

KORRESPONDANCE: Peter Vedsted, Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus Universitet, Bartholins Allé 2, 8000 Aarhus C. E-mail: p.vedsted@alm.au.dk

ANTAGET: 25. november 2011

FØRST PÅ NETTET: 2. januar 2012

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Sundhedsstyrelsen. Cancerregisteret 2009. København: Sundhedsstyrelsen, 2010.
2. Coleman MP, Forman D, Bryant H et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet* 2011;377:127-38.
3. Dødsårsagsregistret 2009. København: Sundhedsstyrelsen, 2010.
4. The association of the Nordic cancer registries. NORDCAN. www-dep.iarc.fr/nordcan.htm (8. aug 2011).
5. Hansen RP. Delay in the diagnosis of cancer [ph.d.-afhandling]. Aarhus Universitet: Sundhedsvidenskabeligt Fakultet, 2008.
6. Olesen F, Hansen RP, Vedsted P. Delay in diagnosis: the experience in Denmark. *Br J Cancer* 2009;(suppl 101):S5-S8.
7. Pakkeforløb for tyk- og endetarmskræft. København: Sundhedsstyrelsen, 2009.
8. Hamilton W, Lancashire R, Sharp D et al. The risk of colorectal cancer with symptoms at different ages and between the sexes: a case-control study. *BMC Med* 2009;7:17.
9. Nielsen TN, Hansen RP, Vedsted P. Præsentation af symptomer i almen praksis hos patienter med cancer. *Ugeskr Læger* 2010;172:2827-31.
10. Hamilton W. The CAPER studies: five case-control studies aimed at identifying and quantifying the risk of cancer in symptomatic primary care patients. *Br J Cancer* 2009;101(suppl 2):S80-6.
11. Astin M, Griffin T, Neal RD et al. The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2011;61:231-43.
12. Lawrenson R, Logie J, Marks C. Risk of colorectal cancer in general practice patients presenting with rectal bleeding, change in bowel habit or anaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006;15:267-71.
13. Stapley S, Peters TJ, Sharp D et al. The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a cohort study using medical records. *Br J Cancer* 2006;95:1321-5.
14. Tørring ML. Time from first presentation of symptoms in primary care until diagnosis of cancer: association with mortality [ph.d.-afhandling]. Aarhus Universitet: Sundhedsvidenskabeligt Fakultet, 2011.
15. Korsgaard M, Pedersen L, Laurberg S. Delay of diagnosis and treatment of colorectal cancer – a population-based Danish study. *Cancer Detect Prev* 2008;32:45-51.
16. Robb K, Stubbings S, Ramirez A et al. Public awareness of cancer in Britain: a population-based survey of adults. *Br J Cancer* 2009;101(suppl 2):S18-S23.
17. Screening for tarmkræft i Vejle og Københavns Amter. Tværgående evaluering af pilotprojekter. Glostrup: Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed, Koncern Plan og Udvikling, Region Hovedstaden, 2005.

Den genetiske baggrund for øjenmisdannelserne mikroftalmi og anoftalmi

Laura Sønderberg Roos¹, Karen Grønsvov¹, Hanne Jensen² & Zeynep Tümer¹

Anoftalmi (AO) og mikroftalmi (MO) er sjældne medfødte øjenmisdannelser. AO betyder manglende udvikling af øjet, dvs. at øjenæblet tilsyneladende helt mangler. MO betyder, at øjet er abnormt lille (bilateralt eller unilateralt), definitionsmæssigt to standarddeviationer under den for alderen gennemsnitlige akselængde i orbita. Dette svarer til ca. 15 mm hos nyfødte og ca. 21 mm hos voksne [1].

Egentlig AO er formentlig ekstremt sjælden, og man taler om *klinisk* AO, når der ikke er et synligt øjenæble i orbita – ved histologisk undersøgelse vil der ofte kunne findes et rudimentært øjenæble, og der er således snarere tale om ekstrem MO.

