

gende anbefales i forhold til udredning og behandling af affektiv lidelse hos MS-patienter, se **Tabel 1**.

Som det også fremgår af ovenstående er vores viden om affektiv lidelse hos MS-patienter både med hensyn til epidemiologi og behandling ret begrænset, og yderligere forskning på området er nødvendig.

KORRESPONDANCE: *Elsebeth Nylev Stenager*, Distriktspsykiatrisk Center, Skulkenborg 2, 5000 Odense C. E-mail: e.stenager@hotmail.com

ANTAGET: 6. december 2009

FØRST PÅ NETTET: 29. marts 2010

INTERESSEKONFLIKTER: *Kurt Bjerregaard Stage* har været foredragsholder for Eli Lilly, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb og Lundbeck Pharma, er national forsøgsansvarlig, investigator og har tillidspost ved AstraZeneca og har modtaget fondsmidler fra Eli Lilly, Lundbeck Pharma og Bristol-Myers Squibb. *Egon Stenager* har modtaget støtte til kongresdeltagelse fra Biogenidec, Merk Serono, Sanofi Aventis og Bayer Schering. *Elsebeth Stenager* har modtaget støtte til kongresdeltagelse fra Bristol Myers Squibb og Lundbeck.

LITTERATUR

- Patten SB, Beck CA, Williams JVA et al. Major depression in multiple sclerosis. A population-based perspective. *Neurology* 2003;61:1524-7.
- Chwastiak I, Ehde DM, Gibbons LE et al. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: an epidemiological study of a large community sample. *Am J Psychiatry* 2002;159:1862-8.
- Kessing LV, Harhoff M, Andersen PK. Increased rate of treatment with antidepressant in patients with multiple sclerosis. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:54-9.
- Brønnum-Hansen H, Stenager E, Stenager EN et al. Suicides among Danes with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2005;76:1457-9.
- Feinstein A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254 suppl 2:73-6.
- Minden SL, Schiffer RB. Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol* 1990;47:98-104.
- Sørensen PS, Ravnborg M, Helweg-Larsen S et al. Diagnostik og behandling af multipel sklerose. Herning: DAREMUS/Stout, 2009.
- The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:328-37.
- Ziemssen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *J Neurol Sci* 2009;277:37-41.
- Feinstein A, Roy P, Lobaugh N et al. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology* 2004;61: 586-90.
- Edwards LJ, Constatinescu CS. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a sclerosis clinic. *Mult Scler* 2004;10:575-81.
- Sciffer RB, Wineman NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1990;147:1493-7.
- Barak Y, Ur E, Achiron A. Moclobemide treatment in multiple sclerosis patients with comorbid depression: an openlabel safety trial. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1999;11:271-3.
- Wilken J, Sullivan C. Recognizing and treating common psychiatric disorders in multiple sclerosis. *The Neurology* 2007;13:343-54.
- Walker ID, Gonzalez EW. Review of intervention studies on depression in persons with multiple sclerosis. *Issues Ment Health Nurs* 2007;28:511-31.
- Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin S et al. Comparative outcomes for individual cognitive behaviour therapy supportive-expressive group therapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:942-9.
- Mohr DC, Likosky W, Bertagnoli A et al. Telephone-administered cognitive-behavioural therapy for the treatment of depressive symptoms in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:356-61.
- Goeb J-L, Even C, Nocolas G et al. Psychiatric side effect of interferon-Beta in multiple sclerosis. *Euro Psychiatr* 2006;21:186-93.

Aldosterons effekt på nyrenes kaliumbalance

Signe Abitz Winther & Martin Egjford

STATUSARTIKEL

Nefrologisk Klinik P 2131, Rigshospitalet

Opretholdelse af normal kaliumhomøostase spiller en vigtig rolle for en række basale funktioner i organismen særligt i excitabelt væv. Mineralokortikoidet aldosteron er udover et antinatriuretisk hormon vigtig for regulationen af den renale kaliumekskretion (KE) i det tubulære epitel og samlerørene [1]. Behandling med farmaka, der hæmmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet, blokerer aldosteronsekretionen

eller aldosterons binding til mineralokortikoidreceptoren. Dette kan resultere i faretruende hyperkaliæmi, hvorfor en del forskning har forsøgt at afklare, hvilken rolle aldosteron spiller i reguleringen af nyrenes kaliumudskillelse.

