

Łukasz Kunert¹, Mariusz Sołtysik¹, Grzegorz Buła², Jacek Gawrychowski², Robert Pudło¹

¹Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Endokrynologicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Zaburzenia psychiczne u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc

Mental disorders in patients with primary hyperparathyroidism

Abstract

Primary hyperparathyroidism can be manifested by the presence of psychopathological symptoms. In many cases, especially in the early phase of the disease, these symptoms may be the only clinical manifestation.

The aim of study was to collect the results of the most important published studies on the prevalence of mental disorders in the PHPT.

The results of clinical trials indicate a significant increase of depressive symptoms, anxiety, impairment of the cognitive functions and a reduced quality of sleep and quality of life among patients with PHPT.

The presented studies and case reports indicate a regression of psychopathological symptoms after parathyroidectomy.

Psychiatria 2016; 13, 2: 105–115

Key words: primary hyperparathyroidism, PHPT, cognitive functions, depression, anxiety, quality of life

Przytarczycy — umiejscowienie i funkcja

Przytarczycy to małe gruczoły znajdujące się zazwyczaj na tylnej powierzchni tarczycy, w okolicach jej górnych i dolnych biegunów. Mogą też znajdować się wewnątrz miększu tarczycy, w grasicy, worku osierdziowym bądź śródpiersiu przednim lub tylnym. Najczęściej u ludzi występują cztery gruczoły przytarczyczne, rzadziej więcej (do ośmiu), sporadycznie jest ich trzy lub mniej. W warunkach fizjologicznych mają kulisty kształt, rozmiar nieprzekraczający 5 mm i łączną masę 100–120 mg [1–3]. Podstawową funkcją przytarczyc jest utrzymywanie homeostazy jonów wapnia w płynie zewnątrzkomórkowym i surowicy krwi, poprzez wydzielanie parathormonu (PTH) — głównego regulatora gospodarki wapniowej. Utrzymuje on prawidłowe stężenie jonów wapnia (Ca^{2+}) w płynie pozakomórkowym poprzez mobilizację

jonów wapnia i fosforanów nieorganicznych z kości, w mechanizmie hamowania różnicowania i aktywacji osteoklastów, co prowadzi do uwalniania wapnia i fosforanów nieorganicznych do płynu pozakomórkowego [4]. Kolejnym mechanizmem działania parathormonu, regulującym stężenie jonów wapnia, jest stymulacja kłębuszkowej reabsorpcji jonów Ca^{2+} , hamująca wydalanie wapnia z moczem. Ponadto PTH pobudza syntezę kalcytriolu, który wpływa na wzrost wchłaniania jonów wapnia z jelita cienkiego [1].

W odpowiedzi na niskie stężenie jonów wapnia w surowicy krwi obwodowej, w przeciągu kilku sekund do około minuty wzrasta sekrecja parathormonu [5]. Z kolei przy dużym stężeniu jonów Ca^{2+} wydzielanie PTH jest hamowane i dochodzi do przekształcenia go w nieaktywne formy, usuwane z organizmu przez wątrobę i nerki [6].

Pierwotna nadczynność przytarczyc

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) to jedna z najczęściej występujących chorób endokrynologicz-

Adres do korespondencji:

Łukasz Kunert
Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii
ul. Pyskowska 49
42-612 Tarnowskie Góry
e-mail: l.kunert@o2.pl

Tabela 1. Objawy subklinicznej pierwotnej nadczynności przytarczyc**Table 1.** Symptoms of subclinical primary hyperparathyroidism

Maski	Objawy
Nefrologiczna	Nawrotowa kamica nerkowa, odmiedniczkowe zapalenie nerek, przewlekła niewydolność nerek, poliuria, nykturia, polidypsja
Reumatologiczna	Bóle kostno-stawowe i mięśniowe
Gastroenterologiczna	Nawrotowa choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki, kamica dróg żółciowych, zaparcia
Endokrynologiczna	Cukrzyca, moczówka prosta nerkopochodna
Kardiologiczna	Nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, wapnienie zastawek i mięśnia sercowego
Hematologiczna	Niedokrwistość, oporna na leczenie

nych. Obserwuje się ją u 0,1–0,35% populacji [1]. Dane dotyczące społeczeństwa amerykańskiego wskazują, że u osób dorosłych pod względem częstości występowania, wśród schorzeń gruczołów wydzielania wewnętrznego, ustępuje tylko cukrzyca, chorobom tarczycy i zespołowi policystycznych jajników [1, 7, 8].

W zależności od źródła określa się, że PNP może się pojawić u 30–42 osób na 100 000 [9, 10]. Występuje niezależnie od wieku, największe nasilenie zachorowań obserwuje się jednak u osób starszych, między piątą a siódmą dekadą życia, najczęściej po 60. rż. [7, 11]. Częstość zachorowania zależy od płci, częstsze zachorowania odnotowuje się wśród kobiet. Szacuje się, że po 40. rż. PNP rozpoznaje się u jednej kobiety na 500 i jednego mężczyzny na 2000 osób [11, 12].

Najczęstszą przyczyną PNP (75–85%) jest pojedynczy gruczolak przytarczyc, w drugiej kolejności mnogie gruczolaki oraz przerost przytarczyc (10–15%). Nie wielki odsetek PNP (< 1%) jest spowodowany rakiem przytarczyc. Poza sporadycznie występującą PNP (95%) może wystąpić PNP uwarunkowana genetycznie (5%). Do najczęstszych postaci rodzinnych zaliczane są zespoły mnogiej gruczolakowatości (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) typu 1 i 2A, łagodną rodzinną hiperkalcemię hipokalcjuriyczną, zespół: nadczynność przytarczyc-guz szczęki (HPT-JT, *hyperparathyroidism-jaw tumor*), izolowana rodzinna PNP, ciężką PNP noworodków [8, 9, 12–16]. Za czynniki, które mogą sprzyjać wystąpieniu PNP, uznaje się napromieniowanie okolicy szyi [12, 13] oraz długotrwałe stosowanie soli litu [11, 14].

Typowe objawy PNP spowodowane są występowaniem zmian kostnych — resorpcji podokostnowej, akroosteolizy, guza brunatnego i osteoporozy, która nierzadko prowadzi do złamań patologicznych oraz zaburzenia czynności nerek, najczęściej przejawiających się jako, obustronna, nawrotowa, kamica nerkowa [15, 17].

Pełnoobjawowa PNP dotyczy zaledwie 20% zachorowań [3, 15, 17]. U 80% chorych [14, 18] występuje, opisana w latach 60. XX wieku postać subkliniczna, nazywana też bezobjawową [9, 19]. W przypadku tych zachorowań wyniki badań laboratoryjnych nie odbiegają od wyników pacjentów z klasyczną postacią PNP, objawy przybierają jednak formy „masek”: nefrologicznej, reumatologicznej, gastroenterologicznej, endokrynologicznej, kardiologicznej, hematologicznej [3, 7]. Najczęstsze objawy hiperkalcemii w subklinicznej postaci PNP przedstawiono w tabeli 1.

Innymi niecharakterystycznymi objawami PNP mogą być również zaburzenia gospodarki węglowodanowej (nietolerancja glukozy) oraz lipidowej (obniżenie stężenia HDL-cholesterolu [*high-density lipoprotein*], wzrost stężenia triglicerydów) [17, 20].

W wielu źródłach opisywana jest normokalcemiczna postać PNP, określana jako wczesna lub łagodna manifestacja choroby [21–23].