Incidensen af AO/MO skønnes at være 1-2 pr. 10.000 levendefødte [2, 3]. AO/MO kan være en del af et syndrom (syndromisk AO/MO, ca. en tredjedel af tilfældene), hvor der findes øvrige medfødte misdannelser/træk som for eksempel andre okulære misdannelser, læbe-gane-spalte, hjertemisdannelser, epilepsi eller mental retardering.

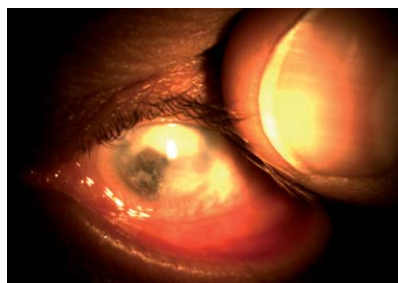
I to tredjedele af tilfældene findes der ikke andre misdannelser end det underudviklede øje (isoleret AO/MO) [4]. AO/MO forekommer oftest sporadisk, men der er observeret flere familiære tilfælde, her-

iblandt familier med både tilsyneladende autosomal dominant og autosomal recessiv arvegang og familier med X-bunden arvegang [5-7].

Formålet med denne artikel er at give et overblik over øjenmisdannelserne AO/MO med særligt fokus på misdannelsernes genetiske baggrund. Dermed gives der dels bedre forudsætninger for at lægge en genetisk udredningsstrategi af patienter med AO/MO, dels illustreres strategierne ved identifikation af nye kandidatgener i øjets udvikling.

KLINISK INDELING AF ANOFTALMI OG MIKROFTALMI

Det er ikke relevant i forhold til den genetiske udredning at opdele patienterne, efter om de har AO eller



Patient med mikroftalmi.

STATUSARTIKEL

- 1) Center for Applied Human Molecular Genetics, Kennedy Centret
- 2) Øjenklinikken, Kennedy Centret

MO, da man kan opfatte disse misdannelser som hørende til et fænotypisk spektrum. Selv i tilfælde, hvor den formodede genetiske årsag er identificeret, er der stor forskel på fænotypen og også eksempler på non-penetrans.

Dog er det i den genetiske udredningsstrategi vigtigt at gøre sig klart, om der er tale om syndromisk eller isoleret AO/MO, og om der er familiære tilfælde, så arvegangen kan vurderes (Figur 1).

STRUKTUREL INDELING

AF ANOFTALMI OG MIKROFTALMI

Ved primær AO forekommer der forstyrrelser af enten miljømæssig art (ved f.eks. virusinfektion) eller genetisk art i den helt tidlige øjenudvikling med mangelfuld dannelse af øjenblæren. Ved sekundær AO/MO er der tale om forstyrrelse i væksten i et senere stadie, hvor f.eks. manglende udvikling af retina påvirker øjets størrelse (f.eks. ved mutationer i generne *VSX2*, *RAX*, *OTX2*, se senere). Desuden kan der være tale om degenerativ AO/MO, hvor en normal eller næsten normal øjenstruktur dannes, men degenererer helt eller delvist [2].

KLINISK BESKRIVELSE

Okulære manifestationer

Hos patienter med MO ses der varierende grader af synsnedsettelse som følge af det abnormt udviklede øje. Det er dog ikke kun størrelsen af øjet, men også omfanget af de øvrige okulære forandringer, der bestemmer, hvor godt patienten ser. Der kan ses abnormiteter i forreste kammer. Således ses der katarakt i op til 50% af tilfældene [8], og tillige beskrives mikrocornea, sklerocornea og skyet cornea samt iriskolobom og glaukom. De mest almindelige posteriore

forandringer er koroidale kolobomer, optiske kolobomer og primær persisterende corpus vitreum, eventuelt med retinaløsning. Desuden beskrives orbitale cyster [9]. Det mikroftalmiske øje kan også påvirke udviklingen af orbita, og således kraniet. Efterhånden som barnet vokser op, kan kraniet synes tiltagende asymmetrisk [10].