With-no-lysine-kinaser (WNK) er en nyopdaget familie af proteinkinaser, der regulerer iontransport i en række epitelceller. Mutationer i bestemte WNK, WNK1 eller WNK4, resulterer i pseudohypoaldosteronisme type II også kaldet Gordon's syndrom, der kommer til udtryk ved hypertension og samtidig hyperkaliæmi. Statusartiklen gennemgår nyere data, som understøtter WNK-systemets betydning for den renale kaliumudskillelse ved afkobling af den aldosteroninducerede natriumretention fra den kaliuretiske effekt.



FAKTABOKS

Kaliuresen stimuleres af:

- Højt distalt tubulært flow (rigelig væskeindtagelse)
- Højt kaliumindhold i kosten samt
- Aldosteron

Aldosterons effekter på kaliuresen: Se Figur 1

Pseudohypoaldosteronisme type II (Gordons syndrom):

Sjældent sygdom, der skyldes mutationer i *with-no-lysine*-kinaser-familien.

De primære symptomer er hypertension og hyperkaliæmi.

REGULERING AF RENAL KALIUMEKSKRETIION

Den renale kaliumekskretion er vigtig for opretholdelsen af kaliumhomøostasen. Mange in vivo- og in vitro-forsøg har påvist tre faktorer, der er afgørende

for regulationen af nyrernes kaliumudskillelse [2]. Udover aldosteron drejer det sig om det renale tubulære flow og kaliumindholdet i kosten. Et højt tubulært flow vil stimulere kaliumekskretionen, ligesom at in vivo-forsøg på rotter og kaniner har vist, at en kaliumrig diæt inducerer øget sekretion af kalium fra samlerørene i nyrerne uden samtidig stigning i plasmaaldosteron. Aldosteron resulterer desuden i en øget kaliumekskretion ved øget sekretion af hormonet fra binyrerne efter stimulation med angiotensin II og stigende plasmakalium [1, 2].

RENAL KALIUMEKSKRETION

De aldosteronsensitive celler i det tubulære epitel udgøres af *principal cells* og *intercalated cells* på dansk kaldet hhv. hovedceller og indskudsceller, der både findes i de distale tubuli i nefronet og i samlerørene. Sekretionen af kalium foregår over hovedcellernes apikale membran til tubuluslumen (Figur 1). Dette sker i et system, hvor kalium aktivt optages fra interstitiet på den basolaterale side af cellemembranen via Na^+/K^+ -ATPasen med samtidig aktiv udpumpning af natrium over den basolaterale membran i forholdet 2:3. Herefter diffunderer kalium pga. den elektrokemiske gradient via kalium-ionkanaler gennem den apikale membran. I hovedcellernes apikale membran sidder desuden ENaC-kanaler (*epithelial sodium channels*), der passivt tillader diffusion af natrium fra tubuluslumen ind i hovedcellen. Dette depolariserer den apikale membran og medfører passiv diffusion af kalium pga. den elektrokemiske gradient gennem ionkanalerne til tubuluslumen. Derudover stimulerer den øgede natrium i hovedcellerne Na^+/K^+ -ATPasen i den basolaterale membran. Dette øger kaliumoptagelsen og skaber diffusion over den apikale membran, og dermed øges kaliumekskretionen [3, 4].

ALDOSTERONS VIRKNINGSMEKANISMER

Aldosterons regulering af den renale kaliumekskretion sker gennem en påvirkning af hovedcellerne ved at regulere transkriptionen af både apikale og basolaterale ionkanaler i hovedcellen. Aldosterons præcise regulering af disse kanaler er blevet undersøgt isoleret i forskellige forsøg.

