

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

21. Carrol ED, Newland P, Riordan FA et al. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child* 2002;86:282-5.
22. Karabocuoglu M, Kaya O. Plasma procalcitonin levels correlated with the severity of systemic meningococcal disease in children. *Crit Care Med* 2003;28(suppl):A170.
23. Leclerc F, Leteurtre S, Noizet O et al. Procalcitonin as a prognostic marker in children with meningococcal septic shock. *Arch Dis Child* 2002;87:450.
24. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K et al. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999;81:417-21.
25. Gendrel D, Raymond J, Coste J et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:875-81.
26. Cornu C, Cochat P, Collet JP et al. Survey of the attitudes to management of acute pyelonephritis in children. *GEP. Pediatr Nephrol* 1994;8:275-7.
27. Smolkin V, Koren A, Raz R et al. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:409-12.
28. Gervais A, Galetto-Lacour A, Gueron T et al. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:507-11.
29. Benador N, Siegrist CA, Gendrel D et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998;102:1422-5.
30. Moulin F, Raymond J, Lorrot M et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001;84:332-6.
31. Korppi M, Remes S. Serum procalcitonin in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J* 2001;17:623-7.
32. Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary health-care settings. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:56-61.

# Autosomal dominant polycystisk nyresygdom

## Forslag til retningslinjer for patienter og disses slægtninge

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Nefrologisk Selskab\*

Århus Sygehus, Klinisk Genetisk Afdeling og Neurologisk Afdeling,  
H:S Rigshospitalet, Klinisk Genetisk Afdeling og Nefrologisk Afdeling P, og  
Amtssygehuset i Herlev, Nefrologisk Afdeling B

### Resumé

Autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD) afficerer en af 1.000 levendefødte, og 3.000-4.000 danskere skønnes at leve med sygdommen. Heraf er ca. 350 i kronisk dialyse eller nyretransplanterede. Sygdommen skyldes mutation i et af to gener, PKD1 og PKD2.

Familiemedlemmer, der ønsker at vide, om de har sygdommen, undersøges med ultralydskanning af nyrerne. Denne undersøgelse kan dog for personer under 30 år ikke med sikkerhed udelukke ADPKD. Er undersøgelsen ikke konklusiv, kan der suppleres med en genetisk analyse, der udføres i forbindelse med rådgivning på en klinisk-genetisk afdeling. Ønsker et familiemedlem ikke at blive undersøgt, anbefales blodtryksskontrol fra 30-års-alderen. Intrakraniale aneurismer med rupturrisiko findes hos 10-15% af ADPKD-patienterne. I de familier, hvor der har været et tilfælde af aneurismeburstning, anbefales screening af voksne patienter med MR-angiografi med omkring femårsintervaller.

### Arbejdsgruppens kommissorium

Hensigten med gruppens arbejde har været at udarbejde forslag til tilbud om tidlig diagnostik af (ADPKD) og vurdering af risiko for ruptur af intrakraniale aneurismer hos disse patienter med henblik på et optimalt og ensartet tilbud til danske ADPKD-patienter og disses familier.

### Autosomal dominant polycystisk nyresygdom – hyppighed, patogenese og klinik

Den polycystiske nyresygdom hos voksne (*autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD) har en incidens på ca. en af 1.000 levendefødte. Da sygdommen oftest medfører nogle årtiers forkortelse af den forventede livslængde, kan man skønne at der p.t. er 3.000-4.000 patienter med sygdommen i Danmark, de fleste i tidlige stadier uden symptomer, og oftest udiagnosticerede. Ca. 350 patienter med ADPKD er i kronisk dialysebehandling eller lever med en transplanteret nyre i Danmark.

Der findes også en sjælden, autosomal recessivt arvelig polycystisk nyresygdom (ARPKD), der oftest medfører død i løbet af barnealderen. Arbejdsgruppen har ikke beskæftiget sig med denne sygdom.

