

Kronisk obstruktiv lungesygdom og genetik

Stud.med. Truls Ingebrigtsen, postdoc. Simon Francis Thomsen, professor Jørgen Vestbo & overlæge Vibeke Backer

Bispebjerg Hospital, Lungemedicinsk Forskningsenhed, og Hvidovre Hospital, Hjerter-lunge-medicinsk Afdeling

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er en uhelbredelig sygdom i luftveje og lunger, som fører til en obstruktiv lungefunktionsnedsættelse samt progredierende vejrtrækningsbesvær. Den hyppigste årsag til sygdommen i Danmark er tobaksrygning. Tobaksrøgen medfører inflammation i de centrale og perifere luftveje samt inflammation og destruktion distalt for de terminale bronkioler. Dette betegnes hyppigst bronkiolitis (*small airways disease*) og emfysem, som er de to hovedkomponenter, der findes ved KOL. KOL er karakteriseret ved progredierende åndenød, hoste og ekspektorering, træthed (*fatigue*) og eksacerbationer. KOL er ofte symptomløs i mange år, og hyppigt bortforklares den tiltagende åndenød med dårlig kondition og aldring, og sygdommen er derfor typisk i et fremskredet stadium på diagnosetidspunktet.

Aktuelt lever ca. 400.000 mennesker med KOL i Danmark. KOL var i 1999 den fjerdehyppigste dødsårsag, men antallet af KOL-patienter ventes at stige markant i de kommende år [1]. KOL er således skyld i et betydeligt tab af leveår og livskvalitet og udgør en omfattende økonomisk belastning for samfundet. Tidlig opsporing af sygdommen samt identifikation af risikofaktorer er derfor afgørende.

Over 90% af alle personer med KOL har røget, og rygning er således klart den vigtigste risikofaktor for udvikling af sygdommen. Omvendt udvikler mindre end halvdelen af alle rygere KOL [2], hvilket indikerer en varierende grad af sårbarhed (*susceptibility*) over for tobakkens skadevirkninger og dermed den individuelle tilbøjelighed til at udvikle KOL. Studier peger på genetiske determinanter for KOL [3], og KOL regnes i dag for en multifaktoriel sygdom, dvs. at flere gen- og miljøfaktorer i fællesskab påvirker sygdomsrisikoen.

Identifikation af KOL-gener

Der findes i øjeblikket tilgange til identifikation af sygdomsgener (*susceptibilitetsgener*). Disse er koblingsanalyse og associationsanalyse. Ved koblingsanalyse (*linkage analysis*) scannes hele eller dele af det humane genom for områder, hvorpå det kan tænkes, at sygdomsfremkaldende gener befinder sig. F.eks. har en genomskanning vist kobling mellem ratioen mellem forceret ekspiratorisk volumen i 1 sekund (FEV₁) og forceret vitalkapacitet (FVC), FEV₁/FVC, og kromosom 2q. Disse resultater peger således på susceptibilitetsloci for obstruktiv luftflow på kromosom 2q. I tillæg er det

interessant at bemærke, at samme område er relevant inden for astmagenetik [4].

Koblingsanalyse har den svaghed, at den ofte kun identificerer relativt store kromosomale områder, som typisk spænder over mange gener. Det eksakte susceptibilitetsgen skal efterfølgende findes blandt flere kandidatgener i den pågældende region, typisk ved associationsanalyse. I en associationsanalyse (*allelic association analysis*) undersøges, om det pågældende susceptibilitetsgen er hyppigere tilstede i cases end i kontroller. SERPINE2-genet findes på kromosom 2q, og det er som resultat af den observerede kobling mellem KOL og kromosom 2q blevet udvalgt som kandidatgen, og det er efterfølgende vist, at det er associeret med KOL. Studiet viser specielt association mellem KOL-fænotyper og 11 *single nucleotide polymorphisms* (SNP'er) i SERPINE2 [5].

Udvælgelsen af kandidatgener til associationsanalyse sker ofte på baggrund af KOL-patofysiologien, hvor man f.eks. kan tage udgangspunkt i den teori, der fokuserer på ubalance mellem proteaser og antiproteaser. Alfa 1-antitrypsin (alfa1-AT) er den vigtigste hæmmer af serum proteaser. Mangel på alfa1-AT er associeret med udvikling af tidligt emfysem og leversygdom, og individer, der er homozygote for Z-allelen (PI ZZ, proteaseinhibitor ZZ), har meget lave alfa1-AT-niveauer og udviser et kraftigere fald i lungefunktion som respons på tobaksrygning end andre rygere. Mangel på alfa1-AT med genotype ZZ er en stærk genetisk risikofaktor for udvikling af KOL, men kan kun forklare 1-2% af samtlige tilfælde af KOL. Risikoen for KOL blandt heterozygote er ikke fuldt afklaret [6], men et dansk studie peger på, at personer med både M- og Z-allel (MZ-heterozygote) kan redegøre for 2% af tilfældene af KOL [7].