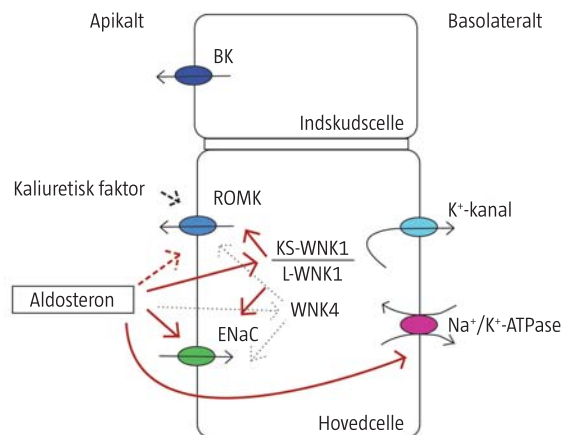
KALIUMKANALER

I den apikale membran af hovedcellerne er der identificeret to typer af kaliumkanaler, der menes at bidrage til KE. Det drejer sig om ROMK- (*renal outer medullary K^+ -kanaler*) og BK-kanaler (*big K^+ -kanaler*). ROMK-kanaler udgør størstedelen af de selektive K^+ -kanaler i den apikale membran af hovedcellen [5, 6]. Palmer *et al* [7] og Wald *et al* [8] kunne i to forskellige studier ikke påvise en regulation af

FIGUR 1

Aldosterons påvirkning af hovedcellen i det tubulære epitel. Røde pile indikerer en direkte stimulation. Store stiplede pile indikerer en permisiv effekt i samspil med en anden faktor. Svage stiplede pile indikerer en hæmmende effekt. Aldosteron har tilsyneladende ingen effekt på indskudscellernes *Big K^+ -kanaler*.

Forkortelser: Se boksen med forkortelser.



ROMK-kanaler udelukkende forårsaget af aldosteron. Derimod syntes begge studier at vise en permisiv virkning af aldosteron på kanalerne.

BK-kanalerne er primært lokaliseret i den apikale membran af indskudscellerne, der i det tubulære epitel findes i et mindre antal. BK-kanalerne udgør dermed også et mindre antal end ROMK-kanalerne. Estilo *et al* [6] testede ved en øget KE aldosterons effekt på BK-kanalerne. Mængden af BK-kanalernes mRNA blev ikke øget af aldosteron. Aldosterons regulering af KE sker således kun delvist gennem ROMK og tilsyneladende ikke gennem en påvirkning af indskudscellernes BK-kanaler.

APIKALE ENAC-KANALER

ENaC – også kaldet amiloridfølsomme natriumkanaler – er lokaliseret i den apikale membran af hovedcellerne, hvor der sker en optagelse af Na^+ ind i cellen medieret af en elektrokemisk gradient skabt af Na^+/K^+ -ATPasen i den basolaterale membran. Gennem ENaC sker således en reabsorption af natrium fra det renale ultrafiltrat i tubuluslumen, der depolariserer den apikale membran og samtidig øger den elektriske drivkraft for kalium-efflux. Dermed kobles natriumreabsorption til en sekretion af kalium til ultrafiltratet, hvorved KE øges [9]. Aldosterons effekt som antinatriuretisk hormon sker gennem en regulering af ENaC.

Loffing *et al* [10] viste, at aldosterons effekt på ENaC dels medieres genomisk ved, at aldosteron inducerer øget transkription af kanalsubunits, men også skyldes en translokation af allerede eksisterende ENaC fra intracellulært lejrede vesikler til den apikale membran. Gaeggeler *et al* [11] fandt ikke, at aldosterons effekt på ENaC skyldes en ændring i transloka-



FORKORTELSER

BK = *big K⁺*-kanal
 ENaC = *epithelial sodium channel*
 KE = kaliumekskretion
 KS-WNK1 = det kortere *kidney-specific WNK1*-transkript
 L-WNK1 = det lange WNK1-transkript
 PHaII = pseudohypoaldosteronisme type II
 ROMK = *renal outer medullary K⁺*-kanal
 SGK1 = *serum/glucocorticoid-regulated kinase 1*
 WNK = *with-no-lysine*-kinaser

tionen af eksisterende kanaler, men derimod udelukkende skyldes en genomisk effekt.