Som omtalt nedenfor i det genetiske afsnit kan ADPKD skyldes mutation i mindst to forskellige gener, PKD1 og PKD2. Tilsvarende taler man om type 1-ADPKD og type 2-

ADPKD. Type 2-ADPKD har ofte et fredeligere forløb end type 1-ADPKD med senere debut af kronisk nyreinsufficiens. Nogle patienter med type 2-ADPKD opnår normal livslængde, uden at de får dialysekrævende nyresvigt.

En række faktorer synes at spille med i patogenesen til cysteudviklingen. Den tubulære natrium-kalium-ATPase, der normalt er lokaliseret basalt i tubuluscellerne, kan påvises apikalt i cellerne i cystevæggene og kan bidrage til sekretion af væske ind i cystelumen. I cellerne i cystevæggene er der for nylig påvist ekspresion af en receptor for epidermal vækstfaktor. Relationen mellem de genetiske forandringer, genprodukterne polycystin-1 og polycystin-2, og cysteudviklingen er ganske usikker.

ADPKD giver i de fleste tilfælde ingen symptomer i barndom og ungdom.

Hypertension udvikles hos de fleste patienter, før nyrefunktionen begynder at aftage. Nogle patienter får episoder med hæmaturi og flanksmerter som første manifestation af sygdommen. Ved type 1-ADPKD begynder nyrefunktionen oftest at aftage i 30-40-års-alderen, ved type 2-ADPKD ca. ti år senere. Hos de fleste patienter opstår der terminal uræmi, og de må i dialyse.

ADPKD har en række ekstrarenale manifestationer. I nogle familier udvikles levercyster, der kan medføre betydelig leverforstørrelse med tryksymptomer. Leverinsufficiens udvikles ikke. I nogle familier udvikles intrakraniale aneurismer, der omtales separat nedenfor. Lokaliserede ekstasier (dolikoektasier) kan udvikles på cerebrale og koronare arterier. Der er øget hyppighed af abdominale aortaaneurismer, hernier og colondivertikler. Med ekkokardiografi kan der påvises mitralprolaps hos nogle patienter. Der er således hos ADPKD-patienterne en række tegn på generaliserede ændringer i bindevævet. Patienterne har ofte betydelig hypertensiv hypertrofi af venstre hjerteventrikel. I hvilket omfang mitralinsufficiens på grund af mitralprolaps bidrager til hjertehypertrofien er ikke fastlagt.

Behandlingen af ADPKD er indtil videre rent symptomatisk. Antihypertensiv behandling er vigtig og bidrager til at modvirke udviklingen af hjertehypertrofi og vækst af aneurismer. Angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere har specifik progressionshæmmende virkning ved kronisk nefropati ud over effekten af blodtryksreduktionen. Det er uafklaret, om denne effekt også er til stede hos ADPKD-patienterne. Når der opstår terminal nyreinsufficiens, påbegyndes dialysebehandling, og nyretransplantation kan blive et behandlingstilbud.

Genetisk diagnostik af symptomfrie medlemmer af cystenrefamilier (prædiktiv testning) omtales nedenfor. Hvis unge familiemedlemmer ikke ønsker prædiktiv genetisk testning, kan man foreslå dem blodtrykskontrol fra 30-års-alderen, f.eks. en gang årlig. Forbliver de normotensive, er det usandsynligt, at de har sygdommen, og skulle de have den, er der indtil videre ikke noget behandlingstilbud. Udvikles der hy-

pertension, kan en udredning påbegyndes. Ikke-genetisk diagnostik kan foretages med ultralyd. En ultralydundersøgelse af nyrene, hvor der ikke påvises cyster, har først en nær 100% prædiktiv værdi fra 30-års-alderen. Dette synes at gælde både ved type 1-ADPKD og type 2-ADPKD [1, 2].

### Genetiske aspekter af ADPKD

ADPKD er genetisk heterogen. Hos ca. 85% af familierne skyldes sygdommen mutation i genet PKD1 og hos ca. 15% mutation i genet PKD2. Det er endnu uafklaret, om sygdommen i enkelte familier skyldes mutation i et eller flere andre gener [3].

