
| Other thalamic nuclei | 0 | 0 |
| Hypothalamus | | |
| Suprachiasmatic nu. | 0 | 0 |
| Supraoptic nu. | 1 | 0-2 |
| Paraventricular nu. | 1 | 0-1 |
| Arcuate nu. (body) | 1 | 0-1 |
| Arcuate nu. (dorsolateral) | 2-3 | 0 |
| Dorsomedial nu. | 0 | 0 |
| Ventromedial nu. | 0 | 0 |

Table 1 continued

| Brain region ^a | Hybridization intensity ^b | |
|--|--------------------------------------|----------|
| | PTHrP | Receptor |
| Hypothalamus, continued | | |
| Medial tuberal nu. | 2 | 0 |
| Magnocellular tuberohypothal | 0 | 2 |
| Tuberomammillary nu. hypothal | 0 | 1-2 |
| Supramammillary nu. | 3 | 0 |
| Submammillothalamic nu. | 3 | 0 |
| Lateral hypothalamic area | 0-3 * | 0 |
| Mammillary body | 0 | 0 |
| Posterior hypothalamic nu. | 0-2 | 0 |
| Cerebellum | | |
| Purkinje cell layer | 0-3 * | 3 |
| Granule cells | 0 | 0-2 |
| Cerebellar nuclei | | |
| Medial | 0 | 1 |
| Interposed | 0 | 2-3 |
| Lateral | 0 | 1-2 |
| Mesencephalon | | |
| Subthalamic nu. | 0 | 0-1 |
| Pretectal nu. | 0 | 0 |
| Superior colliculus | 1 | 0 |
| Inferior colliculus (dorsal cortex) | 1 | 0 |
| Inferior colliculus (other parts) | 0 | 0 |
| Ventral tegmental area | 0-3 * | 0 |
| Red nu. | 0 | 0-1 |
| Oculomotor nu. | 0 | 0-1 |
| Dorsal raphe nu. | 1 | 0-1 |
| Midbrain central gray | 0 | 0 |
| Substantia nigra | 0 | 1 |
| Interpeduncular nu. (intermediate part) | 1 | 1 |
| Interpeduncular nu. (other subdivisions) | 0 | 1 |
| A7/Kolliker-Fuse/LPB. | 2-3 | 0 |
| Rostral interstitial nu. MLF | 0 | 1-2 |
| Mesencephalic nu. Trigeminal | 0 | 3 |
| Pons and Medulla | | |
| Dorsal tegmental nu. | 0 | 0 |
| Ventral tegmental nu. | 0 | 0 |
| Pontine nu. | 2 | 2 |
| Reticulotegmental nu. | 1 | 2-3 |
| Median raphe nu. | 1 | 0-1 |
| Ventral nu. lateral lemniscus | 1 | 1-2 |
| Motor nu. trigeminal | 0 | 1-2 |
| Sensory nu. trigeminal | 2 | 0 |
| Mesencephalic nu. trigeminal | 0 | 3 |
| Locus coeruleus | 0 | 0 |
| Ventral cochlear nu. | 1 | 2 |
| Dorsal cochlear nu. | 0 | 0 |
| Vestibular nu. (med, lat > Su) | 0 | 1-2 |
| Facial nu. | 0 | 2 |
| Medial superior olive | 2-3 | 0 |
| Trapezoid nu. | 0 | 1 |
| Prepositus hypoglossus (tip) | 0-2 * | 0 |
| Prepositus hypoglossus (main) | 0 | 0 |
| Nu. Solitary tract | 0 | 0 |
| Dorsal motor nu. vagus | 0 | 2-3 |
| Hypoglossal nu. | 0 | 3 |
| Area postrema | 1 | 2-3 |
| Rostroventrolateral retic. nu. | 0 | 3 |
| Lateral reticular nu. | 0 | 3 |
| Inferior olivary complex | 0 | 0-1 |
| External cuneate nu. | 0 | 2-3 |
| Cuneate nu. | 0 | 0 |
| Gracilis nu. | 0 | 0 |

Table 1 continued

| Brain region ^a | Hybridization intensity ^b | |
|---------------------------|--------------------------------------|----------|
| | PTHrP | Receptor |
| Other sites | | |
| Trigeminal ganglion | 0 | 3 |
| Choroid plexus | 2 | 1 |
| Pituitary gland | | |
| Anterior lobe | 1-2 | 0 |
| Intermediate lobe | 0 | 0 |
| Posterior lobe | 0 | 0 |
| Pineal gland | 0 | 0 |
| Cerebral arteries | 2 | 1 |
| Pial coverings | 0 | 2-3 |

^a nu., nucleus.

^b Values listed represent the range of values observed. The intensity of hybridization was rated on a scale from 0 (no detectable specific hybridization) to 3 (intense hybridization signal) as described in the text. Asterisks indicate that only a minority of neurons in a structure were labeled.