EKSTRAOKULÆRE MANIFESTATIONER

Hos 30-50% af patienterne med AO/MO er øjenmisdannelsen et led i et syndrom [11]. På nuværende tidspunkt er der beskrevet over 200 kliniske syndromer, hvor AO/MO er mere eller mindre fremtrædende. I Tabel 1 sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk ses en oversigt over de hyppigste AO/MO-syndromer, opdelt klinisk efter både okulære og ekstraokulære manifestationer.

Genetisk baggrund for mikroftalmi

Skønt en stor del af AO/MO-tilfældene skyldes miljøfaktorer såsom infektioner (f.eks. med *Rubella* og *Toxoplasma gondii*) eller indtag af medikamina i graviditeten, er en væsentlig del genetisk betinget.

Både kromosomsygdomme (f.eks. trisomi 13 og 18) og enkeltgenmutationer kan være associeret med AO/MO (se Tabel 1), og AO/MO viser genetisk heterogenitet (dvs. mutationer i forskellige gener kan give den samme fænotype eller lignende fænotyper). Der er identificeret ca. 50 gener, der er associeret til syndromisk AO/MO, men kun ganske få gener er kendt i forbindelse med isoleret AO/MO. Hvert gen tegner sig dog kun for en ganske lille del af AO/MO-tilfældene, hvorfor genetisk udredning på nuværende tidspunkt er arbejdskrævende og meget lidt udbytterig, og kun ca. 15% af patienterne med AO/MO får stillet en genetisk diagnose. Idet den genetiske baggrund er ukendt for mange AO/MO syndromer – også en del af de klinisk velbeskrevne – kan en evt. mistanke om et bestemt syndrom i mange tilfælde ikke bekræftes. Dette gør det sværere at udtale sig om patientens prognose og foretage genetisk rådgivning af familien.

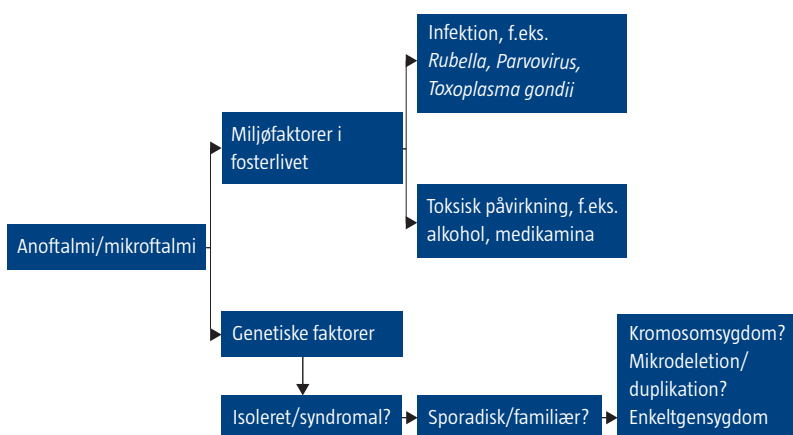
Enkeltgener

De fire gener, hvori der hyppigst findes mutationer hos patienterne, er beskrevet kort nedenfor.

SOX2-genet er en transkriptionsfaktor og er først beskrevet i relation til AO/MO i 2003 [12]. *SOX2*-mutationer findes i 10% af tilfældene hos patienterne med syndromisk AO/MO, og *SOX2* er dermed det enkeltgen, der tegner sig for langt de fleste mutationer. Mutationerne er ofte nyopståede hos patienten, men ses også at være autosomt dominant nedarvede. Noget tyder på, at personer med *SOX2*-mutationer

FIGUR 1

Overvejelser om ætiologi og arvegang i udredningen af anoftalmi/mikroftalmi.



ofte har fertilitetsproblemer som følge af hypofysepåvirkning. Dette kan forklare, at man forholdsvist sjældent ser nedarvede *SOX2*-mutationer. Det er dog rapporteret, at personer med *SOX2*-mutationer kan have hypofysepåvirkning som det eneste symptom og få børn (vha. fertilitetsbehandling) med okulære misdannelser [13]. *SOX2* er relateret til bilateral AO/MO, evt. kolobom. Desuden ses en række ekstraokulære træk som forsinket udvikling, evt. genitale misdannelser og øsofagusatresi.