PKD1 er beliggende på kromosom 16. Genet har 46 exoner. Transkriptet er 14,5 kb langt, og genproduktet, polycystin-1, indeholder 4.304 aminosyrer. Andetsteds på kromosom 16 findes flere, næsten identiske kopier af ca. 70% af PKD1. Dette gør påvisning af mutationer i PKD1 vanskelig. Der er dog beskrevet en række mutationer i PKD1 i familier med ADPKD. Næsten hver cystenrefamilie synes at have »sin egen« mutation.

PKD2 er beliggende på kromosom 4. Genet har mindst 15 exoner. Transkriptet er 5 kb langt, og genproduktet, polycystin-2, indeholder ca. 1.000 aminosyrer.

Der er betydelig homologi mellem polycystin-1 og polycystin-2. Begge er lokaliserede i cellemembraner. En del af proteinernes funktion synes at kunne relateres til interaktion mellem disses cytoplasmatiske C-terminale ender. Det er foreslået, at de to polycystiner tilsammen danner en ionkanal, eventuelt en calciumkanal, i cellemembranen.

Sygdomsmanifestationernes fokale karakter ved ADPKD er foreslået forklaret ved »two-hit-modellen«. Foruden den nedarvede mutation i det ene allel optræder der somatiske mutationer i det andet allel, og kun de celler i tubuli, hvor begge alleler er muteret, giver ophav til cyster [4].

Andre gener kan formentlig påvirke sygdomsudviklingen ved ADPKD. Således er det for nylig vist, at en polymorfisme i *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS)-genet er relateret til hurtig progression af nyrefunktionstab hos mænd med ADPKD [5].

### Genetisk testning

Genetisk testning kan være indiceret, hvor ultralydundersøgelse af nyrene ikke er konklusiv, typisk hos ADPKD-familie-medlemmer under 30 år, hvis der er ønske om abort af et foster med ADPKD, eller hvis der skal foretages præimplantationsundersøgelse.

Mutationsanalyse er teknisk vanskelig og tilbydes for tiden ikke i Danmark. Analysen tilbydes i udlandet. Sensitiviteten ved mutationscreening (dvs. eftersøgning af en ADPKD-families endnu ukendte mutation) er på ca. 50%. Mutationsanalyse af slægtninge i en familie, hvor den sygdomsfremkaldende mutation tidligere er identificeret, har en høj specificitet og sensitivitet.

I de familier, hvor den sygdomsfremkaldende mutation ikke kan findes, kan man undertiden tilbyde en koblingsbaseret undersøgelse. Dette forudsætter bl.a., at tilstrækkelig mange familiemedlemmer med sikker fænotype kan inkluderes.

Ved koblingsanalyse sandsynliggøres først, om familiens sygdom skyldes mutation i PKD1 eller PKD2. Dette gøres ved at undersøge segregationen af DNA-markører tæt koblede til de to gener (haplotyper), sammenholdt med familiemedlemmernes fænotype.

Derefter undersøges haplotyperne hos det familiemedlem, der er i risiko for at få ADPKD, og som ønsker sig testet. Hvis han/hun har den haplotype, der i den pågældende familie segregerer med sygdommen, konkluderes det, at han/hun vil få sygdommen. Omvendt kan det ved fravær af haplotypen konkluderes, at den pågældende ikke vil få sygdommen. Denne konklusion er behæftet med en usikkerhed, der bl.a. afhænger af afstanden mellem DNA-markørerne og selve mutationen. Størrelsen af usikkerheden kan først vurderes, når det vides, hvilke DNA-markører der er informative i den pågældende familie.

Hvis familiens mutation er fundet, eller familien er undersøgt ved hjælp af koblingsanalyse, der er fundet fuldt informativ, kan prænatal genetisk undersøgelse udføres ved placenta-biopsi i tiende graviditetsuge, således at provokeret abort af et afficeret foster er mulig. Præimplantationsdiagnostik, dvs. genetisk undersøgelse af befrugtede æg efter in vitro-fertilisation, er også mulig.