Lokalisasjon av PTHrp- og PTH/PTHrp-reseptor mRNA i rottehjernen. (49)

Tabell 3

Table 2. Summary of the location of PTH2R mRNA and PTH2R-ir fibers in human and macaque, and their comparisons to mouse data

| Area | mRNA by RT-PCR in human | mRNA by ISHH in macaque | Cell bodies in mice | PTH2R-ir fibers in human | PTH2R-ir fibers in mice |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Forebrain | | | | | |
| Cerebral cortex | | | | | |
| Frontal cortex | + | | + | | 0 |
| Insular cortex | | | ++ | + | + |
| Hippocampus | + | + | + | | 0 |
| Septum | | | | | |
| Medial septal nucleus | | | 0 | | 0 |
| Lateral septal nucleus | | | +++ | | ++ |
| Amygdala | | | | | |
| Central nucleus | + | +++ | ++ | | ++ |
| Basal nuclei | | + | + | | 0 |
| Lateral nucleus | | + | + | | 0 |
| Medial nucleus | | ++ | ++ | | ++ |
| Cortical nucleus | | + | + | | + |
| Basal ganglia | | | | | |
| Caudate nucleus | +++ | + | ++ | | 0 |
| Putamen | | 0 | | | |
| Globus pallidus | | 0 | + | | 0 |
| Caudate nucleus | | | ++ | | + |
| Nucleus accumbens | | | + | | ++ |
| Substantia innominata | | + | + | | + |
| Diencephalon | | | | | |
| Thalamus | | | | | |
| Anterior thalamic nuclei | | 0 | 0 | + | 0 |
| Midline thalamic nuclei | | + | ++ | ++ | ++ |
| Lateral thalamic nuclei | | 0 | 0 | + | + |
| Ventral thalamic nuclei | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Reticular nucleus | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mediodorsal thalamic nucleus | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Habenular nuclei | | + | + | + | + |
| Posterior thalamic nuclei | | 0 | 0 | + | + |
| Peripeduncular area | | + | + | + | + |
| Suprageniculate thalamic nucleus | | + | + | + | + |
| Medial geniculate body | +++ | | | | |
| Dorsal nucleus | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ventral nucleus | | ++ | ++ | + | + |
| Medial nucleus | | +++ | +++ | ++ | ++ |
| Lateral geniculate body | + | + | + | + | + |
| Pulvinar | 0 | 0 | | | |
| Hypothalamus | | | | | |
| Medial preoptic area | | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Lateral preoptic area | | + | + | + | + |
| Supraoptic nucleus | | + | + | ++ | ++ |
| Supraoptic decussations | | | | ++ | ++ |
| Suprachiasmatic nucleus | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Anterior hypothalamic nucleus | | + | + | + | + |
| Paraventricular nucleus | | +++ | ++ | +++ | +++ |
| Periventricular nucleus | | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Arcuate (infundibular) nucleus | | + | ++ | +++ | +++ |
| Median eminence | | | | +++ | +++ |
| Ventromedial nucleus | | + | + | + | + |
| Dorsomedial nucleus | | + | + | ++ | ++ |
| Lateral hypothalamic area | | ++ | + | ++ | ++ |
| Perifornical nucleus | | + | + | + | + |
| Posterior hypothalamic nucleus | | + | + | ++ | ++ |
| Tuberomammillary nucleus | | + | + | ++ | ++ |
| Premammillary nuclei | | + | + | ++ | ++ |

Table 2. continued

| Area | mRNA by RT-PCR in human | mRNA by ISHH in macaque | Cell bodies in mice | PTH2R-ir fibers in human | PTH2R-ir fibers in mice |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Mamillary body | | | | | |
| Superior mamillary nucleus | | + | ++ | + | ++ |
| Medial mamillary nucleus | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lateral mamillary nucleus | | 0 | 0 | + | ++ |
| Subthalamic nucleus | ++ | + | + | + | + |
| Brainstem | | | | | |
| Midbrain | | | | | |
| Zona incerta | | + | ++ | ++ | +++ |
| Substantia nigra | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Red nucleus | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Subbrachial nucleus | | + | + | ++ | ++ |
| Praetectal area | +++ | + | + | ++ | ++ |
| Superior colliculus | | +++ | ++ | ++ | ++ |
| Inferior colliculus | | + | + | ++ | ++ |
| Parabigeminal nucleus | | +++ | | | |
| Periaqueductal gray | | ++ | ++ | +++ | +++ |
| Dorsal raphe nucleus | | +++ | ++ | ++ | +++ |
| Ventral tegmental area | + | + | ++ | ++ | +++ |
| Oculomotor nuclei | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pons | | | | | |
| Lateral lemniscal nuclei | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Medial paralemniscal nucleus | | 0 | 0 | + | + |
| Pontine tegmentum. | +++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Parabrachial nuclei | | + | + | | |
| Medial | | | | + | + |
| Lateral | | | | +++ | +++ |
| Pontine nuclei | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Superior olive | | 0 | 0 | + | + |
| Pontine reticular formation | + | + | 0 | + | + |
| Principal trigeminal nu. | | + | + | ++ | ++ |
| Motor trigeminal nucleus | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pontine raphe nucleus | | 0 | 0 | + | ++ |
| Vestibular nuclei | | 0 | 0 | + | + |
| Medulla oblongata | | | | | |
| Cochlear nuclei | | | | 0 | 0 |
| Spinal trigeminal nucleus | + | | + | +++ | +++ |
| Prepositus hypoglossal nucleus | | | 0 | 0 | 0 |
| Medullary reticular formation | 0 | | 0 | + | + |
| Inferior olive | 0 | | 0 | 0 | 0 |
| Dorsal vagal complex | + | | | | |
| Nucleus of the solitary tract | | | ++ | ++ | ++ |
| Dorsal motor vagal nucleus | | | 0 | 0 | 0 |
| Area postrema | | | 0 | 0 | 0 |
| Motor hypoglossal nucleus | | | 0 | 0 | 0 |
| Nucleus ambiguus | | | 0 | 0 | 0 |
| Medullary raphe nuclei | | | 0 | 0 | 0 |
| Cerebellum | | | | | |
| Cortex | +++ | | ++ | | + |
| Nuclei | | | 0 | | 0 |

The average number of labeled cells per section in the nucleus is none (0), 1–10 (+), 11–20 (++), or over 20 (+++). Similarly, the density of PTH2R-ir fibers and fiber terminals is represented as none to low (0), moderate (+), high (++), and very high (+++). The density of PTH2R immunolabeling in the hypothalamus and medulla oblongata is determined as the average of two brains. The mice data are based on our previous study (Faber et al., 2007).