OTX2-genet blev relateret til AO/MO i 2006 [14]. *OTX2*-mutationer er enten nyopståede eller autosomt dominant nedarvede, forårsager syndromisk AO/MO og tegner sig for ca. 1% tilfældene.

OTX2-mutationer er relateret til MO, kolobom og medfødt katarakt, og desuden ses der ofte retinal dysplasi. Blandt de ekstraokulære træk er forsinket udvikling, corpus callosum-agenesi, hypermobilitet samt hypotoni.

VSX2-genet er et af de få gener, der er associeret med non-syndromisk AO/MO, første gang i 2000. Opgørelser viser, at *VSX2* tegner sig for ca. 2% af de isolerede tilfælde af AO/MO og nedarves autosomt recessivt [15] – dog kan patienter med *VSX2*-mutationer have kolobom og medfødt katarakt.

RAX-genet blev identificeret i 2004 [16]. *RAX*-mutationer nedarves autosomt recessivt og tegner sig for under 0,5% af AO/MO-tilfældene. Ud over AO/MO er *RAX*-mutationer associerede med sklerocornea, ankyloblefaron og autisme. Den psykomotoriske udvikling er dog i mange tilfælde fuldstændig normal.

Ud over de ovennævnte gener er der identificeret en lang række gener, der hver tegner sig for en ganske lille andel af AO/MO-tilfældene. Stort set alle identificerede gener er associeret med syndromisk AO/MO, og kun et par gener er fundet i forbindelse med isoleret AO/MO. Det er derfor vigtigt at foretage en grundig øjenundersøgelse og klinisk undersøgelse, når man planlægger genetisk udredningsstrategi for disse patienter, og henvise til en klinisk genetisk afdeling, hvis opgaven er for omfattende for øjenafdelingen.

DET DANSKE MIKROFTALMISTUDIE

I øjeblikket gennemføres der en genetisk karakterisering af en gruppe danske patienter med AO/MO på Øjenklinikken og Center for Anvendt Human Molekylærgenetik, Kennedy Centret. Formålet er at identificere nye gener eller kromosomale områder, der er associerede til øjenmisdannelser. Der skønnes at være et stort potentiale for dette i gruppen af patienter med AO/MO, da der findes så mange kliniske AO/MO-syndromer, hvor ætiologien ikke kendes. I pro-



FAKTABOKS

Mutationscreening: Sekventering af et enkelt gen for sygdomsfremkaldende mutationer.

Kromosom-mikro-array: En screening af hele genomet for variationer i kopianal. Fraset kønskromosomerne hos mænd har man normalt to kopier af alle kromosomområder. Variationer i dette antal kan være sygdomsfremkaldende, hvis der enten mangler mindre områder af genomet (mikrodeletioner) eller er for meget (mikroduplikationer)

Exomsekventering: Nyere metode til sekventering af den kodende del (exons) af hele genomet i én analyse. På den måde undersøger man samtlige gener. Her identificeres både normale varianter og potentielt sygdomsfremkaldende mutationer.

jektet foretages der en grundig øjenundersøgelse samt klinisk undersøgelse og genetisk rådgivning af patienterne. Der foretages syndromsøgning, og hvis man har mistanke om, at patienten har et af de mange kendte AO/MO-syndromer, foretages der om muligt genetisk undersøgelse herfor. Dog screenes alle patienter, uanset fænotypen, for mutationer i de fire hyppigste enkeltgener, der er relateret til AO/MO (*SOX2*, *OTX2*, *VSX2* og *RAX*).