Zaburzenia psychiczne w PNP

Pierwotna nadczynność przytarczyc niejednokrotnie manifestuje się występowaniem objawów psychopatologicznych [3, 7]. W początkowej fazie choroby wielu pacjentów nie zgłasza żadnych dolegliwości somatycznych, opisując jednak apatię, osłabienie i męczliwość, zaburzenia snu, utratę apetytu, zaburzenia funkcji poznawczych, głównie pogorszenie pamięci oraz zaburzenia afektywne i lękowe [12, 24, 25]. W cięższych postaciach PNP obserwuje się występowanie omamów, urojeń oraz zaburzeń świadomości pod postacią splątania, a nawet śpiączki [24].

Do najczęstszych objawów psychicznych pojawiających się w przebiegu PNP zalicza się obniżenie nastroju, zaburzenia snu, labilność emocjonalną, objawy neuroasteniczne, drażliwość, pogorszenie funkcji poznawczych,

pogorszenie codziennego funkcjonowania [3, 11–15, 20, 24, 26–33].

Istnieją doniesienia o zależności nasilenia objawów psychopatologicznych od stężenia wapnia w surowicy, wrażliwość na hiperkalcemię jest jednak bardzo zmienna osobniczo.

Łagodna hiperkalcemia (< 3 mmol/l) w większości przypadków nie powoduje wystąpienia wyraźnych objawów, w sporadycznych przypadkach można zaobserwować obniżenie nastroju.

Przypadki średnio nasilonej hiperkalcemii (3–3,5 mmol/l) nierzadko wiążą się z występowaniem zaburzeń psychiatrycznych.

Przy przewlekłym utrzymywaniu się hiperkalcemii nagłe pojawienie się objawów należy do rzadkości, zazwyczaj można mieć z nim do czynienia dopiero przy wzroście stężenia wapnia powyżej 3,5 mmol/l [24, 34].

Inna hipoteza mówi, że nasilenie zaburzeń psychicznych w PNP nie jest zależne od stężenia jonów wapnia, a ich występowanie wiąże się z wieloma innymi czynnikami, takimi jak osobowość przedchorobowa czy czynniki społeczno-kulturowe [27].

Zaburzenia funkcji poznawczych w PNP

Zaburzenia funkcji poznawczych chorych z rozpoznąną PNP były tematem wielu badań. Większość z nich miała na celu porównanie sprawności funkcji poznawczych pacjentów przed i po zabiegu operacyjnym [35].

W 1978 roku Cogan i wsp. [36], przebadali 4 chorych operowanych z przyczyny PNP, 4 z powodu wtórnej nadczynności przytarczyc oraz, jako grupę kontrolną, 4 osoby poddane podobnym zabiegom chirurgicznym. Do oceny funkcji poznawczych użytych zostało osiem narzędzi — testy matryc Ravena (TMR, *Raven's Progressive Matrices*), Skala Pamięci Wechslera (WMS, *Wechsler Memory Scale*), Neurologiczny Wskaźnik Pogorszenia Funkcji Poznawczych (*Neurologic Index of Mental Impairment*), Developmental Test of Visual-Motor Integration (VMI, *Visual Motor Items*), test DSST (*Digit Symbol Substitution Test*), 10-sekundowy test szybkiego powtarzanego łączenia kciuka i palca wskazującego Reitana (FTT, *Finger Tapping Test*), Testu Łączenia Punktów (TMT, *Trail Making Test*), Testu Pamięci Figur Geometrycznych Graham-Kendall (*Graham-Kendall Memory-For-Designs Test*).

Badania przeprowadzone były przed zabiegiem operacyjnym oraz średnio po 3,6 miesiąca po zabiegu.

Nie wystąpiła znacząca różnica między wynikami uzyskanymi przed i po zabiegu operacyjnym u pacjentów z PNP, wykazano jednak znamienne poprawę całkowitej sprawności funkcji poznawczych, rozwiązywania problemów niewerbalnych i umiejętności wzrokowo-motorycznych

u chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc [35, 36]. Numann i wsp. [37] porównali funkcje poznawcze u 10 pacjentów z PNP oraz 10 pacjentów ortopedycznych z prawidłowym stężeniem wapnia w surowicy. W badaniu użytych zostało siedem kwestionariuszy oceniających funkcje poznawcze — WMS, podskale wiadomości, słownikową, podobieństwa i wzorów z klocków Testu Inteligencji WAIS (*Wechsler Adult Intelligence Scale*), Test Rozpoznawania Twarzy (*Facial Recognition Test*), Test Pamięci Wzrokowej Bentona (BVRT, *Benton Revised Visual Retention Test*) oraz TMT i FTT. Szczegółowym celem badania było wykazanie wpływu zabiegu usunięcia przytarczyc na funkcje poznawcze, w szczególności na orientację, pamięć krótkotrwałą oraz sprawność wzrokowo-przestrzenną. Wykazano poprawę funkcji poznawczych w zakresie pamięci krótkotrwałej, skupienia uwagi oraz logicznego rozumowania, po zabiegu paratyroidektomii.

Pacjenci z PNP, mimo braku wykazanych różnic w warunkach badania, zarówno przed, jak i po zabiegu operacyjnym, uzyskiwali wyższe wyniki w TMT. Zbiorcza analiza wyników wykazała poprawę w zakresie funkcji poznawczych w grupie pacjentów z PNP [35, 37].

Podobnych testów do oceny zaburzeń funkcji poznawczych użyli Brown i wsp. [38]. W badaniu wzięto udział 34 pacjentów z PNP, 19 z nich zostało ponownie przebadanych po 6 miesiącach po zabiegu paratyroidektomii. Pacjenci zostali przebadani przy użyciu podskali podobieństwa, wzorów z klocków i symboli cyfr WAIS, TMT, testu oceniającego pamięć krótkotrwałą — *Short-Term Memory Distractor Test*, oraz FTT.

Wykazano zależność między hiperkalcemią a występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych, w szczególności pamięci krótkotrwałej, funkcji motorycznych oraz fluencji słownej. Badania przeprowadzone po 6 miesiącach wskazywały na utrzymywanie się zaburzeń funkcji poznawczych pomimo wykonanego zabiegu operacyjnego [35, 38].

Dwóch testów do oceny zaburzeń funkcji poznawczych użyto do oceny zależności między stężeniem wapnia w surowicy a zaburzeniami funkcji poznawczych wśród indyjskiej populacji chorych z PNP [39].

Badaniu, przy użyciu wszechstronnej skali oceny psychiatrycznej (CPRS, *Comprehensive Psychopathological Rating Scale*) oraz skali oceny pamięci i inteligencji (*the scale for Memory and Intelligence for Hindi-speaking populations*), poddano 39 pacjentów. 14 spośród nich miało rozpoznąną PNP, 12 było zakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego z powodu chorób pęcherzyka żółciowego, 13 miało rozpoznany przerost gruczołu tarczowego. Pacjentów poddano ocenie przed zabiegami operacyjnymi oraz po upływie

tygodnia, 6 tygodni oraz 3 i 6 miesięcy od zabiegu. Ocena stanu psychicznego przed zabiegiem operacyjnym wykazała większe nasilenie zaburzeń psychicznych w poszczególnych podskalach, które uległo znacznemu zmniejszeniu po zabiegu operacyjnym, nie wykazano jednak poprawy w zakresie funkcji poznawczych [35, 39].