Lokalisasjon av PTH2-reseptor mRNA i hjernen hos menneske og macaqueape, av PTH2-reseptorholdige cellekropper i mus og av PTH2-reseptor immunoreaktive fibre (IR) i hjernen hos mus og mennesker. (53)

8 Figurer

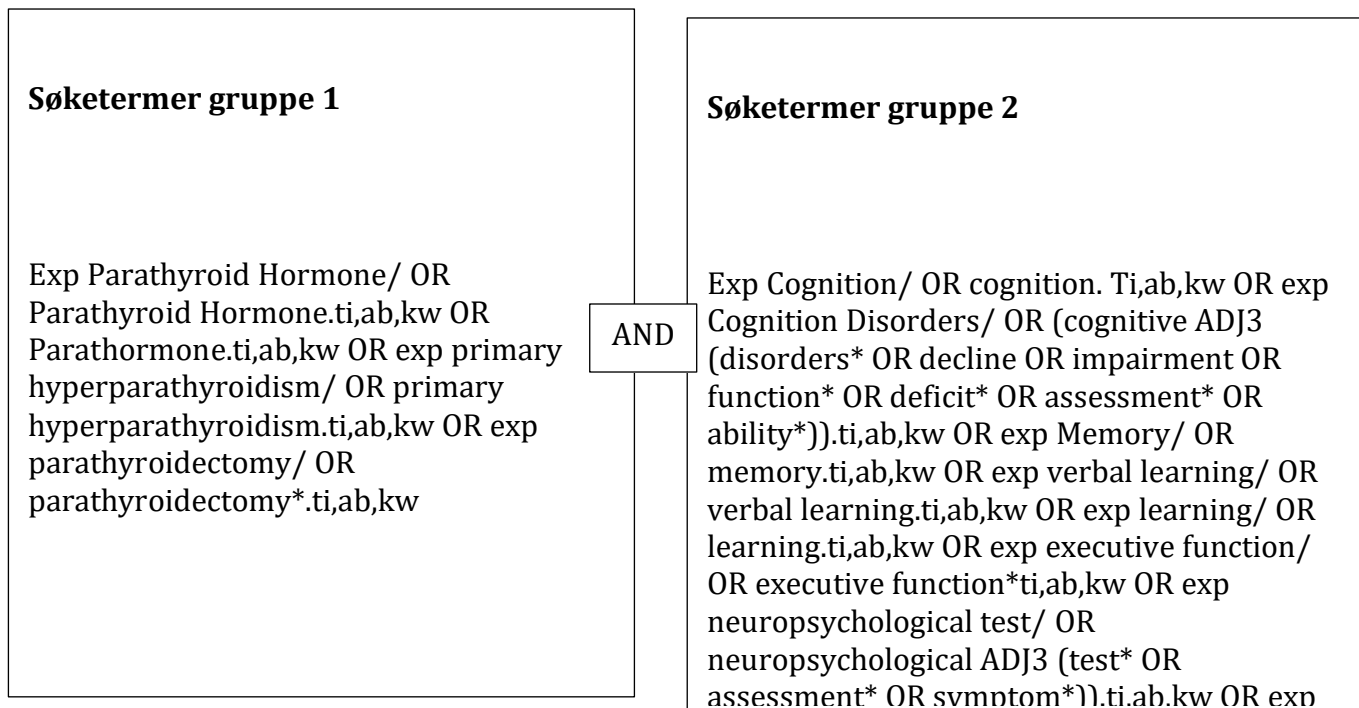
Figur 1

Pasienter med følgende tilstander bør primært få tilbud om operasjon:

- S-Ca (albuminkorrigert) > 0,25 mmol/L over øvre normalgrense.
- Fritt (ionisert) kalsium > 0,12 mmol/l over øvre normalgrense.
- Påvist nyrestein eller nefrokalsinose
- Osteoporose (T-score < -2,5) og/eller lavenergi fraktur.
- Alder < 50 år uansett s-Ca
- Redusert nyrefunksjon med eGFR < 60 ml/min.

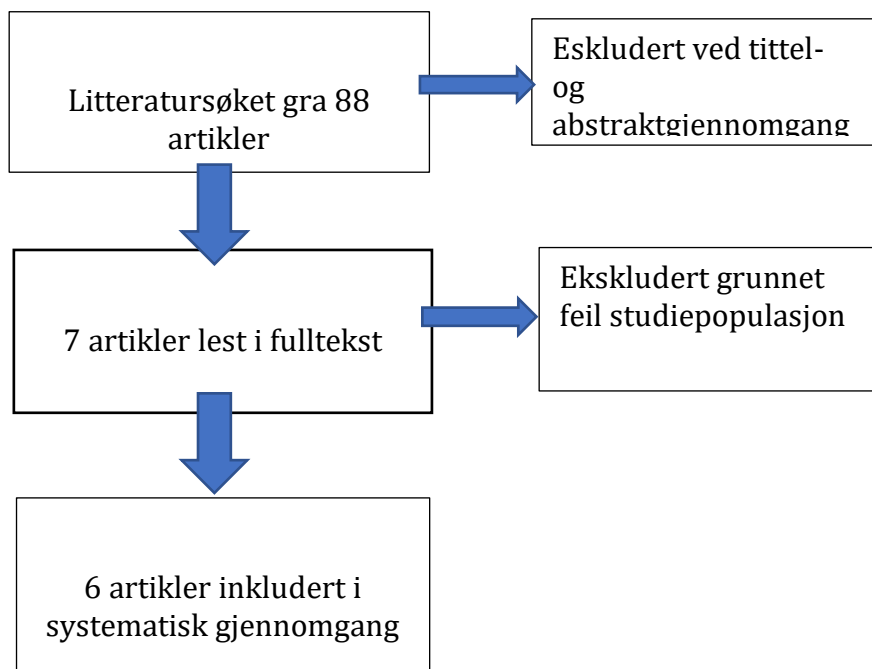
Definitive operasjonskriterier for primær hyperparatyroidisme. Hentet fra nasjonale veileder i endokrinologi (8)