Herefter foretages kromosom mikro-*array*-analyse (KMA). Der er kun foretaget få studier af betydningen af kromosomale kopianalvariationer (submikroskopiske deletioner eller duplikationer) i forhold til øjenmisdannelser, og denne del af undersøgelsen har flere formål.

For det første vurderes det, hvor stor en rolle de submikroskopiske deletioner/duplikationer i sig selv betyder for udviklingen af øjenmisdannelser, og om det vil være anbefalelsesværdigt i forhold til det diagnostiske udbytte at foretage KMA af patienter med øjenmisdannelser. For det andet benyttes KMA til at identificere nye kandidatgener, der er relateret til AO/MO, idet submikroskopiske deletioner/duplikationer hos en patient kan indeholde et gen, der indgår i øjenudviklingen og dermed være årsag til patientens fænotype. I et tidligere studie med 32 patienter med AO/MO blev der identificeret en deletion i et kendt MO-gen hos én patient, og deletioner i regioner, der indeholdt gode kandidatgener, hos to patienter [17].

Ud over ovennævnte analyser planlægges det at identificere nye kandidatgener vha. exomsekventering af udvalgte familier.

PERSPEKTIVER

En ordentlig genetisk udredning er naturligvis vigtig for at foretage genetisk rådgivning af familien. Dog gør den genetiske heterogenitet af AO/MO-udredning vanskelig, hvorfor det er meget vigtigt at undersøge for misdannelser i andre organsystemer hos patienten for bedre at kunne spore sig ind på, om der er tale om isoleret eller syndromisk AO/MO, og hvilket syndrom der kan være tale om. Identifikation af nye gener, der er relateret til AO/MO, kan dels føre til en

bedre genetisk karakterisering af patienterne, dels give vigtig viden om øjets udvikling, hvilket også kan overføres til andre øjenssygdomme, f.eks. medfødt katarakt.

KORRESPONDANCE: Laura Sønderberg Roos, Center for Applied Human Molecular Genetics, Kennedy Centret, Gamle Landevej 7, 2600 Glostrup.
E-mail: lar@kennedy.dk

ANTAGET: 26. oktober 2011.

FØRST PÅ NETTET: 5. december 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Weiss AH, Kousseff BG, Ross EA et al. Simple microphthalmos. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1625-30.
- Verma AS, FitzPatrick DR. Anophthalmia and microphthalmia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:47.
- Shah SP, Taylor AE, Sowden JC et al. Anophthalmos, microphthalmos, and typical coloboma in the United Kingdom: a prospective study of incidence and risk. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:558-64.
- Francois J, Haustrate-Gosset MF. Genetic counselling in cases of microphthalmia and anophthalos. *J Genet Hum* 1976;24(suppl):35-41.
- Morle L, Bozon M, Zech JC et al. A locus for autosomal dominant colobomatous microphthalmia maps to chromosome 15q12-q15. *Am J Hum Genet* 2000;67:1592-7.
- Bessant DA, Khaliq S, Hameed A et al. A locus for autosomal recessive congenital microphthalmia maps to chromosome 14q32. *Am J Hum Genet* 1998;62:1113-6.
- Graham CA, Redmond RM, Nevin NC. X-linked clinical anophthalmos. Localization of the gene to Xq27-Xq28. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1991;12:43-8.
- Ugurbas SH, Zilelioglu G, Günalpet al. Microphthalmos: clinical and ultrasonographic findings. *Ann Ophthalmol (Skokie)* 2007;39:112-22.
- Andersen ST, Fledelius HC, Heegaard S et al. Bilateral microphthalmia with cyst. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:490-1.
- Quaranta-Leoni FM. Treatment of the anophthalmic socket. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:422-7.
- Tucker S, Jones B, Collin R. Systemic anomalies in 77 patients with congenital anophthalmos or microphthalmos. *Eye (Lond)* 1996;10:310-4.
- Fantes J, Ragge NK, Lynch SA et al. Mutations in SOX2 cause anophthalmia. *Nat Genet* 2003;33:461-3.
- Stark Z, Storen R, Bennetts B et al. Isolated hypogonadotropic hypogonadism with SOX2 mutation and anophthalmia/microphthalmia in offspring. *Eur J Hum Genet* 16. feb 2011 (epub ahead of print).
- Ragge NK, Brown AG, Poloschek CM et al. Heterozygous mutations of OTX2 cause severe ocular malformations. *Am J Hum Genet* 2005;76:1008-22.
- Ferda PE, Ploder LA, Yu JJ et al. Human microphthalmia associated with mutations in the retinal homeobox gene CHX10. *Nat Genet* 2000;25:397-401.
- Voronina VA, Kozhemyakina EA, O'Kernick CM et al. Mutations in the human RAX homeobox gene in a patient with anophthalmia and sclerocornea. *Hum Mol Genet* 2004;13:315-22.
- Raca G, Jackson CA, Kucinskas L et al. Array comparative genomic hybridization analysis in patients with anophthalmia, microphthalmia, and coloboma. *Genet Med* 31. jan 2011 (epub ahead of print).