Mutationsanalyse i udlandet formidles af de klinisk-genetiske afdelinger. Koblingsanalysen for ADPKD er i Danmark centraliseret på Rigshospitalets klinisk genetiske afdeling. Prisen for analyse af en patient er p.t. 4.000 kr., hvilket inkluderer analyse af alle relevante familiemedlemmer, der er nødvendige for koblingsanalysen.

Det er ikke for tiden muligt med mutationsanalyse eller koblingsanalyse at identificere, hvilke ADPKD-patienter, der har øget risiko for at få intrakraniale aneurismer.

### Genetisk udredning og rådgivning

Genetisk udredning og rådgivning tilbydes på de klinisk genetiske afdelinger på hospitalerne i landets forskellige regioner (Rigshospitalet, Odense Universitetshospital, Vejle Sygehus, Århus Sygehus). Ved rådgivningen gennemgås bl.a. familiens stamtræ, mulighederne for klinisk followup for personer i risiko, mulighederne for præsymptomatisk og prænatal diagnostik, og betydningen af at have en arvelig risiko eller sygdom i forhold til tegning af forsikring eller pension o.l. Hvis det findes indiceret og teknisk muligt, iværksættes mutationsanalyse eller koblingsanalyse. Gennem den henviste patient udstedes en åben invitation til andre slægtninge, om at de kan lade sig informere/undersøge. Genetisk udredning og rådgivning er særlig vigtig i de familier, hvor ruptur af intrakraniale aneurismer forekommer.

### Forsikrings- og pensionsforhold

Påvisning af ADPKD i en familie kan forringe familiemedlemmernes mulighed for at tegne livsforsikring eller pension.

Ifølge lov nr. 413 af 10. juni 1997 [6] må forsikrings- og pensionselskaber ikke udbede sig eller på anden måde modtage oplysninger om laboratorieundersøgelser eller lignende, der kan belyse en persons arveanlæg og risiko for at udvikle sygdom, dvs. typisk mutationsundersøgelser. Derimod tillader loven tilsyneladende, at selskaberne må udbede sig oplysninger om familieanamnesen.

P.t. spørges der i den helbredsattest, danske forsikringselskaber anvender, om der er arvelige sygdomme i den forsikringssoğendes familie. Om dette er i overensstemmelse med loven er endnu (2004) ikke afprøvet i en retssag.

Ansatte i sundhedsvæsenet bør være opmærksomme på, de ikke ved en fejltagelse kommer til at give forsikringselskaberne oplysninger, som disse ikke har krav på.

### Intrakraniale sakkulate aneurismer og ADPKD Hypigheden af intrakraniale aneurismer hos patienter med ADPKD

Incidensen af subaraknoidalblødning (SAH) i den danske befolkning er 9,25 pr. 100.000 indbyggere [7]. Hos 80-90% vil blødningen skyldes et sakkulat aneurisme. Incidensen af ikke-rumperede aneurismer er ukendt, men antages ud fra autopsistudier at ligge på ca. 1%. Det er velkendt, at patienter med ADPKD har en øget prævalens af cerebrale aneurismer og en øget risiko for SAH. Patienter med ADPKD udgør ca. 7% af en patientpopulation med familiær optræden af intrakranielt aneurisme [8, 9].

Ved autopsistudier findes intrakraniale aneurismer hos 15% af patienterne med ADPKD [10]. Ved MR-screening af voksne ADPKD-patienter fandtes intrakranielt aneurisme hos ca. 10% [8].

### Risikoen for aneurismeruptur

Sandsynligheden for aneurismeruptur hos patienter med ikke-rumperet intrakranielt aneurisme er på 1-2% (1,6%) om året [7]. Selv om ADPKD-patienter har en lavere forventet gennemsnitslevealder end normalbefolkningens, er der tale om en betydelig risiko for blødning, da det drejer sig om en akkumuleret risiko. Desuden rumperer aneurismer hos patienter med ADPKD tidligere end hos patienter med sporadisk optræden af aneurismer [8]. Medianalderen for ruptur hos patienter med ADPKD er 40 år, mens den for sporadiske tilfælde er ca. 50 år. Dette tyder på, at ADPKD-aneurismer har en højere årlig rupturrisiko end sporadiske aneurismer. I en amerikansk retrospektiv undersøgelse af 609 ADPKD-patienter fandtes en risiko for aneurismeruptur på 5,5%, højest i familier med andre tilfælde af aneurismeruptur [11].