Figur 2



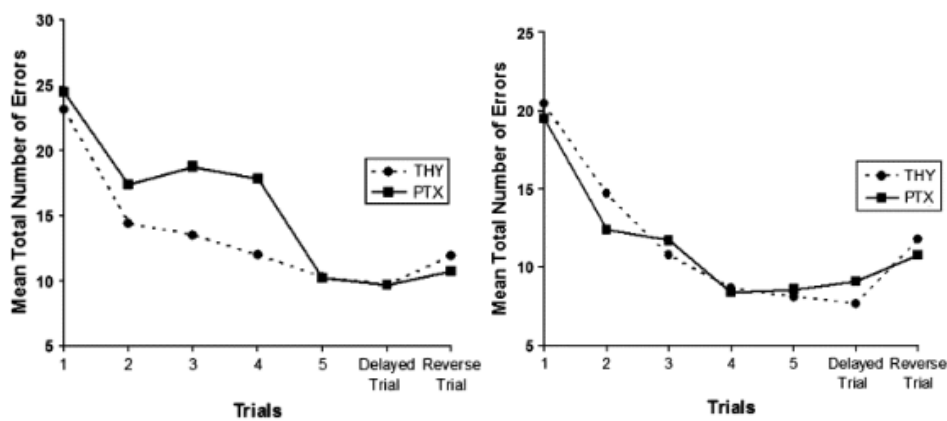
Søketermer og deres organisering i det systematiske litteratursøket.

Figur 3



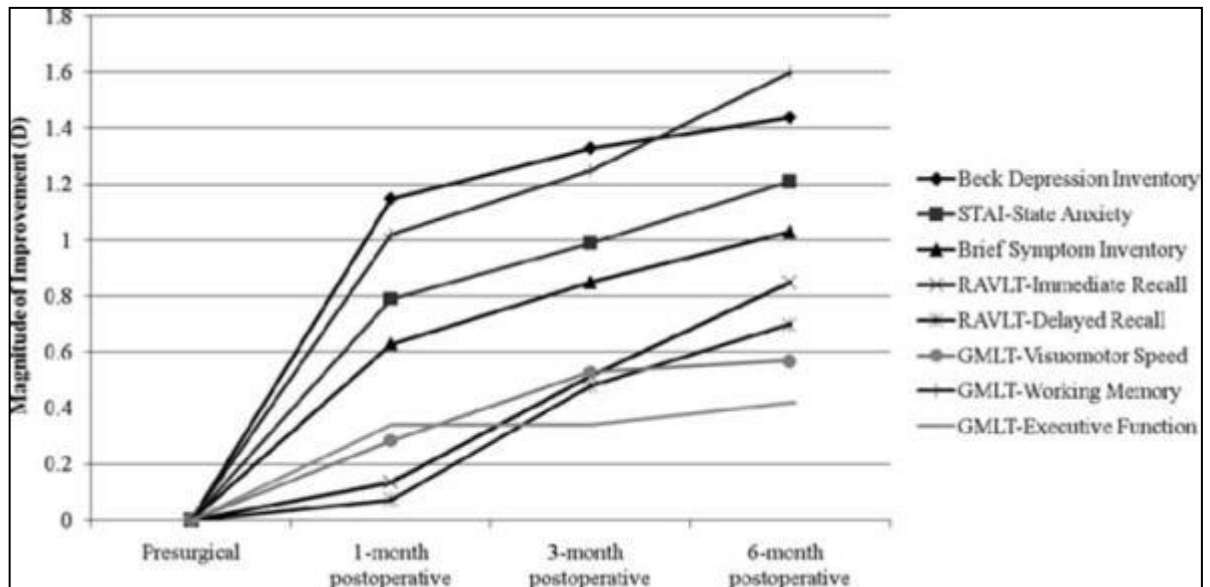
Flytskjema over utvelgelsesprosessen av relevant litteratur i det systematiske søket.

Figur 5



Gjennomsnittlig total antall feil utført i Groton Maze Learning Test (GMLT) preoperativt (venstre) og postoperativt (høyre). THY = thyroidektomipasienter (kontroller) PTX = paratyroidektomipasienter. (4)

Figur 6



Grad av endring i psykologiske og nevrokognitive testresultater som følge av paratyroidektomi. GMLT = Groton Maze Learning Test. RAVLT = Rey auditory verbal learning test (5)