Test af viden og færdigheder øger indlæring

Charles Kromann, Mette Koefoed, Morten Jensen & Charlotte Ringsted

STATUSARTIKEL

Center for Klinisk Uddannelse, Rigshospitalet

Testforstærket læring beskriver det fænomen, at man husker et materiale bedre, hvis man efter at have læst det én gang bliver udsat for en test [1]. Umiddelbart skulle man tro, at denne øgede hukommelse eller retention af viden skyldes eksterne faktorer, som for eksempel feedback eller øget motivation. Ikke desto mindre er der videnskabeligt bevis for, at testforstærket læring ikke skyldes disse eksterne faktorer, men er en iboende effekt af testen. En test er således ikke kun et måleinstrument, men også et værktøj, der i sig selv påvirker læring.

Sigtet med denne statusartikel er at give en indføring i fænomenet testforstærket læring, beskrive grundlæggende og nyere forskning inden for emnet, mulige mekanismer og betydning for undervisning og fremtidig forskning.

Testforstærket læring er ikke et nyt begreb. Forskning i testforstærket læring begyndte i USA allerede tidligt i 1900-tallet. I et bemærkelsesværdigt studie fra 1939 ($n = 3.605$; $p = 0,01$) viste *Spitzer*, at man i stor udstrækning kunne øge retentionen af læst materiale ved hjælp af bare en enkelt test uden feedback givet umiddelbart efter indlæring [1, 2].

Forskellige eksterne faktorer er blevet undersøgt som forklaringsmodeller på fænomenet, og i andre studier har man undersøgt, hvilke testformater der egner sig bedst til at fremme testforstærket læring.

Testforstærket læring har fået en renæssance inden for medicinsk pædagogik, og i videnskabelige tidsskrifter inden for området er der publiceret flere artikler om fænomenet – heriblandt flere fra Danmark [3, 4].

STØRRELSE AF EFFEKT OG VARIGHED AF LÆRING

Indlært viden og færdigheder henfalder eksponentielt aftagende over tid, hvilket er blevet eftervist i *Spitzers* studie. Studierne viste også, at testforstærket læring har en klar effekt på hukommelsen af indlært viden (Figur 1).

I litteraturen er testforstærket læring blevet forbundet med effektstørrelser (ES) fra 0,4 til 1,0, hvilket vil sige fra middel til stor effekt, og indebærer, at interventionen har væsentlig praktisk værdi [5]. *Spitzers* studier viste, at der kan være op til to måneders varighed af testforstærket læring, og i nyere studier påvises varighed i op til et halvt år [6, 7].