

TPS for drenge end for piger, hvilket er analogt med resultaterne fra USA [2].

For begge skemaer og for begge populationer er der etableret nationale alders- og kønsstratificerede scorer for TPS, de internaliserende og ekstermaliserende skalaer og for de fem diagnoseorienterede skalaer. TPS-standardiseringsværdier er gengivet i **Tabel 1** for de to undersøgte populationer. Fordeling af TPS for den populationsbaserede stikprøve for henholdsvis CBCL/1½-5 og C-TRF er gengivet i **Figur 1**.

Interrater-test- og test-retest-validiteten er undersøgt i stikprøver fra den populationsbaserede stikprøve fra 2003 og blev fundet acceptable med korrelationskoefficienter på henholdsvis $r = 0,64$ og $r = 0,88$.

KONKLUSION

På baggrund af standardiseringsundersøgelsen er der udformet en dansk manual til CBCL/1½-5 og C-TRF med grundig gennemgang af psykometriske egenskaber. Som et multiinformantsystem synes CBCL/1½-5 og C-TRF at være både klinisk og forskningsmæssigt burgervenligt, reliabelt og validt til vurdering og tidlig opsporing af adfærds-, emotionelle- og sociale problemer hos børn i førskolealderen.

Materialet kan nu anvendes til screening i epidemiologiske studier, klinisk visitation og behandlingsevaluering; alt sammen med reference til normmaterialet. Det store bortfald i besvarelserne fra den populationsbaserede stikprøve kan betyde at norm-

scorer, som præsenteres i **Tabel 1**, ikke er repræsentative. En eventuel afvigelse fra »den sande normscore« er mest sandsynlig i retning af et underestimat.

CBCL/1½-5- og C-TRF-besvarelser er subjektive vurderinger af et barn og bør aldrig alene danne grundlag for diagnostiske eller behandlingsmæssige beslutninger. Heller ikke de diagnoseorienterede skalaer er omsættelige til kliniske diagnoser [2].

KORRESPONDANCE: Niels Bilenberg, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Afdeling, Universitetsafdeling, Psykiatrien i Region Syddanmark, Sdr. Boulevard, DK-5000 Odense C. E-mail: niels.bilenberg@ouh.regionsyddanmark.dk

ANTAGET: 29. marts 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Achenbach TM. The classification of children's psychiatric symptoms: a factor-analytic study. *Psychol Monogr* 1966;80:1-37.
2. Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA preschool forms & profiles. Burlington: VT: University of Vermont Department of Psychiatry, 2001.
3. Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA schoolage forms & profiles. Burlington: VT: University of Vermont Department of Psychiatry, 2001.
4. ASEBA webpage. <http://ASEBA.uvm.edu> (1. december 2008).
5. Rescorla L, Achenbach TM, Ivanova M et al. Problems reported by parents of children ages 6 to 16 in 31 cultures. *Journal of Emotional and Behavioral Disorders* 2007;15:130-42.
6. Petersen DJ, Bilenberg N. Prevalence of child psychiatric disorders in Danish 8-9-year-old children. *Ugeskr Læger* 2003;165:3822-5.
7. Bilenberg N, Petersen DJ, Hoerder K et al. The prevalence of child-psychiatric disorders among 8-9-year-old children in Danish mainstream schools. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:59-67.
8. Bilenberg N. The Child Behavior Checklist (CBCL) and related material: standardization and validation in Danish population based and clinically based samples. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1999;398:2-52.
9. Skovgaard AM, Olsen EM, Houmann T et al. The Copenhagen County child cohort: design of a longitudinal study of child mental health. *Scand J Public Health* 2005;33:197-202.
10. Kristensen S, Jensen CM, Laursen T et al. Validiteten af spørgeskemaundersøgelser med lav svarprocent. *Ugeskr Læger* 2009;171:415-9.

Inflammatorisk tarmsygdom – kan genetiske undersøgelser bidrage til en forbedret behandling?