9 Litteraturevaluering

| Land: USA | | År datainnsamling: august 2014 – desember 2015 | |
|--|---|---|--|
| Referanse: Shah-Becker S, Derr J, Oberman BS, Baker A, Saunders B, Carr MM, et al. Early neurocognitive improvements following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. The Laryngoscope. 2018;128(3):775-80. | | Design: kohorte Dokumentasjonsnivå: IIb Dokumentasjonskvalitet: veldig lav | |
| Formål | Materiale og metode | Resultater | Diskusjon/kommentarer |
| <p>To establish a time frame for postoperative improvements in neurocognitive function in patients who undergo parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism by utilizing repeat neuropsychological assessment at multiple time points before and after surgery.</p> <p>Konklusjon: Objective improvements in neurocognitive function following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism were noted as early as 1 week after surgery, which is earlier than previously reported.</p> | <p>A prospective study was conducted at a tertiary academic medical center.</p> <p>50 patients with PHTP who underwent PTx were enrolled.</p> <p>A panel of neurocognitive tests was administered at two separate time points: preop and 1 week postop. Validated neuropsychological assessment tools were utilized, including RAVLT, TMT A and B, BCOWA, WAIS-IV Digit span. The same person ran all the tests.</p> <p>Barona information sheet was used to collect demographic data. Paired t tests were to compare pre- and postoperative scores .</p> | <p>35 patients completed the trial.</p> <p>Hovedfunn: In cognitive testing, significant improvement was noted in immediate recall (P<0,001), working memory (P=0,011), and attention (P=0,008) at 1 week post-operative.</p> <p>Bifunn: 1) Patients in the study had lower than normal immediate memory, delayed recall and delayed recognition prior to surgery, which improved to above average after surgery.</p> <p>No correlation between biochemical abnormalities (i.e. serum PTH and calcium levels) and the severity of symptoms.</p> | <p>Var gr. sammenliknabre i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Nei. Sammenlignet med normalpopulasjon.</p> <p>Er gr. rekruttert fra samme populasjon? ingen kontrollgr.</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert populasjon? Nei. De skulle opereres uansett. Introduserer bias for mot alvorlig sykdom.</p> <p>Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme populasjonen som de eksponerte? NEI</p> <p>Var studien prospektiv? Ja</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Usikkert</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? 35 av 50. nei</p> <p>Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har dalt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp? Nei.</p> <p>Var oppfølgingen lang nok til å påvise positive utfall? Ja. Poenget var å se hvor tidlig man kunne påvise utfall.</p> <p>Er det tatt hensyn til kjente mulige forvekslingsfaktorer i studiens design og/eller analyse. Nei</p> <p>Er den som vurderte resultatene blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var det? Nei, alle var eksponert.</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som</p> <p>Styrke: nevnes ikke</p> <p>Svakhet: høyt frafall av pasienter. Mangel på kontrollgruppe bestående av PHPT med konservativ behandling.</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene?</p> <p>Viser til: 2 andre studier som også har påvist manglende korrelasjon mellom PTH/Ca-nivå og neurosymptomer. Viser til andre studier som også har påvist forbedring i neuro post-PTx, og at det kan komme etter noen få uker postoperativt. Viser ikke til studier som ikke påviste signifikant forskjell i neurologiske utfall postoperativt.</p> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Mekanismen bak hvorfor PHPT fører til nevropsykiatriske manifestasjoner er ikke kartlagt, men jeg vil si at den er biologisk plausibel.</p> |

| | | | |
|---|---|--|---|
| Land: USA | | År datainnsamling: 1990-92, 96-98 og 2011-13 | |
| Referanse: Kim SM, Zhao D, Schneider ALC, Korada SK, Lutsey PL, Guallar E, et al. Association of parathyroid hormone with 20-year cognitive decline: The ARIC study. <i>Neurology</i> . 2017;89(9):918-26. | | Design: kohorte Dokumentasjonsnivå: IIb Dokumentasjonskvalitet: middels | |
| Formål | Materiale og metode | Resultateter | Diskusjon/kommentarer |
| We hypothesized that elevated PTH levels will be independently associated with 20 year cognitive decline in a large population-based cohort. | 12,964 middle-aged white and black ARIC participants without a history of prior stroke, had serum PTH levels and cognitive function measured and tested with repeated cognitive testing performed at 2 follow up visits. Cognitive tests: Delayed Word Recall, Digit Symbol Substitution, Word Fluency test, which were summed in a global Z-score. | The mean (SD) age of the cohort was 57 (6) years, 57% were women, and 24% were black. There was no cross-sectional association of elevated PTH with cognitive global Z-score at baseline ($P>0,05$). Over a median of 20.7 years, participants in each PTH quartile showed a decline in cognitive function. However, there was no significant difference in cognitive decline between each of the top 3 quartiles and the lowest reference quartile ($p>0,05$). | Sjekkliste Var gr. sammenliknabre i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA. Er gr. rekruttert fra samme populasjon? JA. Var de eksponerte individene representative for en definert populasjon? JA. Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme populasjonen som de eksponerte? JA. Var studien prospektiv? JA. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? JA. Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? 12,964 Er det utført en frafallsanalyse? JA Var oppfølgingen lang nok til å påvise positive utfall? 20 år: JA Er det tatt hensyn til kjente mulige forvekslingsfaktorer i studiens design og/eller analyse. JA: demografi, utdanning, kardiovaskulære RF, calcium, fosfat og vitamin D. Er den som vurderte resultatene blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var det? Ikke oppgitt. Hva diskuterer forfatterne som Styrke: Den største prospektive studien gjennomført om PTH korrelerer med kognitiv svekkelse. 20 års oppfølgingsstid. Grundig justering for mange forvekslingsfaktorer. Svakhet: Oppgir høyt frafall av deltakere, og at det høyeste frafallet var blant de med høye PTH-nivåer med samtidig kardiovaskulære RF. De med dårligere baseline kognitiv funksjon hadde også høyt frafall. Dette ble forsøkt medregnet med imputasjonsmodeller. En annen svakhet var at de kun målte PTH ved baseline, og ikke ved oppfølgingsmøtene. De nevner også at denne studien kan ha for lite power for å være en prospektiv analyse. Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? at foreløpige studier viser sprikende resultater angående om PTH er assosiert med kognitiv svekkelse, og at de fleste studiene er tverrsnittstudier. Denne studier står i kontrast til en annen prospektiv kohorte som viste sammenheng mellom PTH og kognitiv svekkelse. Men at deres studiepopulasjon var mindre ($n=514$), mye eldre, og at de kun ble fulgt opp i 10 år, og ikke 20 som i denne studien. I tillegg justerte de ikke for utdanning, CVD-risikofaktorer eller vitamin D nivåer. En annen ARIC studie hvor de ikke fant noen sammenheng mellom PTH og subkliniske hjerneinfarkt eller hvit substans hyperintensitet på MR. Og en ti ARIC studie hvor de ikke fant noen sammenheng mellom PTH og kardiovaskulære hendelser. Begge disse studiene støtter opp om at PTH alene ikke fører til kognitiv svekkelse. |
| Konklusjon Our work does not support an independent influence of PTH on cognitive decline in this population-based cohort study. | Using mixed effects models, we compared the relative decline in individual and global cognitive scores between the top three quartiles of PTH-levels to the reference bottom quartile. The results were adjusted for demographic variables, education, vascular risk factors, and levels of calcium, phosphate, and vitamin D. We imputed missing covariate and follow up cognitive data to account for attrition. | | |