Aneurismestørrelsen har betydning for risikoen for ruptur. I et nylig publiceret internationalt retrospektivt studie af patienter med et ikke-rumperet aneurisme er det vist, at en aneu-

risemediameter på <10 mm gav en rupturrisiko på <0,05 % pr. år. Havde patienten i forvejen haft et rumperet aneurisme, var risikoen 11 gange større (0,5%). ADPKD-patienter indgik ikke i studiet. Undersøgelsen afventer en bekræftelse i en prospektiv serie [12].

### Mortalitet og morbiditet ved aneurismeruptur

Populationsstudier af patienter behandlet for rumperet aneurisme viser en mortalitet på ca. 40%. Morbiditet med blivende neurologiske sequelae ses hos 15-20% af patienterne, men testes der for kognitive defekter, bliver den sandsynligvis højere (25%).

### Behandlingsmuligheder for intrakraniale aneurismer

Den traditionelle behandling af et bristet intrakranielt sakkulataneurisme er operation. Operationen foregår mikrokirurgisk under operationsmikroskop med frilægning af det aneurismebærende kar, herefter påsætning af titaniumclips over aneurismehalsen for at forhindre reblødning.

En ny behandlingsmulighed er den såkaldte *coil*-behandling, hvor aneurismesækken udfyldes af platin-*coils* via en interventionel neuroradiologisk teknik. *Coil*-behandling er særligt velegnet til aneurismer beliggende i den posteriore cirkulation (arteria vertebralis/basilaris) samt arteria communicans anterior.

Ved påvirket nyrefunktion skal man være opmærksom på risikoen ved injektion af kontrastmiddel. MR-angiografi bør foretrækkes frem for CT-angiografi. Ved påvirket nyrefunktion kan det være nødvendigt at vælge operation frem for *coil*-behandling, da denne procedure indebærer brug af en ret betydelig mængde kontrastmiddel (ca. det dobbelte af en CT-angiografi eller firekarsangiografi).

### Risikoen ved behandling af ikke-rumperede aneurismer

En metaanalyse af risikoen ved elektiv kirurgi for ikke-rumperede aneurismer viser en mortalitet på 1% og en morbiditet på 4,1% [13]. Imidlertid har man i en nyere undersøgelse omfattende 2.460 patienter retrospektivt vist en mortalitet på 2,6% og en permanent morbiditet på 10% [12].

The American Heart Association har for nylig offentliggjort en videnskabelig status for anbefalinger for behandling af patienter med ikke-rumperet intrakranielt aneurisme [14], hvor det fastslås, at der kun eksisterer grad IV- og grad V-evidens (historisk sammenligning med tidligere patientgruppe eller kasuistisk serie uden kontrolgruppe) for behandlingen af sådanne aneurismer, det vil sige, at der ikke foreligger randomiserede kliniske undersøgelser (grad I- og grad II-evidens) eller ikke-randomiserede samtidige kohortesammenlignelige grupper (grad III-evidens).

For *coil*-behandlingen har man i en oversigtsartikel vist en permanent komplikationsrate på 7% og en mortalitet på 1,4% [15]. Der er således ingen væsentlig forskel på risikoen ved de to behandlingsmuligheder.

### Konklusion vedrørende screening

#### for intrakraniale aneurismer hos ADPKD-patienter

Selv om der i screeningsprogrammer er vist en øget forekomst af intrakraniale aneurismer hos populationer med familiær optræden af intrakraniale aneurismer [9] er omkostningseffektivitetsundersøgelser i kliniske serier ikke foretaget, hvorfor anbefaling af screening i sådanne patientgrupper stadig er kontroversiel [16]. Det samme gælder screening af nære slægtninge ved sporadisk optrædende subarahnoidalblødning [17].