Overlæge Vibeke Charlotte Andersen & professor Ulla Vogel

STATUSARTIKEL

Regionshospitalet
Viborg, Medicinsk
Afdeling, og Danmarks
Tekniske Universitet,
DTU Fødevareinstituttet

De inflammatoriske tarmsygdomme Crohns sygdom og colitis ulcerosa skyldes et abnormt immunrespons på normale bakterielle komponenter i tarmlumen [1]. Det dysregulerede respons vedligeholder en betændelsesreaktion, som derved bliver kronisk. Sygdommene forårsages af et komplekst samspil mellem arv og miljø. Der er de senere år opnået store fremskridt med hensyn til at identificere gener, der er involveret i de inflammatoriske tarmsygdomme (**Figur 1**). Håbet er, at denne viden vil gøre det muligt at forudsige den enkeltes sygdomsrisiko, respektive sygdomsforløb. Det er endnu ikke muligt, da det har vist

sig, at de enkelte geners bidrag til den samlede sygdomsrisiko er beskedent. Alligevel har opdagelserne medført en betydelig indsigt i betændelsesreaktionen, som har bidraget til at udvikle nye behandlingsmæssige tiltag [2]. Den opnåede indsigt kan desuden have betydning for andre sygdomme, hvor inflammation spiller en rolle, så som reumatoid arthritis, psoriasis, diabetes mellitus og arteriosklerose [3].

I denne artikel omtales eksempler på cellulære mekanismer, som de genetiske undersøgelser har identificeret som relevante i forhold til inflammatorisk tarmsygdom, og strategien for fremtidige under-



FORKORTELSER

CARD15 = *caspase activation recruitment domain family*

COX-2 = cyklo-oxygenase-2

GWAS = *genome-wide association studies*, associationsstudier af hele genomet

IL = interleukin

IL-23R; = IL-23-receptor

JAK2 = Janus-kinase 2

NFκβ = *nuclear factor kappa beta*

NOD2 = *nuclear oligomerization domain 2*

PPARγ = *peroxisome proliferator-activated receptor γ*

STAT3 = *signal transducer and activator of transcription 3*

Th17 = *T-helper 17*

TLR = *toll-like receptors*, bakteriegenkendende receptorer

søgelse diskuteres på baggrund af de opnåede erfaringer.

INFLAMMATORISK TARMSYGDOM ER ARVELIG

Forudsætningen for at genetiske studier kan bidrage til belysning af patogenetiske forhold ved sygdomme er, at der er et arveligt element. Studier af fordelingen af Crohns sygdom og colitis ulcerosa blandt tvillinger og i familier viser, at arvelige faktorer spiller en rolle [4]. Betydningen af arv er større ved Crohns sygdom end ved colitis ulcerosa.

GENER MED EFFEKT PÅ RISIKOEN FOR AT UDVIKLE INFLAMMATORISK TARMSYGDOM

I 2001 blev det for første gang vist, at tre forskellige genetiske variationer, også kaldet polymorfier, i et gen var associeret til Crohns sygdom. Det var *caspase activation recruitment domain family, member 15 (CARD15)* (Figur 2). *CARD15* koder for proteinet *nuclear oligomerization domain 2 (NOD2)*, som er involveret i det innate immunsystem, nærmere bestemt i genkendelse af bakterier. De tre polymorfier, der er associeret til Crohns sygdom, er alle lokaliseret i den C-terminale ende af proteinet og er involveret i genkendelsen af peptidoglykanerne i bakteriecellevæggen. NOD2 er udtrykt i en lang række immunologisk aktive celler, herunder enterocytter og Panethceller. NOD2 er involveret i aktiveringen af transkriptionsfaktoren *nuclear factor kappa beta (NFκβ)*, som er en central regulator af det inflammatoriske respons. Den nærmere mekanisme for, hvordan polymorfier i *CARD15* medfører øget risiko for Crohns sygdom, er endnu ikke forstået i detaljer. Forsøg, hvor den variante genotype er udtrykt i mus, har vist, at det ændrede NOD2-protein medfører nedsat dannelse af antibakterielle stoffer, såkaldte kryptdiner, i intestinale Panethceller. Musens kryptdiner svarer til humane α-defensiner. Ud over at have en antibakteriel

effekt, hæmmer de ekspressionen af det proinflammatoriske cytokin, interleukin (IL)-1β. Studier af humane celler fra personer, der er bærere af NOD2-polymorfierne, viser, at ændringerne af NOD2 medfører en nedsat eller manglende aktivering af NFκβ og sekretion af forskellige cytokiner – herunder IL-1β – efter eksponering for bakteriekomponenter. Resultaterne tyder på, at NOD2 er involveret i tarmens forsvarsbarriere og tolerancemekanismer ved at kontrollere den antibakterielle immunitet i tarmslimhinden, og støtter hypotesen om, at et genetisk betinget ændret immunologisk respons på lumenale bakteriekomponenter indgår i patogenesen.