| Land: Sveits | | År datainnsamling: 2007 – 2012 | |
|---|--|--|---|
| Referanse: Trombetti A, Christ ER, Henzen C, Gold G, Brandle M, Herrmann FR, et al. Clinical presentation and management of patients with primary hyperparathyroidism of the Swiss Primary Hyperparathyroidism Cohort: a focus on neuro-behavioral and cognitive symptoms. J Endocrinol Invest. 2016;39(5):567-76. | | Design: kohort Dokumentasjonsnivå: IIb dokumentasjonskvalitet: veldig lav | |
| Formål | Materiale og metode | Resultater | Diskusjon/kommentarer |
| To describe the clinical and biochemical profiles of patients with primary hyperparathyroidism of the Swiss Hyperparathyroidism Cohort, with a focus on neurobehavioural and cognitive symptoms and on their changes in responses to parathyroidectomy | 332 patients diagnosed with hypercalcemic PHPT within the last 12 months were enrolled and followed up over three years. Baseline demographics, medical history, biochemical parameters, BMD, calcium, PTH and Vit D, and current treatment regimens were recorded. This was recorded at least every 6 months. | 332 patients with newly diagnosed PHPT were enrolled. At baseline, 183 patients completed at least one neuropsychological test. Mean age: 67 +/- 15 years. 78% female. Most patients had biochemically mild PHPT. 8 patients had potentially other causes for hypercalcemia. 143 (43%) were symptomatic. 189 (57% were asymptomatic). Only a very low number of patients with cognitive dysfunction or neuropsychological symptoms did not have any other indication for surgery (data not shown). | Sjekkliste Var gr. sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? NEI. Gruppene ble inndelt etter operasjonskriterier, og hadde ulik alvorlighetsgrad av PHPT. Er gr. rekruttert fra samme populasjon? JA. Var de eksponerte individene representative for en definert populasjon? JA. Ikke-eksponerte og eksponerte fra samme populasjon? JA Var studien prospektiv? JA. Ble eksponisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? JA. Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? 112 av 183. NEI. Er det utført en frafallsanalyse? NEI Var oppfølgingen lang nok til å påvise positive utfall? NEI. De som ble operert ble fulgt opp i 3-6mnd, mens de som ikke ble operert ble fulgt opp årlig i 5 år. Det står ingenting om hvor mange som fullførte oppfølgingen. Er det tatt hensyn til kjente mulige forvekslingsfaktorer i studiens design og/eller analyse. NEI Er den som vurderte resultatene blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var det? JA Hva diskuterer forfatterne som Styrke: Stor studiepopulasjon ved baseline, innhented studiedeltakere fra flere sykehus. Studien var ikke begrenset til pasienter som skulle gjennomføre PTx, og representerer derfor en stor grad av variasjon av alvorlighetsgrad av sykdommen. Svakhet: Mulig seleksjonsbias siden kun 9% av pasientene som hadde mulighet til å delta i studien, faktisk deltok. Særlig siden deltakelsesraten var lav hos de pasientene som ikke skulle gjennomgå PTx. Mangel på randomisering og/eller kirurgisk-kontrollgruppe, som gjør at man ikke kan ekskludere en placeboeffekt fra operasjon på nevropsykiatriske symptomer. - De variable intervallene mellom evalueringene. Noen ble evaluert etter 3mnd, mens andre etter ett år. - Mangel på intra og inter-assay koeffisient for variasjon mellom de ulike sentrene pasientene ble behandlet på. Det ble ikke justert for utdannelse, som er en mulig konfunderende faktor. Kun studert pasienter yngre enn 60 år. |
| Konklusjon: PHPT patients often present elevated scores on cognitive dysfunction, but rarely as isolated manifestations. These alterations may be relieved upon treatment by parathyroidectomy. | If a PTx was decided upon during follow-up, neurocognitive function was tested before and 3-6 months after PTx. Neurobehavioural and cognitive status were evaluated annually using the MMS and the Clock Drawing test. They were also evaluated 3-6 months after PTx. To exclude cognitive impairment associated with advanced age, we limited our analysis to the 47 subjects who were younger than 60 years and had completed at least one of the neuropsychological tests. | Negative correlation between MMS-score and serum PTH levels (P<0,01) and between the clock drawing test and serum PTH (p<0,002), respectively at baseline. No relation was found with serum calcium and vitamin D levels. A postsurgical improvement in the MMSE score was observed (P=0,012). Preoperatively, 16% of patients with PHPT scored less than 24 points for MMSE. After PTx, only 5% scored less than 24 points (P<0,001). Those without improvement did not differ in terms of age, serum calcium or PTH levels. No significant change was observed in the non-operated group. | |