W badaniu Pragera i wsp. [40] udział wzięło 20 pacjentów, 2 z bezobjawową, 11 z skąpoobjawową oraz 7 z pełnoobjawową PNP. Wszyscy chorzy zostali poddani badaniu, przy użyciu Testu D2 — Test do Badania Uwagi oraz Testu Zapamiętywania Liczb (części *Wilde Intelligence Test*), przed oraz po 6 i 12 tygodniach po zabiegu operacyjnym.

Wykazano znacznie wyższe wyniki w teście D2 już po 6 tygodniach, natomiast poprawę w Teście Zapamiętywania Liczb po 12 tygodniach [25, 40].

Ocenę funkcji poznawczych, przy użyciu Testu Stroopa (*Stroop Color Word Interference Test*), podskali symboli cyfr WAIS, testu *Royal Melbourne Memory for Prose Test* oraz testu *Unusual Shapes Test* przeprowadzili w 2005 roku Chiang i wsp. [41].

Dwudziestu pacjentów z rozpoznaniem PNP oraz tyle samo hospitalizowanych z powodu schorzeń ortopedycznych poddano badaniu przed zabiegiem oraz po operacji, pacjentów w grupie badanej średnio po 125 dniach, natomiast osoby w grupie kontrolnej średnio po 82 dniach. Metody badawcze były tak dobrane, aby jednocześnie możliwa była ocena nasilenia zaburzeń lękowych i zaburzeń nastroju. Nie wykazano znaczących różnic między obiema grupami zarówno pod względem zaburzeń funkcji poznawczych jak i zaburzeń afektywnych [35, 41].

Jakość życia pacjentów z PNP

Do oceny jakości życia pacjentów z PNP Pasięka i Parsons [42] użyli Wizualnej Skali Analogowej (VAS, *Visual Analogue Scale*); 63 pacjentów operowanych z powodu PNP oraz 54 pacjentów hospitalizowanych w związku z zabiegiem usunięcia wola obojętnego tarczycy miało za zadanie ocenić, w skali od 0 do 100 (gdzie 0 oznaczało brak jakichkolwiek dolegliwości a 100 było równoznaczne z ekstremalnym nasileniem), nasilenie 13 specyficznych dla schorzenia objawów, takich jak między innymi osłabienie, bóle kostne i stawowe, zaburzenia zapamiętywania, drażliwość, wahań nastroju.

Kwestionariusz był uzupełniany przez badanych przed zabiegiem operacyjnym oraz po 7 dniach, 3 miesiącach i po upływie roku czasu od zabiegu.

Wykazano znamienne wyższe średnie nasilenie objawów w grupie pacjentów z PNP, w porównaniu

z grupą kontrolną. Wyniki pooperacyjne wskazywały na znamienne zmniejszenie nasilenia dolegliwości już po 7 dniach od zabiegu. Mimo że nasilenie objawów wykazywało tendencję do zmniejszania się, wyniki uzyskane po 3 i 12 miesiącach nie wykazały znamienego zmniejszenia nasilenia dolegliwości. Należy zaznaczyć, że średnia wieku w grupie pacjentów z PNP była wyższa niż w grupie kontrolnej, co mogło powodować większe nasilenie niektórych dolegliwości w grupie badanej [35, 42].

W 1999 roku przebadano 155 mężczyzn i kobiet z PNP przy użyciu Kwestionariusza SF-36 (*MOS-SF-36, Medical Outcome Study Short Form 36*), oceniającego takie czynniki, jak zdrowie w rozumieniu ogólnym, funkcjonowanie fizyczne i jego ograniczenie, zdrowie psychiczne, ograniczenie funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowanie społeczne, ból somatyczny oraz męczliwość. Pacjentów poddawano badaniu przed zabiegiem paratyroidotomii oraz po 2 i 6 miesiącach.

Burney i wsp. wykazali gorsze funkcjonowanie badanych we wszystkich dziedzinach w porównaniu z normami referencyjnymi dla populacji ogólnej. Badanie po 6 miesiącach wykazało znamienne poprawę funkcjonowania we wszystkich dziedzinach. Nie wykazano natomiast zależności między badanymi czynnikami a stężeniem wapnia w surowicy [35, 43]. W kolejnym badaniu Pasięka i Parsons [44], przy użyciu skali VAS, przebadali 32 pacjentów z PNP, 22 z wtórną nadczynnością przytarczyc oraz 10 z trzyczłonową nadczynnością przytarczyc. Grupę kontrolną stanowiło 32 badanych z chorobami tarczycy.

W badaniu przedoperacyjnym najwyższe średnie wyniki spośród wszystkich czterech grup uzyskano w grupie pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc. Pacjenci z PNP uzyskiwali nieco niższe wyniki i uskarżali się na większą męczliwość, zaburzenia pamięci, wahania nastroju i drażliwość. Wyniki uzyskane przez badanych z trzyczłonową nadczynnością przytarczyc były porównywalne z grupą z PNP. Występowanie najmniejszego nasilenia objawów obserwowane było w grupie kontrolnej.

W badaniach pooperacyjnych już po upływie 7 dni obserwowano u pacjentów z PNP znamienne obniżenie średniego wyniku uzyskanego w skali VAS oraz znaczne zmniejszenie nasilenia męczliwości i objawów emocjonalnych w tym wahań nastroju, drażliwości, obniżenia nastroju, zaburzeń pamięci oraz bólów kostnych i stawowych [35, 44].

W tym samym roku, 53 chorych z tak zwaną bezobjawową PNP zostało przebadanych przez Talposa i wsp. [45], za pomocą kwestionariusza SF-36. Badanych po-

dzielono na dwie grupy, 25 pacjentów zostało poddanych zabiegowi operacyjnego usunięcia przytarczyc, 28 było poddanych wyłącznie obserwacji. Obserwację wszystkich pacjentów prowadzono przez okres dwóch lat. Wykazano znaczącą poprawę w zakresie dwóch dziedzin — funkcjonowania emocjonalnego i społecznego u pacjentów poddanych paratyroidektomii już po 6 miesiącach po zabiegu [35, 45].

W 2002 roku opublikowano wyniki wielośrodowego badania Pasieki i wsp. [46]. W ocenie jakości życia udział wzięło 203 pacjentów z PNP. Dwudziestu siedmiu przebadano na Uniwersytecie w Adelajdzie (Australia), 54 na Uniwersytecie Medycznym w Wisconsin (USA) oraz 122 pacjentów z rozpoznaniem PNP i 58 z rozpoznaniem wola obojętnego tarczycy, przebadanych na Uniwersytecie w Calgary (Kanada).

Do oceny jakości życia użyto, stworzonego na potrzeby badania, kwestionariusza *Parathyroid Assessment of Symptoms* (PAS), opartego na kwestionariuszu VAS. Ujawniono, że główną dolegliwością pacjentów z PNP przed zabiegiem była męczliwość. Innymi często występującymi dolegliwościami były osłabienie, obniżenie lub wahania nastroju, bóle stawowe i zaburzenia pamięci.

Wykazano, że zabieg operacyjny powodował znaczną redukcję objawów PNP, co w efekcie prowadziło do poprawy jakości życia pacjentów [35, 46].