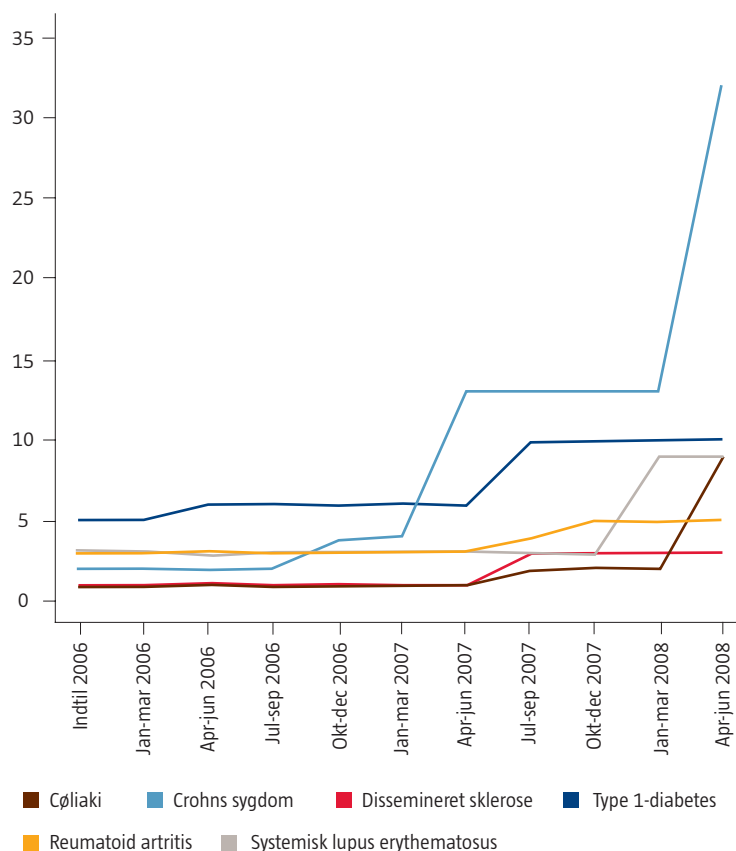
Flere genvarianter i den centrale IL-23-signalvej påvirker risikoen for at udvikle inflammatorisk tarmsygdom og andre kroniske inflammatoriske sygdomme [5]. IL-23 inducerer differentiering af T-celler til *T-helper 17*-celler (Th17), der virker proinflammatoriske via sekretion af IL-17. Ved inflammatorisk tarmsygdom in-



FIGUR 1

Antallet af identificerede genetiske loci, der er associeret til risiko for at udvikle den pågældende sygdom efter ibrugtagning af associationsstudier af hele genomet (*genome-wide association studies*). Kilde: [5].

Antal loci



duceres IL-23 af bakteriegenkendende receptorer (TLR). Interaktionen mellem IL-23 og IL-23-receptoren (IL-23R) aktiverer først Janus-kinase 2 (JAK2) og dernæst den nukleære faktor *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3), som medfører dannelse af proinflammatoriske cytokiner. Genetiske variationer i blandt andet *IL12B* (produktet p40 indgår som en *subunit* af IL-23), *STAT3*, *JAK2* og *IL23R* ændrer risikoen for at udvikle inflammatorisk tarmsygd.

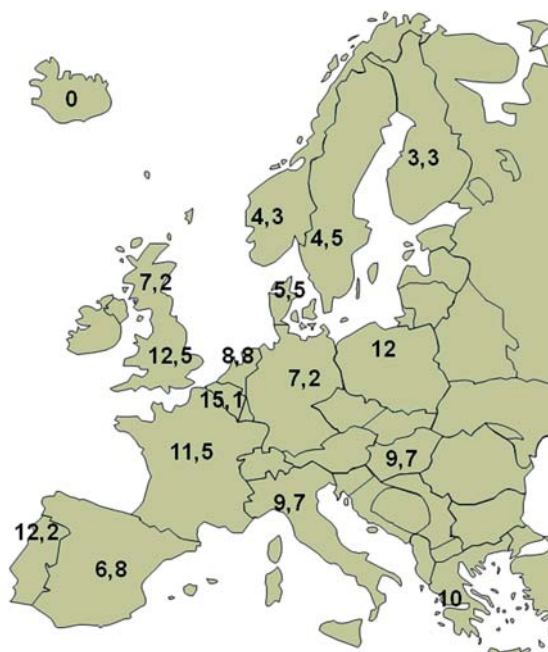
Variationer i generne benævnt *ATG16L1* og *IRGM* er associeret til Crohns sygdom. Studier af humane cellelinjer og dyremodeller tyder på, at genprodukterne har betydning for den intracellulære nedbrydning af bakterier.