| Land: USA | | År datainnsamling: september 2012 – februar 2013 | |
|--|--|--|--|
| Referanse: Zanocco K, Butt Z, Kaltman D, Elaraj D, Cella D, Holl JL, et al. Improvement in patient-reported physical and mental health after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. <i>Surgery</i> . 2015;158(3):837-45. | | Design: Kohorte Dokumentasjonsnivå: IIb Metodisk kvalitet: veldig lav | |
| Formål | Resultateter | Materiale og metode | Diskusjon/kommentarer |
| <p>We hypothesized that 1) patients with PHPT would report improved mental and physical health after undergoing successful PTx compared with control patients undergoing thyroid operation for benign disease. And 2) Both patients with PHPT who meet and do not meet the current consensus guideline recommendations for PTx would have improved mental and physical health after PTx.</p> <p>Konklusjon: Several domains of physical and mental health in patients with PHPT show statistically and clinically important improvement after parathyroidectomy, including in applied cognition.</p> | <p>Adult hypercalcemic PHPT patients scheduled for parathyroidectomy and control patients requiring diagnostic thyroid operation were enrolled prospectively during a 6-month period.</p> <p>Patients were administered clinically relevant PROMIS-health domains via CAT at a preoperative visit and 3 weeks after operation. A change in score of 5 or greater for each PROMIS instrument was defined as clinically important.</p> <p>Statistical significance of pre/post-surgery changes in scores was determined using paired t-test.</p> | <p>A total of 35 patients with PHPT and 9 control patients completed the study.</p> <p>The mean number of PROMIS items answered during an assessment was 67 (range 51-121, SD 15.4). Median completion time was 8.2 minutes (range 3,4-38,4, SD4,7).</p> <p>No statistical significance between the PHPT and control group in the cognition domain preoperatively.</p> <p>Patients with PHPT who underwent curative parathyroidectomy had statistically and clinically important improvements in several PROMIS domains, including applied Applied Cognition-Abilities, and Applied cognition – General Concerns.</p> <p>The score improvement experienced by PHPT patients was 7,0 in applied cognition, which was statistically higher than in the control group. There were no statistical difference in between the PTx group and the control group regarding improvement in Applied Cognition – General Concerns.</p> | <p>Sjekkliste Var gr. sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA. Det viktigste er at begge gruppene ble operert i halsen. Men de var også sammenliknebare mtp kjønn, rase, etnisitet, og serum TSH nivåer. Men, som de nevner i studien, PHPT pasientene kan ha høyere forventning når det gjelder forbedring av kognisjon post-operativt, noe som kan gi en placeboeffekt.</p> <p>Er gr. rekruttert fra samme populasjon? Ikke nevnt</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert populasjon? NEI. De skulle uansett ha PTx.</p> <p>Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme populasjonen som de eksponerte? NEI</p> <p>Var studien prospektiv? JA.</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? JA.</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? NEI 35/53 PHPT og 9/13 kontroll.</p> <p>Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har dalt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp? NEI</p> <p>Var oppfølgingen lang nok til å påvise positive utfall? NEI. Fulgt opp i 3 uker.</p> <p>Er det tatt hensyn til kjente mulige forvekslingsfaktorer i studiens design og/eller analyse. Ikke tatt hensyn til kalsium, vitamin D, alder, utdannelse, tidligere kardiovaskulære hendelser eller kardiovaskulære risikofaktorer.</p> <p>Er den som vurderte resultatene blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var det? JA</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som Styrke: Svakhet: The study was underpowered to detect differences in improvement of PHPT patients compared with controls. The control group experienced a significant worsening of pain intensity after operation compared to patients with PHPT because of a more extensive operation. It is also possible that patients with PHPT have different expectations than patients undergoing thyroid operation with respect to postoperative subject health domains, which could</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Viser til at: De fleste studier angående om PTx er effektiv på nevropsykiatriske symptomer er sprikende. Og at presisjonen til instrumentene mange av disse studiene har benyttet seg av er dårlig.</p> |