Również w 2002 roku opublikowano wyniki badań przeprowadzonych na 72 pacjentach z PNP. Zostali oni podzieleni na dwie grupy, pierwszą stanowiły 43 osoby z tak zwaną bezobjawową PNP, drugą 29 pacjentów ujawniających typowe objawy PNP. Narzędziem badawczym był kwestionariusz SF-36. W badaniu przedoperacyjnym pacjenci z bezobjawową PNP wykazywali znaczne obniżenie w zakresie funkcjonowania fizycznego i męczliwości, pacjenci z pełnoobjawową PNP wykazywali pogorszenie w zakresie wszystkich dziedzin poza ogólnym obrazem stanu zdrowia, w porównaniu z normami przyjętymi dla wieku. Po roku Sheldon i wsp. [47] zaobserwowali znaczącą poprawę w zakresie zdrowia psychicznego i męczliwości w grupie pacjentów z bezobjawową PNP oraz poprawę we wszystkich dziedzinach poza ogólnym obrazem zdrowia w grupie pacjentów z pełnoobjawową PNP [35, 47].

Wynik badania 56 chorych z PNP, przeprowadzonego przez Quirosa i wsp. w 2003 roku, przy użyciu Kwestionariusza HSQ (*Health Outcomes Institute Health Status Questionnaire*) opartym na SF-36, wykazał znaczącą poprawę w zakresie ogólnego obrazu zdrowia, męczliwości, siły mięśni i nastroju, po upływie miesiąca od zabiegu paratyroidektomii oraz zależność między

redukcją objawów a stężeniami wapnia i parathormonu w surowicy [35, 48].

Edwards i wsp. [49] w 2006 roku opublikowali wyniki badania 258 pacjentów poddanych paratyroidektomii. Ocena jakości życia została przeprowadzona, podobnie jak w przypadku poprzedniego badania przy użyciu Kwestionariusza HSQ. Badania przeprowadzono przed zabiegiem operacyjnym oraz po upływie 1, 3 i 6 miesięcy, oraz po roku i 2 latach. Miesiąc od zabiegu ujawniono znaczącą poprawę w zakresie ogólnego obrazu zdrowia, poziomu męczliwości oraz nastroju. Po 6 miesiącach zaobserwowano znaczącą poprawę w zakresie siły mięśni, wytrzymałości oraz zmniejszenie poziomu lęku, podobne wyniki uzyskano w badaniach po roku i dwóch latach [49].

W 2015 roku, przy użyciu Kwestionariusza 15D, Ryhänen i wsp. porównali jakość życia 124 pacjentów przed i po zabiegu paratyroidektomii [50]. Przed zabiegiem operacyjnym pacjenci z PNP uzyskiwali znacząco niższe wyniki. Największe obniżenie obserwowane było w zakresie funkcji poznawczych, uczucia dyskomfortu, zaburzeń nastroju, witalności, aktywności seksualnej i wydalania. Nie wykazano zależności między nasileniem objawów a stężeniem wapnia i parathormonu w surowicy. Wynik badania wskazywał na graniczną znamienność zależności nasilenia objawów od stężenia witaminy D. Wyniki uzyskane po 6 i 12 miesiącach po zabiegu operacyjnym były znacząco wyższe od wartości uzyskiwanych przed zabiegiem. Poprawa jakości życia miała kliniczną istotność u 77,4% pacjentów poddanych zabiegowi paratyroidektomii [50].

Zaburzenia depresyjne i lękowe w PNP

W 1996 roku opublikowane zostały wyniki pracy White'a i wsp. [51]. Grupę badaną stanowiło 55 pacjentów z nadczynnością przytarczyc, grupę kontrolną 30 pacjentów oczekujących na zabieg endoprotezoplastyki stawu biodrowego oraz 22 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Ocena stanu psychicznego wykonana została przy użyciu Kwestionariusza Ogólnego Stanu Zdrowia (GHQ, *General Health Questionnaire*), Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*) oraz kwestionariusza Paykel Clinical Interview Schedule for Depression.

Nie wykazano znamiennych różnic między nasileniem zaburzeń depresyjnych i lękowych w obu grupach. Wykazano natomiast ujemną korelację między nasileniem zaburzeń lękowych i zaburzeń snu a stężeniem parathormonu w surowicy [51].

Większość badań publikowanych w ostatnich latach dotyczy kompleksowej oceny stanu psychicznego pa-

cjentów z PNP oraz wpływu zabiegu paratyroidotomii na objawy psychopatologiczne.

Przykładem może być opublikowana w 2005 roku praca Roman i wsp. [52], w której przebadanych zostało 28 pacjentów przygotowywanych do zabiegu paratyroidotomii. Dwudziestu trzech spośród nich zostało ponownie przebadanych 2–4 tygodnie po zabiegu. Grupę kontrolną stanowiło 27 pacjentów przed zabiegiem tyroidektomii, spośród których 18 zostało ponownie przebadanych po zabiegu. Do oceny zaburzeń depresyjnych użyto Inwentarza Samooceny Depresji Becka (BDI, *The Beck Depression Inventory*), do oceny zaburzeń lękowych Inwentarza Stanu i Cechy Lęku (STAI, *The Spielberg State-Trait Anxiety Inventory*). Ocenę nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych przeprowadzono przy użyciu Testu 15 Słów Reya (RAVLT, *The Rey Auditory Verbal Learning Test*) oraz Testu Labiryntu Grotona (GMLT, *The Groton Maze Learning Test*).

Wykazano znamienne większe nasilenie zaburzeń depresyjnych u pacjentów z PNP, które uległy poprawie po zabiegu operacyjnym, oraz większe nasilenie lęku jako stanu, różnice te nie osiągnęły jednak cech znamienności statystycznej. Nie wykazano większego nasilenia zaburzeń pamięci słownej oraz lęku jako cechy. Pacjenci z PNP wykazywali natomiast opóźnienie procesu uczenia się, które zmniejszyło się po zabiegu. Wykazano także istnienie korelacji między nasileniem zaburzeń uczenia się a stężeniem parathormonu w surowicy [52].

Dotzenrath i wsp. [53] przebadali 30 osób z PNP i 30 z wolem obojętnym, przy użyciu Skali Depresji Hamiltona (HRDS, *Hamilton Depression Rating Scale*), w celu oceny zaburzeń depresyjnych, oraz w celu oceny zaburzeń funkcji poznawczych, Test Pamięci Wzrokowej Bentona (*Benton Test*), *Multiple Word Test* (MWT), test ZVT oceniający organiczne uszkodzenia mózgu oraz przesiewowy test psychometryczny DEM Tect. Uczestnicy byli badani przed oraz 6 miesięcy po zabiegu operacyjnym.

Wykazano większe nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych wśród pacjentów z PNP w stosunku do grupy kontrolnej oraz znamienne ich poprawę 6 miesięcy po zabiegu operacyjnym. Pacjenci z PNP wykazywali znacznie większe nasilenie objawów psychopatologicznych. Wykazywali oni jednak także tendencję do ich redukcji po zabiegu operacyjnym.

Badającym nie udało się wykazać zależności między nasileniem objawów psychopatologicznych i zaburzeniami funkcji poznawczych a wynikami badań laboratoryjnych [53].

Badanie Weber i wsp. [54] dotyczyło występowania zaburzeń depresyjnych i lękowych wśród pacjentów

z PNP, jakości ich życia oraz wpływu zabiegu operacyjnego na powyższe zmienne. Sześćdziesięciu sześciu pacjentów z rozpoznaną PNP zostało poddanych badaniu przy użyciu skali HADS, Kwestionariusza Zdrowia Pacjenta-9 (PHQ-9, *Patient Health Questionnaire-9*) i Kwestionariusza SF-12 będącego skróconą wersją Kwestionariusza SF-36 służącego do oceny jakości życia. Badania były przeprowadzane przed oraz po 12 miesiącach od zabiegu operacyjnego.