Det må konkluderes, at screening for intrakranielt aneurisme hos patienter med ADPKD uden familiehistorie om rumperet intrakranielt aneurisme ikke kan anbefales som rutineundersøgelse. Hos ADPKD-patienter med en familiehistorie med rumperet intrakranielt aneurisme tyder de foreløbige undersøgelser på, at screening kan anbefales. På grund af den ovenfor omtalte usikkerhed om risikoen ved behandlingsmulighederne må rådgivning og screening fortsat tage udgangspunkt i en individuel patientvurdering.

Der foreligger endnu ikke sikre retningslinjer for, hvornår eller hvor hyppigt screeningsundersøgelse bør foretages. Undersøgelsen kan udføres som MR-angiografi. Hos ADPKD-patienter med en familiehistorie om rumperet intrakranielt aneurisme anbefales screeningsundersøgelsen udført i 20-årsalderen. Hvor hyppigt undersøgelsen bør udføres i tilfælde af et negativt fund, er ukendt. Da ADPKD-patienter sandsynligvis har en højere risiko end patienter uden ADPKD for, at der udvikles nye aneurismer, er gentagelse af screening blevet foreslået med 5-10 års intervaller efter den første undersøgelse.

#### På basis af ovenstående gennemgang anbefaler arbejdsgruppen følgende

Alle ADPKD-patienter orienteres på de nefrologiske afdelinger om sygdommens arvegang og om mulighed for en mere detaljeret genetisk udredning og rådgivning på den regionale klinisk genetiske afdeling.

Der informeres også om de problemer med tegning af forsikring og pension, der kan imødeses for patienten og dennes slægtninge, hvis sygdommen påvises hos patienten selv eller hos dennes familie.

ADPKD-patienters tilsyneladende raske slægtninge, der ikke ønsker at vide, om de bærer anlægget til sygdommen eller ej, opfordres til kontrol af blodtrykket hos egen læge en gang årlig fra 30-35-årsalderen. Udvikles der hypertension, tilbydes undersøgelse for ADPKD.

ADPKD-patienters tilsyneladende raske slægtninge, der ønsker at vide, om de bærer anlægget til sygdommen eller ej, undersøges i første omgang med billeddiagnostik, først og fremmest ultralyd. Denne undersøgelse kan specielt hos individer under 30 år suppleres med en genetisk undersøgelse i samarbejde med den regionale klinisk genetiske afdeling.

Raske anlægsbærere, der kan forvente at få sygdommen, tilbydes fra 30-årsalderen årlige kontroller i den regionale nefrologiske afdelings ambulatorium, hvor blodtryk og nyre-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

funktion kontrolleres. Udvikling og vækst af nyrecyster kan efter individuelt skøn monitoreres med billeddiagnostik, lettest ultralyd, i fremtiden måske MR. Ønsker anlægslægerne ikke hospitalskontrol, anbefales kontrol af blodtryk og nyrefunktion hos den praktiserende læge.

Fosterdiagnostik og præimplantationsdiagnostik tilbydes i samarbejde med den regionale kliniske genetiske afdeling.

I ADPKD-familier, hvor et eller flere familiemedlemmer har haft aneurismeblødning, tilbydes der hvert femte år fra 20-årsalderen screening for intrakranielle aneurismer med MR-angiografi. Dette bør foregå i et samarbejde mellem den enkelte nefrologiske afdeling og den regionale neurokirurgiske afdeling, der stiller operationsindikationen for påviste ikke-bristede aneurismer. Aneurismescreening tilbydes primært til ADPKD-patienter og disses børn og søskende. I nogle tilfælde bør aneurismescreening tilbydes fjernere slægtninge, hvor diagnosen hos »mellemliggende« slægtninge er uafklaret.

Korrespondance: *Svend Strandgaard*, Nefrologisk Afdeling B, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev. E-mail: svst@herlevhosp.kbhamt.dk

Antaget: 10. juni 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

\*) *Lone Sunde*, overlæge, ph.d., klinisk genetisk afdeling, Århus Sygehus, *Marianne Schwartz*, lic.scient., klinisk genetisk afdeling, H:S Rigshospitalet, *Bo Voldby*, overlæge, dr.med., neurokirurgisk afdeling, Århus Sygehus, *Søren Schwartz Sørensen*, overlæge, dr.med., nefrologisk afdeling P, H:S Rigshospitalet, *Svend Strandgaard*, overlæge, dr.med., nefrologisk afdeling B, Amtssygehuset i Herlev.