| Land: USA | | År datainnsamling: ukjent. | |
|--|---|---|--|
| Referanse Bell CF, Warrick MM, Gallagher KC, Baregamian N. Neurocognitive performance profile postparathyroidectomy: a pilot study of computerized assessment. Surgery. 2018;163(2):457-62. | | | Design: prospektiv kohorte (ukontrollert) Dokumentasjonsnivå: IIb dokumentasjonskvalitet: veldig lav |
| Formål | Materiale og metode | Resultater | Diskusjon/kommentarer |
| <p>The aims of this study are to utilize the LUMOSITY technology to assess baseline preoperative neurocognitive performance profile (NCPP) in patients with PHPT, determine the types of neurocognitive deficits experienced by this population, and examine the effects of PTx on NCPP:</p> <p>Konklusjon: Computerized neurocognitive performance profile assessment validate the neurocognitive benefits of parathyroidectomy. Additional study is needed to determine if this novel method provides long-term, objective, quantifiable, and accessible neurocognitive performance profile assessment in pHPT patients and can serve as valuable diagnostic and prognostic tool</p> | <p>Study population: biochemically unequivocal PHPT</p> <p>LUMOSITY: 9 tester som gir en representasjon av total NCPP: Arithmetic reasoning: mental flexibility and problem solvin. Forward memory span: memory domain Reverse memory span: memory and attention Object recognition: memory TMT B: speed of processing and mental flexibility.</p> <p>Word list learning: memory domain.</p> <p>NCPP evaluated preop, 2W and 6 month preop.</p> <p>Kontroll? Nei. (normalpopulasjon).</p> <p>Justering: alder og kjønn.</p> | <p>42 enrolled. 34 utførte pretest. 30 av disse utførte 2W postoptest, og 20/35 utførte 6mnd.</p> <p>Frafall pga. Tekniske problemer, ikke gjennomført test eller komorbiditet. Utført complete case analyse.</p> <p>Ingen forskjell i alder eller kjønn.</p> <p>Total NCPP: significant deficit in baseline. 2W did not improve sign. 6 month improved signi. No significant deficit between 6 month postop and age- and sex matched normal population.</p> <p>Individual test batteries: preop deficit in: memory span. TMTB and word list learning. 2W postop: trend toward improvement. 6 mo: significantly improvemtn. Memory span and TMT B no longer deficient compared to controls.</p> <p>Complete case analyse.</p> | <p>Var gr. sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Nei. Kontrollgruppen var normalverdier av NCPP. Disse fikk ikke utført kirurgi. Men de var sammenliknbare mht alder og kjønn.</p> <p>Er gr. rekruttert fra samme populasjon? Nei.</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert populasjon? Nei. De eksponerte oppfylte definitive kriterier for kirurgi. Skjevhet mot alvorlig grad av sykdom.</p> <p>ikke-eksponerte og eksponert gruppe fra samme populasjon? Nei (normalpopulasjon).</p> <p>Utført poweranalyse? NEI</p> <p>Var studien prospektiv? Ja</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? 30/45 og 20/45. nei</p> <p>Er det utført en frafallsanalyse? NEI</p> <p>Var oppfølgingen lang nok til å påvise positive utfall? Sannsynligvis. 20 stykker målte ved 6mnd.</p> <p>Er det tatt hensyn til kjente mulige forvekslingsfaktorer i studiens design og/eller analyse. Nei. Kun kjønn og alder. Ikke kalsium eller vitamin d, ikke utdannelse, estimert IQ, angst/depresjon eller komorbiditet.</p> <p>Er den som vurderte resultatene blindet? JA</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som</p> <p>Styrke:</p> <p>Svakhet: liten studiepopulasjon, lite power, alle deltakere oppfylte definitive kirurgiske kriterier (bias mot mer alvorlig sykdom), liten variasjon blant studiepopulasjonen, frafall på 20% som kan introdusere bias. Ingen endocrinological surgical control. Lack of correlative pen-paper versions to validate computerized tedsing. Repeated trials with the same test can have improced performance (especially since there were no controlgroup). There were only significant improvements in cumulative total score, this is probably because of lack of power to see changes in each test (granular improvements).</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? NEI</p> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? JA</p> |

| Land: Finland | | År datainnsamling: ukjent | |
|---|---|---|---|
| Referanse Bradburn S, McPhee JS, Bagley L, Sipilä S, Stenroth L, Narici MV, et al. Association between osteocalcin and cognitive performance in healthy older adults. Age and ageing. 2016;45(6):844-9. | | Design: Tversnittstudie Dokumentasjonsnivå: III dokumentasjonskvalitet: lav | |
| Formål | Materiale og metode | Resultater | Diskusjon/kommentarer |
| <p>To examine the relationship between bone composition and plasma markers of bone remodeling (inkludert PTH) with measures of cognitive performance in healthy adults.</p> | <p>Participants: young (18-30) and relatively healthy older (69-81) participants. Those who completed all of the cognitive assessments and had matching plasma samples available were enrolled in the study.</p> <p>Excluded if any comorbidities. Measured: education levels, lifestyle (smoking, alcohol, supplement use).</p> | <p>Participants: young men, n = 64, young women, n = 70, old men, n = 109, old women n = 116 were enrolled in the study.</p> <p>Investigations into serum PTH, vit D and calcium were not significantly associated with any of the measures of cognitive functioning.</p> <p>Justert for alder og kjønn</p> | <p>Definert populasjon: Ja. Normalpopulasjon.</p> <p>studiedeltakere representativ for populasjonen? JA. Rekruttert friske fra normalpopulasjonen.</p> <p>Er de som fullførte studien annerledes enn de som ikke gjorde det? Ikke utført analyser som sammenligner de som takket nei til å være med i studien med de som detoltok.</p> <p>Responstrate: ukjent</p> <p>Stadarisert dataanalyse: JA</p> <p>Adekvate metoder I dataanalyse: JA</p> <p>Styrker: Ser på normalpopulasjonen, sannsynligvis liten skjevhet mot alvorlig sykdom.</p> |
| <p>Konklusjon: (relevant for min problemstilling): ingen korrelasjon mellom PTH og kognitiv svekkelse.</p> | <p>Piror to testing was Geriatric depression scale, and MMS performed. Only those who achieved less than 5 points on GDS or greater than 23 points on MMS were included.</p> <p>Cognitive domains were assessed using CANTAB system. Three tests: spatial span, one touch stockings and paired associate learning for hhv working memory capacity, executive functioning and episodic memory.</p> <p>Each score was transformed into a Z-score based on the young average. A global cognition score was determined as the sum of the three individual outcomes.</p> | | |