Wykazano zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych i lękowych po zabiegu operacyjnym, jednak bez cech znamienności statystycznej oraz znamienne poprawę jakości życia po zabiegu paratyroidotomii. Wykazano również istnienie zależności między nasileniem przedoperacyjnych objawów neuropsychologicznych a stężeniem wapnia w surowicy [54].

Opublikowane w 2007 roku badanie miało na celu subiektywną ocenę nasilenia objawów neuropsychologicznych przez pacjentów z PNP poddanych paratyroidotomii w rok po zabiegu operacyjnym. Dwudziestu pięciu pacjentów poproszono o porównanie swojego stanu sprzed i po zabiegu operacyjnym przy użyciu kwestionariusza składającego się z ośmiu pytań potwierdzających lub zaprzeczających obecności objawów — męczliwości, zaburzeń pamięci, trudności w skupieniu uwagi, obniżenia nastroju, drażliwości, zaburzeń snu oraz niepokoju. Thsukahara i wsp. nie wykazali występowania poprawy w zakresie żadnego z objawów [55].

Także w Polsce przeprowadzone zostało badanie mające na celu ocenę występowania zaburzeń funkcji poznawczych oraz zaburzeń depresyjnych wśród pacjentów z PNP. W 2011 roku Babińska i wsp. poddali ocenie 35 pacjentów poddawanych operacji usunięcia przytarczyc z powodu PNP oraz 35 chorych operowanych z powodu innych schorzeń chirurgicznych. Do oceny zaburzeń depresyjnych użyto BDI, do oceny nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych Test Pamięci Wzrokowej Bentona (BVRT, *Benton Visual Retention Test*), Test Sortowania Kart z Wisconsin (WCST, *Wisconsin Card Sorting Test*), *Test Memory Verbal Learning Test by F. Hillers* (DCS), RAVLT, TMT oraz Test Fluencji Słownej (*Verbal Fluency Test*). Pacjenci byli badani przed oraz 12 miesięcy po zabiegu. Wykazano znamienne większe nasilenie zaburzeń depresyjnych w grupie pacjentów z PNP niż w grupie kontrolnej, uzyskane przez tych chorych wyniki nie przekroczyły jednak wartości granicznej pozwalającej na rozpoznanie obecności depresji w teście Becka.

Po zabiegu nastąpiło znamienne zmniejszenie nasilenia zaburzeń depresyjnych.

Wynik badania wstępnego wykazał również większe nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych w grupie pacjentów z PNP, takich jak trudności w skupieniu

uwagi, pogorszenie niewerbalnego procesu uczenia się, pogorszenia pamięci krótkotrwałej, fluencji słownej oraz funkcji wzrokowo-konstrukcyjnych. W badaniu porównawczym po zabiegu operacyjnym wykazano znamienne poprawę funkcji poznawczych w zakresie pamięci wzrokowej, funkcji wzrokowo-konstrukcyjnych oraz pamięci krótkotrwałej. Nie wykazano korelacji między wynikami uzyskanymi w testach neuropsychologicznych a stężeniem wapnia w surowicy [56].

Podjęta również została próba oszacowania nasilenia zaburzeń depresyjnych i lękowych, ryzyka suicydalnego oraz jakości życia wśród populacji chorych z PNP oraz wpływu zabiegu operacyjnego na nasilenie tych objawów. Nasilenie zaburzeń depresyjnych oceniano na podstawie skali HADS, na podstawie kwestionariusza PHQ-9 oceniano nasilenie zaburzeń depresyjnych oraz ryzyka samobójczego. Nasilenie zaburzeń lękowych badano przy użyciu skali HADS. Do badania jakości życia użyty został Kwestionariusz SF-36. W latach 2006–2010 przed oraz po 2 tygodniach, a także po 6 i 12 miesiącach po zabiegu operacyjnym zostało poddanych ocenie 194 pacjentów z PNP i 186 z wolem guzkowym obojętnym.

Weber i wsp. [57] wykazali większe nasilenie zaburzeń depresyjnych oraz zaburzeń lękowych w grupie pacjentów z PNP. Pacjenci ci uzyskali znamienne niższe wyniki całościowej oceny jakości życia.

Wynik badania pooperacyjnego wykazał znamienne zmniejszenie nasilenia zaburzeń depresyjnych i lękowych w grupie badanej oraz znamienne lepsze wyniki całościowej oceny jakości życia. Ryzyko samobójcze u pacjentów z PNP zmniejszyło się o połowę w stosunku do wartości wyjściowej.

Warto również podkreślić, że w badaniu nie wykazano podobnych zależności w porównaniu badań przed i pooperacyjnych w grupie kontrolnej [57].

W najnowszym, opublikowanym w 2015 roku badaniu, Zanocco i wsp. [58] opisali badanie przeprowadzone wśród 35 pacjentów z PNP i 9 pacjentów ze zdiagnozowanymi guzkami tarczycy, badanych przy użyciu internetowej platformy PROMIS. Kwestionariusz ten obejmował takie zagadnienia, jak męczliwość, zainteresowanie aktywnością seksualną, satysfakcję seksualną, zaburzenia snu, osłabienie związane z zaburzeniami snu, nasilenie bólu, a także złość, lęk, funkcje poznawcze oraz zaburzenia nastroju. Przedoperacyjne badanie porównawcze wykazało większe nasilenie dolegliwości, we wszystkich badanych zagadnieniach, w grupie pacjentów z PNP, tylko w przypadku oceny nasilenia bólu i fizycznego funkcjonowania różnice te były jednak znamienne statystycznie.

W badaniu wykonanym 3 tygodnie po zabiegu operacyjnym uwidoczniło zmniejszenie dolegliwości w zakresie męczliwości, nasilenia bólu, fizycznego funkcjonowania, zmęczenia spowodowanego zaburzeniami snu a także lęku, zaburzeń nastroju i funkcji poznawczych [58].

Zaburzenia snu w PNP

W związku z opisywanym występowaniem zaburzeń snu w PNP, w 2014 roku Murray i wsp. [59] opublikowali badanie dotyczące zaburzeń snu wśród pacjentów z PNP oraz wpływu zabiegu paratyroidektomii na poprawę jakości snu. Stu piętnastu pacjentów przebadano przy użyciu Skali Nasilenia Bezsenności (ISI, Insomnia Severity Index) oraz 8 dodatkowych pytań dotyczących wzorca snu, przed oraz po 6 miesiącach po zabiegu operacyjnym.

Wyniki badań przedoperacyjnych wykazały, że 62,6% pacjentów wykazywało zaburzenia snu, a 25,2% spełniało kryteria rozpoznania bezsenności.

Porównanie wyników uzyskanych przed i po zabiegu w skali ISI wskazuje na znamienne poprawę jakości snu w pacjentów z PNP po wykonanej paratyroidektomii [59].

Kazuistyka

W literaturze pojawiają się liczne prace kazuistyczne dotyczące występowania zaburzeń psychicznych w PNP. Trzy spośród nich zasługują na szczególną uwagę.