Genet *COX-2* koder for enzymet cyklo-oxygenase-2 (COX-2). Bærere af en variant af dette gen har en let forhøjet risiko for at udvikle Crohns sygdom

og colitis ulcerosa [6]. Nyere undersøgelser understreger den komplicerede rolle, COX-2 har i reguleringen af betændelsesprocessen. Visse COX-2-medierede prostaglandiner virker proinflammatoriske (via IL-23-vejen), hvorimod andre virker antiinflammatoriske ved at binde som ligander til den nukleære faktor *peroxisome proliferator-activated receptor γ* (PPAR γ) og derved hæmme ekspressionen af NF κ B. Den centrale betydning af COX-2 i samspillet med NF κ B og PPAR γ -vejen støttes af andre data. For eksempel har undersøgelser af eksperimentel kolitis i dyremodeller vist, at prostaglandin E₂, der stammer fra COX-2, spiller en vigtig rolle for sårhelingen. Også det klassiske lægemiddel ved inflammatorisk tarmsygd, 5-amino-salisylsyre, er en PPAR γ -ligand [7].

FIGUR 2

Tre enkeltnukleotidgenvarianter i *caspase activation recruitment domain family (CARD15)* (SNP 8, 12 og 13) er associeret til Crohns sygdom hos kaukasiere. Associationen er højest for patienter med Crohns sygdom, der er lokaliseret til terminale ileum, og der er påvist en gen-dosis-effekt, således at forekomsten af flere varianter øger risikoen. Figuren viser eksempler på frekvensen af *CARD15* SNP 8 ved Crohns sygdom i forskellige europæiske populationer. Såvel frekvensen af de sygdomsassocierede alleler som den medfølgende risikofremgang varierer mellem de europæiske populationer og er næsten fraværende i asiatiske og afrikanske populationer [9, 10]. Figuren understreger, at Crohns sygdom er karakteriseret ved kompleks multifaktoriel ætiologi, hvor den enkelte genetiske eller miljømæssige faktor hverken er tilstrækkelig til eller nødvendig for at udløse manifest sygdom.



Kilde: Oxford University Press.

GEN-MILJØ-INTERAKTIONER

De opnåede fremskridt inden for genetikken er ikke modsvaret af tilsvarende fremskridt inden for samspillet med miljømæssige faktorer. Rygning forværrer forløbet af Crohns sygdom og andre autoimmune sygdomme, men bedrer forløbet af colitis ulcerosa [8]. Også i familier med begge sygdomme er risikoen for at udvikle Crohns sygdom højest hos rygere, hvorimod colitis ulcerosa ses blandt tidligere rygere. Miljømæssige faktorer som rygning synes således at interagere med genetiske risikofaktorer.

HVORDAN SIKRES FORTSAT VIDENSKABELIG FREMGANG

Antallet af påviste gener og loci, der disponerer til sygdommene, er steget betragteligt inden for de seneste år (Figur 1), og man kender nu mere end 30 forskellige loci, der er associeret med Crohns sygdom, og mere end 14 loci der er associeret med colitis ulcerosa. Man kunne derfor forvente, at det var muligt at redegøre for en stor del af den genetisk betingede risiko. Det er imidlertid ikke tilfældet. Det er fortsat kun en mindre del af den genetisk betingede risiko, der kan forklares. Det tyder på, at der fortsat er mange, endnu ukendte gener involveret, eller at der indgår gen-miljø-interaktioner (Figur 2). Hvis der indgår gen-miljø-interaktioner, vil man kun finde association mellem gener og sygdommene i de populationer, hvor miljøfaktoren er til stede, og det kan tænkes at besværliggøre detektion af associationerne.

Stigningen i antallet af identificerede gener er hovedsageligt fremkommet som følge af introduktionen af associationsstudier af hele genomet (såkaldte *genome-wide association studies*, GWAS). I GWAS undersøges associationen mellem flere millioner genetiske markører og sygdomsforekomst. For at kunne tage højde for de mange statistisk set signifikante

! FAKTABOKS

De inflammatoriske tarmsygdomme er karakteriseret ved en kompleks multifaktoriel ætiologi, hvor den enkelte genetiske eller miljømæssige faktor hverken er tilstrækkelig eller nødvendig for at udløse manifest sygdom i sig selv. Mange raske vil være bærere af et antal risikogener.

Associationsstudier af hele genomet (såkaldte *genome-wide association studies*) er velegnede til at detektere risikogener, der er fælles for flere populationer. Studier af mindre, men mere velkarakteriserede populationer kan derimod bidrage med identifikation af gener, der kan afdækkes i kraft af genetisk heterogenicitet og forskelle i eksponering.