Dermed stimulerer aldosteron KE gennem sin effekt på ENaC, om end dette er sekundært til aldosterons antinatriuretiske effekt gennem ENaC.

BASOLATERALE Na⁺/K⁺-ATPASER

Na⁺/K⁺-ATPasen er lokaliseret i den basolaterale membran af hovedcellerne, hvor den fra cytoplasmaet aktivt pumper 3 Na⁺ over membranen med udveksling af 2 K⁺. Dermed skabes den elektrokemiske drivkraft for reabsorption af Na⁺ fra tubuluslumen gennem ENaC. Øget aktivitet af Na⁺/K⁺-ATPasen vil desuden stimulere øget sekretion af K⁺ til tubuluslumen via ROMK og BK-kanalerne ud over recirkulation af K⁺ gennem basolaterale K⁺-kanaler [9]. Aldosteron vil dermed kunne stimulere KE gennem en regulering af Na⁺/K⁺-ATPasen.

Palmer *et al* [12] viste, at øget aktivitet af Na⁺/K⁺-ATPasen efter stimulation med aldosteron ikke skyldes en direkte aktivering af aldosteron, men derimod en stimulering af Na⁺/K⁺-ATPasen gennem øgning af intracellulær Na⁺. Øget intracellulær Na⁺-koncentration skyldes aldosterons aktivering af ENaC. Wald *et al* [8] fandt derimod, at øget aktivitet af Na⁺/K⁺-ATPasen stimuleret med aldosteron udelukkende skyldes en genomisk effekt, idet adrenalectomerede rotter havde en markant reduceret ekspresion af kanalsubunits sammenlignet med normale rotter. Dermed er der en indikation af, at en øget aktivitet af Na⁺/K⁺-ATPasen ved tilstedeværelse af aldosteron både skyldes en direkte aktivering af ATPasen ved øget transkription, men sandsynligvis også en effekt gennem øget intracellulært Na⁺ ved påvirkning af ENaC. Den øgede intracellulære Na⁺ kunne forestilles at påvirke ATPasens aktivitet ved rekruttering af allerede præeksisterende units til den basolaterale overflade.

WITH NO LYSINE-KINASER

WNK er en nyere opdaget familie af serin/threonin proteinkinaser, der har vist sig at regulere apikal, ba-

solateral og paracellulær iontransport *pathways* i en række epiteler. I nyren er særligt tre medlemmer af WNK-familien udtrykt. Det drejer sig om WNK 4 og to subtyper af WNK1, *the full-length kinase-sufficient WNK1 transcript* (L-WNK1) og den kortere *kidney-specific WNK1 transcript* (KS-WNK1) dannet ved alternativ *splicing*.

WNK4, L-WNK1 og KS-WNK1 indgår i et omfattende kaskadesystem, der er i stand til at regulere transporten af Na⁺, K⁺ og Cl⁻ i nyrene. Kinaserne har også en betydning for aldosterons effekt på nyrene og blev opdaget ved molekylær karakterisering af pseudohypoaldosteronisme type II (PHAII). PHAII viste sig, at skyldes enten en deletion i WNK1-genet, der øgede ekspresionen af WNK1, eller en *missense*-mutation i WNK4-genet. Mutationerne resulterede i hypertension og hyperkaliæmi, hvorved WNK-systemet udgjorde en mulig baggrund for forståelsen af virkningsmekanismerne ved aldosterons regulering af KE [13, 14].

Náray-Fejes-Tóth *et al* [15] testede aldosterons effekt på transkriptionen af KS-WNK1 og L-WNK1 og fandt, at aldosteron var i stand til at inducere KS-WNK1, men ikke L-WNK1. O'Reilly *et al* [16] viste det samme og kunne heller ikke påvise, at ekspresionen af WNK4 var reguleret af aldosteron. På grund af aldosterons effekt på KS-WNK1 er det interessant, hvilket fysiologisk respons KS-WNK1 er i stand til at inducere.