W pracy z 1964 roku Agras i Oliveau [60] opisują przypadek 64-letniej pacjentki przywiezionej przez rodzinę do szpitalnej Izby Przyjęć po tym, jak w trakcie kłótni zaatakowała swojego 70-letniego męża rusztem z pieca. Przy przyjęciu na oddział była wrogo nastawiona, podejrzliwa w stosunku do otoczenia, w silnym lęku, wypowiadała urojenia prześladowcze, okresowo obserwowano u niej agresję. Przejawiała cechy depresyjnego nastroju, umiarkowane obniżenie napędu psychomotorycznego, wypowiadała zamiary suicydalne. Rodzina relacjonowała, że od 8 miesięcy stopniowo nasilały się objawy przejawiające się wypowiedaniem obraźliwych skierowanych pod adresem członków rodziny, nieufnym nastawieniem do sąsiadów, oskarżaniem ich o szpiegowanie jej. Pacjentka wielokrotnie zarzucała mężowi, że ten nie pracuje. Równoległe z nasilaniem się objawów psychotycznych, nasilały się objawy depresyjne, takie jak uczucie smutku, spadek energii i motywacji do działania, uczucie bezradności i beznadziejności, utrata wagi, zaburzenia snu, nasilenie dolegliwości somatycznych oraz występowanie myśli samobójczych.

Pogłębienie wywiadu wskazywało na występowanie objawów psychopatologicznych od 34 lat. Pierwszy epizod

„załamanie nerwowego” miał miejsce po narodzinach pierwszego dziecka. Każdemu kolejnemu porodowi towarzyszyły, jak to określała rodzina, „nasilenia trudnych cech jej charakteru”. Pięć lat przed przyjęciem na oddział pacjentka została poddana zabiegowi usunięcia żylaków, po którym obserwowano u niej epizod dezorientacji, w trakcie którego chodziła nago po domu, nie kontrolowała oddawania moczu i stolca, widywała węże w łóżku, domagała się rozpuszczenia wybielacza w wodzie, żeby móc je oczyścić. Miewała też wrażenie, że widzi moment ślubu córek i narodzin własnych dzieci.

W rutynowym badaniu radiologicznym stwierdzono zmiany osteoporotyczne kości.

Wyniki wykonanych badań laboratoryjnych, w tym podwyższone stężenie wapnia w surowicy i obniżone fosforanów, wraz obrazem klinicznym, sugerowały rozpoznanie PNP.

Z powodu nasilenia pobudzenia i agresywnego zachowania w czasie obserwacji na oddziale u pacjentki zastosowano terapię dwoma zabiegami elektrowstrząsów, uzyskując redukcję objawów depresyjnych. Nie wpłynęły one jednak na nasilenie objawów psychotycznych.

Dwa tygodnie po przyjęciu na oddział u pacjentki przeprowadzono chirurgiczny zabieg usunięcia przytarczyc. Już po 48 godzinach od zabiegu u chorej zaobserwowano wycofanie objawów psychotycznych, w dalszym ciągu utrzymywało się jednak negatywne nastawienie do rodziny. W trakcie badania kontrolnego, po trzech miesiącach od wypisu, u pacjentki nie obserwowano już żadnych objawów psychotycznych, poprawie uległy też relacje między domownikami. W odczuciu rodziny pacjentka stała się pogodniejsza i „sympatyczniejsza” niż kiedykolwiek w przeszłości [60].

O występowaniu zaburzeń psychotycznych w przebiegu PNP oraz spektakularnej poprawie po zabiegu chirurgicznym wspominają również Papa i wsp. [61] w swoim artykule z 2003 roku, gdzie opisali przypadek 72-letniego pacjenta, który zgłosił się do Izby Przyjęć z powodu stanu splątania, pobudzenia psychoruchowego, drażliwości oraz utraty pamięci krótkotrwałej. W relacji rodziny, pacjent od dwóch miesięcy skarżył się na uczucie osłabienia, brak apetytu i nasilające się objawy depresyjne. Wcześniej leczył się psychiatrycznie, przyjmował sertralinę. Terapia okazała się jednak nieskuteczna, a objawy stopniowo stawały się coraz bardziej uciążliwe.

W wywiadzie nie doszukano się epizodów psychotycznego zachowania w przeszłości. Również wywiad rodzinny nie wskazywał na obecność przypadków chorób psychicznych wśród krewnych.

W badaniu psychiatrycznym zaobserwowano silny niepokój psychoruchowy, zaburzenia orientacji allopsychicznej, chaotyczny tok myślenia, urojenia prześladowcze, a także

obecność myśli samobójczych. W badaniu przedmiotowym nie uwidoczniiono znacznych odchyleń od stanu prawidłowego, poza tachykardią zatokową z częstością rytmu 100 uderzeń na minutę. Wyniki badań laboratoryjnych wykazały znaczne podwyższenie stężenia wapnia i parathormonu w surowicy. Za najbardziej prawdopodobne uznano rozpoznanie PNP. W badaniu USG uwidoczniiono guz w dolnym płacie lewego bieguna tarczycy. Odstawiono leczenie antydepresyjne, dożylnie podawano pacjentowi roztwór soli fizjologicznej, furosemid i kalcytoninę, w celu obniżenia stężenia wapnia w surowicy. Piątego dnia u pacjenta wykonano zabieg paratyroidektomii. Po usunięciu guza poziom wapnia w surowicy gwałtownie spadł, powodując znaczną poprawę stanu psychicznego, wraz z całkowitym ustąpieniem objawów wytwórczych [61].

Grønli i Wynn, w 2013 roku [62] opisali przypadek 70-letniego pacjenta z długimi, powtarzającymi się epizodami depresji w wywiadzie. Z powodu ciężkiej depresji przyjęto go na oddział psychiatryczny. Była to jego piąta hospitalizacja.

Przy przyjęciu na oddział pacjent skarżył się na smutek i apatię, zaburzenia apetytu oraz nietrzymanie moczu. Przed przyjęciem przyjmował przez 3 miesiące fluoksetynę w dawce 40 mg, bez widocznej poprawy stanu klinicznego.

W badaniu przedmiotowym przejawiał cechy odwodnienia. W badaniach laboratoryjnych uwagę zwracało podwyższone stężenie kreatyniny oraz obniżone albuminy. Stężenie wapnia w surowicy było wysokie, nie przekraczało jednak górnej granicy normy.

Po nawodnieniu chory został przekazany na oddział psychogeriatryczny, gdzie zastosowano leczenie wenlafaksyną w dawce 225 mg, nie uzyskując dostatecznej poprawy. W związku z tym u pacjenta zdecydowano się przeprowadzić terapię elektrowstrząsową i uzyskano jedynie częściową poprawę stany psychicznego. Pacjenta wypisano do domu z zaleceniem kontynuacji leczenia wenlafaksyną.

W trakcie diagnostyki nietrzymania moczu zdiagnozowano u niego przerost gruczołu krokowego. Został poddany operacji usunięcia prostaty. W trakcie pobytu na oddziale chirurgicznym zwrócono uwagę na nieco podwyższone stężenie parathormonu i zaczęto podejrzewać u niego PNP.

Trzy miesiące po zabiegu usunięcia gruczołu krokowego ponownie trafił na oddział psychiatryczny z podobnymi objawami jak w trakcie poprzedniego pobytu, w tym przypadku jednak bez cech odwodnienia.