Tværfagligt samarbejde med inddragelse af kliniske, epidemiologiske og molekylærbiologiske forskningsmiljøer og med udnyttelse af danske registre, herunder den danske Crohn og Colitis Database, kan udgøre et stærkt grundlag for videre undersøgelser af genetiske og miljømæssige faktorer samt gen-miljø-interaktioner af betydning for sygdomsudvikling og behandlingsrespons.

sammenhænge, som man ville finde af tilfældige grunde, kræver man normalt, at der er meget stærke statistiske sammenhænge mellem de genetiske markører og sygdomsrisiko, før man tillægger dem betydning. Man vil ofte også forsøge at gentage fundet i en eller flere uafhængige populationer. Derfor kan det tænkes, at man lettere overser associationer, der skyldes gen-miljø-interaktioner. Det er derfor nødvendigt at anvende forskellige tilgange. GWAS er velegnet til at identificere gener, der er fælles for de undersøgte populationer og kan desuden detektere risikofaktorer med en beskedent effekt. Studier af mindre, men mere velkarakteriserede populationer kan derimod bidrage med identifikation af gener, der kan afdækkes i kraft af genetisk heterogenicitet og forskelle i eksponering.

Fremtidige undersøgelser bør fokuseres på at afdække interaktion mellem genetiske og miljømæssige risikofaktorer – herunder rygning – indvirkning på den inflammatoriske proces.

NYE LÆGEMIDLER

De kombinerede genetiske og epidemiologiske undersøgelseteknikker har i praksis vist sig at have stor betydning for en bedre forståelse af de molekylære processer, der ligger til grund for sygdomsudvikling, og har initieret udvikling af nye behandlingsprincipper, der er baseret på rationel lægemiddeldesign [2, 3]. Nogle af de første var tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmere, som er baseret på hæmning af cytokinet TNF, og som har været anvendt siden slutningen af 1990'erne. De nye lægemidler, som er undervejs i afprøvning, er monoklonale antistoffer, der er rettet mod specifikke mål som for eksempel cytokiner (såsom IL-12/IL-23 og interferon γ), receptorer på T-cel-

ler (som IL-2-receptor) eller selektive adhæsionsmolekyle-inhibitorer (såsom $\alpha 4\beta 7$). De sidstnævnte interferer med migrationen af leukocytter fra blodbanen og til tarmen.

KONKLUSION

Tværfagligt samarbejde med inddragelse af kliniske, epidemiologiske og molekylærbiologiske forskningsmiljøer og med udnyttelse af de danske registre, herunder den danske Crohn og Colitis Database, kan udgøre et stærkt grundlag for kortlægningen af samspillet mellem genetiske og miljømæssige faktorer i relation til sygdomsudvikling og behandlingsrespons. Efter forfatterens mening kan den viden, vi opnår herigennem, åbne mulighed for bedre profylakse og behandling til gavn for patienterne.

KORRESPONDANCE: Vibeke Charlotte Andersen, Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Viborg, DK-8800 Viborg. E-mail: Vibeke.andersen@viborg.rm.dk

ANTAGET: 31. marts 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

TAKSIGELSER: Tak til Jette Hansen, Ian McCulloch, Oda Navne-Sørensen og Hanne Christensen, fagbiblioteket, samt Karl Aage Dissing, Informationsafdelingen, Regionshospitalet Viborg, for hjælp til figurer, fremskaffelse af litteratur med mere. Lena Hagelskjær Kristensen, Regionshospitalet Viborg, takkes for kritisk gennemlæsning af manuskriptet. Lundbeckfonden, Familien Erichsens Mindefond og Region Midt takkes for økonomisk støtte.

LITTERATUR

1. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427-34.
2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.
3. Grant SF, Hakonarson H. Recent development in pharmacogenomics: from candidate genes to genome-wide association studies. *Expert Rev Mol Diagn* 2007;7:371-93.
4. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
5. Lettre G, Rioux JD. Autoimmune diseases: insights from genome-wide association studies. *Hum Mol Genet* 2008;17:R116-21.
6. Ostergaard M, Ernst A, Labouriau R et al. Cyclooxygenase-2, multidrug resistance 1, and breast cancer resistance protein gene polymorphisms and inflammatory bowel disease in the Danish population. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:65-73.
7. Hanauer SB. Review article: Evolving concepts in treatment and disease modification in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:15-21.
8. Mahid SS, Minor KS, Soto RE et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1462-71.
9. Ernst A, Jacobsen B, Ostergaard M et al. Mutations in CARD15 and smoking confer susceptibility to Crohn's disease in the Danish population. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1445-51.
10. van der Linde K, Boor PP, Houwing-Duistermaat JJ et al. CARD15 mutations in Dutch familial and sporadic inflammatory bowel disease and an overview of European studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:449-59.