## Litteratur

1. Demetriou K, Tziakouri C, Anninou K et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease – type 2. Ultrasound, genetic and clinical correlations. *Nephrol Dial Transpl* 2000;15: 205-11.

2. Nicolau C, Torra R, Badenas C et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease type 1 and 2: assessment of US sensitivity for diagnosis. *Radiology* 1999;213:273-6.
3. Koptides M, Deltas CC. Autosomal dominant polycystic kidney disease; molecular genetics and molecular pathogenesis. *Hum Genet* 2000;107:115-26.
4. <http://www.ncbi.nlm.gov/Omin>
5. Persu A, Stouenou MS, Messiaen T et al. Modifier effect of eNOS in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2002;11:229-41.
6. Lov om ændring af lov om forsikringsaftaler og lov om tilsyn med firmapensionskasser (forbud mod anvendelse af visse helbredsrelevante oplysninger ved tegning m. v. af forsikringer og pensioner). 10. juni 1997.
7. Gaist D, Væth M, Tsiropoulos I et al. Risk of subarachnoid haemorrhage: follow up study based on national registries in Denmark. *Brit Med J* 2000;320:141-5.
8. Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1997;40:651-63.
9. Ronkainen A, Hernesniemi I, Puranen M et al. Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 1997;349:380-4.
10. Belz MM, Hughes RL, Kaehny WD et al. Familial clustering of ruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38:770-6.
11. Butler WE, Barker FG, Crowell RM. Patients with polycystic kidney disease would benefit from routine magnetic resonance angiographic screening for intracerebral aneurysms: A decision analysis. *Neurosurgery* 1996;38:506-16.
12. ISUIA investigators. Unruptured intracranial aneurysm – risk of rupture and risks of surgical intervention. *New Eng J Med* 1998;339:1725-33.
13. King JT, Berlin JA, Flamm ES. Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a meta-analysis. *J Neurosurg* 1994;81:837-42.
14. Bederson JB. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms. *Circulation* 2000;102:2300-8.
15. Brillstrå EH, Rinkel GJE, van der Graaf Y et al. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils. *Stroke* 1999;30:470-6.
16. Crawley F, Clifton A, Brown MM. Should we screen for familial intracranial aneurysms? *Stroke* 1999;30:312-6.
17. The Magnetic Resonance Angiography in Relatives of Patients with Subarachnoid Hemorrhage Study Group: Risks and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives of patients with sporadic subarachnoid haemorrhage. *New Eng J Med* 1999;341:1344-50.

## Monogene former for fedme med speciel fokus på melanocortin 4 receptor-mutationer

Læge Jens Meldgaard Bruun,  
1. reservelæge Steen Bønløkke Pedersen &  
professor Bjørn Richelsen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,  
Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C

Den stigende prævalens af fedme nationalt såvel som internationalt har gennem de seneste år øget det forskningsmæssige fokus og forsøg på at identificere genetiske, prædisponerende faktorer for fedmeudviklingen. Fedme er et velkendt element i syndromer som Prader-Willi og Bardet-Biedl, uden

at man ved disse syndromer kender hele den genetiske baggrund og de specifikke biokemiske *pathways*, der er involveret i disse syndromer.

Siden påvisning af det fedtvævsderiverede mæthedshormon leptin [1] er der kommet meget fokus på den centrale appetitregulering, og der er i de senere år kommet et gennembrud i forståelsen af denne. I første omgang er dette gennembrud primært sket på baggrund af undersøgelser i forskellige dyremodeller; men i mange tilfælde har de mekanismer, der har vist sig at spille en rolle i dyremodellerne, efterfølgende kunnet genfindes som værende af betydning også hos mennesker. Dette har medført, at flere monogene former for fedme, primært identificeret hos mus og rotter, efterfølgende