W wykonanych badaniach laboratoryjnych stężenie wapnia znajdowało się jeszcze w granicach normy, stężenie parathormonu początkowo było w granicach normy, przy

kolejnym oznaczeniu wykazano już jego podwyższenie. Pacjentowi wykonano scyntyografię, która uwidoczniała dwa gruczolaki przytarczyc.

Po wykonanym zabiegu paratyroidektomii objawy depresyjne wycofały się w czasie kilku dni. Wielokrotnie badania kontrolne wskazywały na utrzymywanie się poprawy stanu psychicznego jeszcze przez trzy lata od zabiegu [62].

Wnioski

Już od 1978 roku opisuje się występowanie zaburzeń psychicznych u chorych cierpiących na pierwotną nadczynność przytarczyc. Celem artykułu było zebranie najważniejszych dotychczasowych doniesień w tym temacie. Wyniki badań wskazują na znaczne nasilenie występowania zaburzeń depresyjnych, zaburzeń lękowych, zaburzeń funkcji poznawczych oraz pogorszenia jakości snu i jakości życia w PNP.

Ważnym jest również fakt, że zaburzenia te ustępują częściowo lub całkowicie po wykonaniu zabiegu paratyroidektomii.

Przedstawione opisy przypadków wskazują również na znamienny wpływ zabiegu operacyjnego, na znaczne zmniejszenie nasilenia zaburzeń psychicznych w PNP,

także w sytuacjach, kiedy objawy psychopatologiczne są wyraźnie zaznaczone. Dowodzą one również, że zaburzenia psychiczne mogą być dominującym objawem choroby.

W badaniach nie została wskazana bezpośrednia przyczyna występowania oraz nasilenia zaburzeń psychicznych u pacjentów z PNP. Prawdopodobna wydaje się zależność nasilenia objawów psychicznych od stężenia wapnia, parathormonu w surowicy, tylko pojedyncze badania wykazują jednak istnienie takiej korelacji.

Pojawia się pytanie, czy w związku ze znacznie częstszym, w stosunku do populacji ogólnej, występowaniem zaburzeń psychicznych u pacjentów z PNP, warty rozważenia nie byłoby wprowadzenie, jako standardu, przesiewowej diagnostyki w kierunku zaburzeń depresyjnych, zaburzeń lękowych oraz zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów leczonych z rozpoznaniem PNP. Należy jednak pamiętać, że zaburzenia te, w wielu przypadkach, nie przybierają na tyle dużego nasilenia, aby istotnie wpływać na codzienne funkcjonowanie pacjentów, dlatego też część z nich nie jest świadomych istnienia problemu. Z tego powodu wskazanym wydaje się stosowanie w badaniach bardziej czułych narzędzi przesiewowych.

Streszczenie

Pierwotna nadczynność przytarczyc może przejawiać się występowaniem objawów psychopatologicznych. W wielu przypadkach objawy te, zwłaszcza w początkowej fazie choroby, mogą być jej jedyną manifestacją kliniczną.

Celem pracy było zebranie najważniejszych opublikowanych dotychczas doniesień naukowych dotyczących występowania zaburzeń psychicznych w PNP.

Zebrane w pracy wyniki badań klinicznych wskazują na znaczne nasilenie występowania zaburzeń depresyjnych, zaburzeń lękowych, zaburzeń funkcji poznawczych oraz pogorszenie jakości snu i jakości życia wśród chorych z PNP.

Zarówno przedstawione badania, jak i opisy przypadków, wskazują na ustępowanie objawów psychopatologicznych po wykonaniu zabiegu paratyroidektomii.

Psychiatria 2016; 13, 2: 105–115

Słowa kluczowe: *pierwotna nadczynność przytarczyc, PNP, funkcje poznawcze, depresja, lęk, jakość życia*

Piśmiennictwo:

1. Pietkiewicz M., Nienartowicz E., Sokołowska-Dąbek D. i wsp. Nadczynność przytarczyc: podstawy molekularne zaburzeń, diagnostyka i możliwości terapeutyczne. *Postepy Hig. Med. Dosw. (online)* 2010; 64: 555–567.
2. Phitayakorn R., McHenry C.R. Parathyroidectomy: overview of the anatomic basis and surgical strategies for parathyroid operations. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 2007; 5: 89–102.
3. Kokot F., Franek E. Choroby przytarczyc. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2005: 1088–1090.
4. Saliba W., El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J. Am. Board Fam. Med.*, 2009; 22: 574–581.
5. Naveh-Many T., Silver J. Regulation of parathyroid hormone gene expression by hypocalcemia, hypercalcemia, and vitamin D in the rat. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 1313–1319.
6. Carrillo-López N., Fernández-Martin J.L., Cannata-Andia J.B. The role of calcium, calcitriol and their receptors in parathyroid regulation. *Nefrologia* 2009; 29: 103–108.
7. Śliwa K., Marciniak I., Obołończyk Ł., Wiśniewski P., Sworczak K. Epidemiologia pierwotnej nadczynności przytarczyc w populacji osób w wieku 55 lat i więcej. *Probl. Hig. Epidemiol.* 2010; 91: 248–255.
8. Krysiak R., Okopień B., Herman Z.S. Pierwotna nadczynność przytarczyc. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2005; 4: 1016–1023.
9. Niedźwiecki S., Kuzdak K., Kaczka K. i wsp. Prospektywna ocena częstości występowania pierwotnej nadczynności przytarczyc u