KS-WNK1 viste at give øget stigning i ENaC-strømmen. En stimulering af ENaC gennem KS-WNK1 vil sekundært føre til øget KE. Derudover virker KS-WNK1 som en antagonist til L-WNK1 [17]. L-WNK1 er vist at inhibere ROMK. Således vil et øget forhold mellem KS-WNK1 og L-WNK1 i det aldosteronsensitive epitel stimuleret af aldosteron øge aktiviteten af ROMK og dermed stimulere KE [6]. WNK4 virker inhiberende på såvel ENaC som ROMK, men aldosteronstimulation eliminerer denne effekt via serin/threonin kinase SGK1-aktivering [18].

Det står klart, at aldosteron spiller en vigtig rolle for KE. Udover en direkte stimulering af Na⁺/K⁺-ATPasen i den basolaterale membran udøver aldosteron sin direkte effekt gennem ENaC-kanaler, der fører til en sekundær KE pga. øget intracellulær Na⁺. ROMK-kanalerne reguleres permissivt af aldosteron sammen med en anden kaliuretisk faktor. Denne faktor er endnu ikke identificeret, men plasmakalium, en kaliumrig kost i sig selv eller aldosterons hepatiske metabolitter [19] er forsøgt undersøgt som mulige involverende faktorer. Aldosterons påvirkning af ENaC og ROMK-kanalerne udøves til dels gennem WNK-kinasen KS-WNK1 og WNK4. Humane studier viser, at defekt i WNK-systemet kan disponere til hyperkali-

æmi [13, 20]. Yderligere karakterisering af det komplekse WNK-system vil muliggøre en større forståelse af aldosterons evne til at kunne regulere kroppens to vigtigste elektrolytter, natriumreabsorption og kaliumpsekretion, uden nødvendigvis at gøre det samtidigt i situationer, hvor kun det ene er nødvendigt. Dette kunne eksempelvis være ved indtagelse af et stort måltid med rigelige mængder af såvel natrium som kalium.

KORRESPONDANCE: Signe Abitz Winther, Jagtvej 120, -350, 2200 København N. E-mail: abitz@stud.ku.dk

ANTAGET: 17. december 2009

FØRST PÅ NETTET: 29. marts 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Williams GH. Aldosterone biosynthesis, regulation, and classical mechanism of action. *Heart Fail Rev* 2005;10:7-13.
- Wang WH, Giebisch G. Regulation of potassium (K) handling in the renal collecting duct. *Eur J Physiol* 2009;458:157-168.
- Frindt G, Palmer LG. K⁺ secretion in the rat kidney: Na⁺ channel-dependent and -independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:389-396.
- Giebisch G. Renal potassium transport: mechanisms and regulation. *Am J Physiol* 1998;274:817-833.
- Palmer LG. Potassium secretion and the regulation of distal nephron K channels. *Am J Physiol Renal Physiol* 1999;277:821-825.
- Estilo G, Liu W, Pastor-Soler N et al. Effect of aldosterone on BK channel expression in mammalian cortical collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:780-788.
- Palmer LG, Antonian L, Frindt G. Regulation of apical K and Na channels and Na/K pumps in rat cortical collecting tubule by dietary K. *J Gen Physiol* 1994;104:693-710.
- Wald H, Carty H, Palmer LG et al. Differential regulation of ROMK expression in kidney cortex and medulla by aldosterone and potassium. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998;275:239-245.
- Thomas W, McEneaney V, Harvey BJ. Aldosterone-induced signaling and cation transport in the distal nephron. *Steroids* 2009;73:979-984.
- Loffing J, Zecevic M, Féraillé E et al. Aldosterone induces rapid apical translocation of ENaC in early portion of renal collecting system: possible role of SGK. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:675-682.
- Gaeggeler H-P, Gonzalez-Rodriguez E, Jaeger NF et al. Mineralocorticoid versus glucocorticoid receptor occupancy mediating aldosterone-stimulated sodium transport in a novel renal cell line. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:878-891.
- Palmer LG, Antonian L, Frindt G. Regulation of the Na-K pump of the rat cortical collecting tubule by aldosterone. *J Gen Physiol* 1993;102:43-57.
- Kahle KT, Wilson FH, Leng Q et al. WNK4 regulates the balance between renal NaCl reabsorption and K⁺ secretion. *Nature genetics* 2003;35(4):372-376.
- Huang C-L, Kuo E. Mechanisms of disease: WNK-ing at the mechanism of salt-sensitive hypertension. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2007;3(11):623-630.
- Náray-Fejes-Tóth A, Snyder PM, Fejes-Tóth G. The kidney-specific WNK1 isoform is induced by aldosterone and stimulates epithelial sodium channel-mediated Na⁺ transport. *PNAS* 2004;101(50):17434-17439.
- O'Reilly M, Marshall E, MacGillivray T et al. Dietary electrolyte-driven responses in the renal WNK kinase pathway in vivo. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2402-13.
- Liu Z, Wang HR, Huang CL. Regulation of ROMK channel and K⁺ homeostasis by kidney-specific WNK1 kinase. *J Biol Chem* 2009;284:12198-12206.
- Ring AM, Leng Q, Rinehart J et al. An SGK1 site in WNK4 regulates Na⁺ channel and K⁺ channel activity and has implications for aldosterone signaling and K⁺ homeostasis. *PNAS* 2007;104(10):4025-4029.
- Egffjord M, Daugaard H, Olgaard K. Aldosterone metabolism in combined isolated perfused rat liver and kidney. *Am J Physiol* 1991;260:536-548.
- Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate K A et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001;293;1107-1112.

Modermælk som årsag til gruppe B-streptokok-sepsis

Helle Christiansen & Helle Leth

Betahæmolytiske streptokokker, gruppe B (GBS), er den hyppigste årsag til alvorlig bakteriel infektion i neonatalperioden [1]. Neonatal GBS-sepsis inddeles i *early onset* (1.-6. levedøgn) og *late onset* (LO) (efter 6. levedøgn). Incidensen af begge er højere hos børn, der er født præmaturog/eller med lav fødselsvægt. Patogenesen ved LO GBS-infektion er dårligt belyst. Modermælk har i kasuistiske meddelelser været foreslået som smittekilde [2, 3]

Vi beskriver tre tilfælde med sepsis hos en modermælksernæret præmaturog pige, som illustrerer vigtigheden af at overveje modermælken som smittekilde.

SYGEHISTORIE

En pige blev født ved en gestationsalder på 29+2 uger ved subakut sectio pga. svær væksthæmning. Fødselsvægten var 675 g. På 8. dagen opstod stimulationskrævende bradykardier. Pigen behandlede med cefuroxim og gentamicin (C+G) (Tabel 1). C-reak-

tivt protein (CRP) steg fra ti til 100 mg/l. Bloddyrkning (BD) viste *Staphylococcus epidermidis*, der blev tolket som forurening fra navlevenekateter. Patienten overflyttedes herefter til stam sygehus.

Da hun var 48 dage gammel, udviklede patienten feber, takykardi og desaturation. Hun behandlede

KASUISTIK

Børneafdelingen,
Roskilde Sygehus



TABEL 1

Skema over behandling.

Sepsis-episode (nr.)	Barnets alder (uger)	Resultat af bloddyrkning	Behandling (mg/kg × doser)	Varighed af behandling (dage)
1	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Cefuroxim 75 × 3 Gentamicin 5 × 1	8 4
2	7	Ingen bloddyrkning	Cefuroxim 75 × 3	9
3	10	Gruppe B-streptokokker	Cefuroxim 75 × 3 Gentamicin 4 × 1 Benzylpenicillin 4 × 3	3 3 15