- chorych z wolem guzowatym. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2006; XXI: 469–473.
10. Łącka K. Molecular aspects of the etiopathogenesis of the parathyroid gland diseases. *Endokrynol. Pol.*, 2005; 56: 327–333
 11. Krysiak R., Okopień B., Herman Z.S. Pierwotna nadczynność przytarczyc. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2005; 114: 1016–1024.
 12. Coker L.H., Rorie K., Cantley L. i wsp. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann. Surg.* 2005; 242: 642–650.
 13. Orlo C.H., Grant C.S., Hodgson S.F. i wsp. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons Position Statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol. Pract.* 2005; 11: 49–54.
 14. Taniegra E. Hyperparathyroidism. *Am. Fam. Physician* 2004; 69: 333–339.
 15. Chudziński W., Nawrot I. Obraz kliniczny i diagnostyka nadczynności przytarczyc. *Med. Sci. Rev. Chir. Endokrynol.* 2006; 1: 27–33.
 16. Fraser W.D. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374: 145–158.
 17. Ljunghall S., Hellman P., Rastad J. i wsp. Primary hyperparathyroidism: Epidemiology, diagnosis and clinical picture. *World J. Surg.* 1991; 15: 681–687.
 18. Conroy S., Moulas S., Wassif W.S. Primary hyperparathyroidism in the older person. *Age Ageing* 2003; 32: 571–578.
 19. Niedźwiecki S., Kuzdak K., Kaczka K. i wsp. Normocalcemic, subclinical, asymptomatic primary hyperparathyroidism in patients with goiter or papillary thyroid cancer — preliminary report. *Wiad. Lek.* 2007; 5–6: 228–230.
 20. Mihai R., Wass J.A.H., Sadler G.P. Asymptomatic hyperparathyroidism — need for multicentre studies. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2008; 68: 155–164.
 21. Maruani G., Hertig A., Paillard M. i wsp. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4641–4648.
 22. Gálvez-Padilla Ch., Favuzza J., Curletti E. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: How new technology affects an old diagnosis. http://www.surgicalroundsonline.com/issues/articles/2007-06_03.asp; 12.06.2009.
 23. Lowe H., McMahon D.J., Rubin M.R. i wsp. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 3001–3005.
 24. Pudło R., Jarząb M. Zaburzenia psychiczne w chorobach przytarczyc. W: Gawrychowski J., Jarząb B. (red.). *Choroby tarczycy i przytarczyc. Diagnostyka i leczenie.* MediPage, Warszawa 2014: 334–336.
 25. Walker M.D., Rubin M., Silverberg S.J. Nontraditional manifestations of primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Densitom.* 2013; 16: 40–47.
 26. Pasięka J.L., Parsons L.L. Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J. Surg.* 1998; 22: 513–519.
 27. Alarcon R.D., Franceschini J.A. Hyperparathyroidism and paranoid psychosis case report and review of the literature. *Br. J. Psychiatry* 1984; 145: 477–486.
 28. Watson L.C., Marx C.E. New onset of neuropsychiatric symptoms in the elderly: possible primary hyperparathyroidism. *Psychosomatics* 2002; 43: 413–417.
 29. Boonen S., Vanderschueren D., Pelemans W. i wsp. Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in the older individual. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151: 297–304.
 30. Agrad S., Oliveau D.C. Primary hyperparathyroidism and psychosis. *CMAJ* 1964; 91: 1366–1367.
 31. Okamoto T., Kamo T., Obara T. Outcome study of psychological distress and nonspecific symptoms in patients with mild primary hyperparathyroidism. *Arch. Surg.* 2002; 137: 779–783.
 32. Wilhelm S.M., Lee J., Prinz R.A. Major depression due to primary hyperparathyroidism: a frequent and correctable disorder. *Am. Surg.* 2004; 70: 175–179.
 33. Tsukahara K., Sugitani I., Fujimoto Y., Kawabata K. Surgery did not improve the subjective neuropsychological symptoms of patients with incidentally detected mild primary hyperparathyroidism. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2008; 265: 565–569.
 34. Velasco P.J., Manshadi M., Breen K., Lippmann S. Psychiatric aspects of parathyroid disease. *Psychosomatics* 1999; 40: 486–490.
 35. Coker L.H., Rorie K., Cantley L. i wsp. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann. Surg.* 2005; 242: 642–650.
 36. Cogan M.G., Covey C.M., Arieff A.I. i wsp. Central nervous system manifestations of hyperparathyroidism. *Am. J. Med.* 1978; 65: 963–970.
 37. Numann P.J., Torppa A.J., Blumetti A.E. Neuropsychologic deficits associated with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1984; 96: 1119–1123.
 38. Brown G.G., Preisman R.C., Kleerekoper M. Neurobehavioral symptoms in mild primary hyperparathyroidism: related to hypercalcemia but not improved by parathyroidectomy. *Henry Ford Hospital Med. J.* 1987; 35: 211–215.
 39. Goyal A., Chumber S., Tandon N. i wsp. Neuropsychiatric manifestations in patients of primary hyperthyroidism and outcome following surgery. *Indian J. Med. Sci.* 2001; 55: 677–686.
 40. Prager G., Kalaschek A., Kaczirek K. i wsp. Parathyroidectomy improves concentration and retentiveness in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 132: 930–936.
 41. Chiang C.Y., Andrewest D.C., Anderson D. i wsp. A controlled, prospective study of neuropsychological outcomes post parathyroidectomy in primary hyperparathyroid patients. *Clin. Endocrinol.* 2005; 62: 99–104.
 42. Pasięka J.L., Parsons L.L. A retrospective analysis on the change in symptoms resulting from hyperparathyroidism following surgical intervention: allowing for the validation of a prospective surgical outcome study questionnaire. *World Cong. Surg.* 1995; 338–383.
 43. Burney R.E., Jones K.R., Christy B. i wsp. Health status improvement after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative calcium levels. *Surgery* 1999; 125: 608–614.
 44. Pasięka J.L., Parsons L.L. A prospective surgical outcome study assessing the impact of parathyroidectomy on symptoms in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery* 2000; 128: 531–539.
 45. Talpos G.B., Bobe H.G., Kleerekoper M. i wsp. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects of the SF-36 health survey. *Surgery* 2000; 128: 1013–1021.
 46. Pasięka J.L., Parsons L.L., Demeure M.J. i wsp. Patient-based surgical outcome tool demonstrating alleviation of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *World J. Surg.* 2002; 26: 942–949.
 47. Sheldon D.G., Lee F.T., Neil N.J. i wsp. Surgical treatment of hyperparathyroidism improves health-related quality of life. *Arch Surg.* 2002; 137: 1022–1028.
 48. Quiros R.M., Alef M.J., Wilhelm S.M. i wsp. Health-related quality of life in hyperparathyroidism measurably improves after parathyroidectomy. *Surgery* 2003; 134: 675–681.
 49. Edwards M.E., Rotramel A., Beyer T. i wsp. Improvement in the health-related quality-of-life symptoms of hyperparathyroidism is durable on long-term follow-up. *Surgery* 2006; 140: 655–663.
 50. Ryhänen E.M., Heiskanen I., Sintonen H. i wsp. Health-related quality of life is impaired in primary hyperparathyroidism and significantly improves after surgery: a prospective study using the 15D instrument. *Endocr. Connect.* 2015; 4: 179–186.
 51. White R.E., Pickering A., Spathis G.S. Mood disorder and chronic hypercalcemia. *J. Psychosom. Res.* 1996; 41: 343–347.
 52. Roman S.A., Sosa J.A., Mayes L. i wsp. Parathyroidectomy improves neurocognitive deficits in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2005; 138: 1121–1128.
 53. Dotzenrath C.M., Kaetsch A.K., Pflingsten H. i wsp. Neuropsychiatric and cognitive changes after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J. Surg.* 2006; 30: 680–685.
 54. Weber T., Keller M., Hense I. i wsp. Effect of parathyroidectomy on quality of life and neuropsychological symptoms in primary hyperparathyroidism. *World J. Surg.* 2007; 31: 1202–1209.
 55. Tsukahara K., Sugitani I., Fujimoto Y., Kawabata K. Surgery did not improve the subjective neuropsychological symptoms of

- patients with incidentally detected mild primary hyperparathyroidism. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2008; 265: 565–569.
56. Babińska D., Barczyński M., Stefaniak T. i wsp. Evaluation of selected cognitive functions before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch. Surg.* 2012; 397: 825–831.
 57. Weber T., Eberle J., Messelhäuser U. i wsp. Parathyroidectomy, elevated depression scores, and suicidal ideation in patients with primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2013; 148: 109–115.
 58. Zanocco K., Butt Z., Kaltman D. i wsp. Improvement in patient-reported physical and mental health after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2015; 158: 837–845.
 59. Murray S.E., Pathak P.R., Schaefer S.C. i wsp. Improvement of sleep disturbance and insomnia following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2014; 38: 542–548.
 60. Agras S., Oliveau D.C. Primary hyperparathyroidism and psychosis. *Can. Med. Assoc. J.* 1964; 91: 1366–1367.
 61. Papa A., Bononi F., Sciubba S. i wsp. Primary hyperparathyroidism: acute paranoid psychosis. *Am. J. Emerg. Med.* 2003; 21: 250–251.
 62. Grønli O., Wynn R. Normocalcemic hyperparathyroidism and treatment resistant depression. *Psychosomatics* 2013; 54: 493–497.