Faktaboks

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) udgør en stor belastning både for samfundet og for den enkelte patient, og antallet af KOL-patienter ventes at stige markant i de kommende år.

Der er brug for en kortlægning af genetiske årsagsfaktorer, fordi hidtidige studier kun har forklaret en mindre del af den observerede variation i respons på ekspositioner, specielt rygning.

Kortlægning af genetiske årsagsfaktorer vil både kræve studier af genetisk relaterede personer med omfattende genotypning i form af genomskanninger og veldefinerede målinger af fænotyper i større case-kontrol-materialer.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Andre kandidatgener har været undersøgt, f.eks. andre gener der regulerer produktionen af proteaser og antiproteaser, antioksidantgener, gener der regulerer mukociliær clearance, og gener der styrer inflammatoriske mediatorer. Det er vist, at flere af disse gener er associeret til KOL, men mange af disse associationer er svage, og evidensen er begrænset, bl.a. er flere resultater inkonsistente, hvilket for nogle studiers vedkommende skyldes forskellige definitioner af KOL-fænotyper eller forskellige etniske baggrunde blandt forsøgsdeltagerne.

Interessant er dog matrix-metalloproteinase (MMP), der udgør en familie af proteolytiske enzymer, som spiller en vigtig rolle ved vævsremodellering. Studier tyder på, at polymorfier af MMP-gener kan have en kausativ rolle i rygerrelateret lungeskade [8]. ADAM-proteinerne er membranforankrede metalloproteaser, og ADAM-genfamilien er en undergruppe af metalloproteinasefamilien. Det er vist, at ADAM33-genet er associeret til astma og bronchialt hyperrespons som et resultat af koblingsanalyse, der identificerede koblingen mellem astma og et locus på kromosom 20p [9]. Efterfølgende er det vist, at SNP'er i ADAM33 er associeret til accelereret tab af lungefunktion i den generelle population og dermed udviklingen af KOL [10]. ADAM33-proteinerne udtrykkes i luftvejenes glatte muskulatur og fibroblaster og menes at bidrage til remodellering ved astma og sandsynligvis også til udviklingen af bronkiolitis, der er det typiske fund ved KOL uden emfysem.

Fremtiden for KOL genetikken

Det er påfaldende, at der inden for studier af genetikken ved KOL ikke er foretaget undersøgelser, som beskriver, hvor stor en del af den observerede variation i KOL-fænotypen, der kan tilskrives genetiske faktorer. Sådanne undersøgelser virker som et fundamentalt udgangspunkt i jagten på KOL-modtagelighedsgener og som forklaring på den individuelle tilbøjelighed til at udvikle KOL. Der er i høj grad mangel på sådanne undersøgelser, som vil kunne danne udgangspunkt for at afstikke nye veje for molekylærgenetiske studier.

En anden metode, der formentlig vil præge KOL-genetikken, er associationsanalyser af hele genomet (*whole genome association studies*), hvor man ikke begrænser sig til kandidatgener i mindre regioner. En sådan tilgang vil kræve genotypning af op mod 1.000.000 SNP'er over hele genomet for at identificere gener, der er relaterede til sygdommen.

KOL-patienter udviser forskelle i respons på f.eks. bronkodilaterende behandling, og det vil være interessant at undersøge den genetiske baggrund for disse forskelle. Genetiske studier vil eventuelt kunne stratificere KOL i undergrupper med tilsvarende individualiseret terapi. Studier af interaktioner mellem miljøfaktorer, specielt rygning, og bestemte genotyper vil eventuelt kunne føre til en risikostratificering af rygere på baggrund af genotyper.

Der er igangværende globale studier af KOL-genetik [3]. Det er den generelt lave styrke i genetiske studier, der nød-



Figur 1. Antallet af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) ventes at stige markant i de kommende år. Blodprøver kombineret med måling af lungefunktion er nødvendige for at kortlægge de genetiske årsagsfaktorer til KOL.

vendiggør store populationer, og Danmark vil i høj grad kunne bidrage til kortlægning af KOL-genetikken, fordi vi råder over store registre med nøjagtig registrering af befolkningen. For eksempel har vi i Danmark bl.a. et af de største og mest velstrukturerede tvillingeregistre i verden, og studier af tvillinger vil kunne bidrage med vigtig information om den relative betydning af genetiske risikofaktorer for udvikling af KOL. Samtidig vil kliniske studier af tvillinger kunne belyse f.eks. den genetiske sammenhæng mellem forskellige KOL-relaterede fænotyper såsom FEV₁ (Figur 1), graden af luftvejsobstruktion samt typen og graden af luftvejsdestruktion. Der kan således tages udgangspunkt i studier af tvillinger i en homogen population med veldefinerede KOL-fænotyper som basis for genomsøgninger. Med dette udgangspunkt vil det forhåbentligt være muligt at afdække nye gener, som disponerer rygere til luftvejsobstruktion, og dermed opnå dybere indsigt i KOL-patofysiologien.

Korrespondance: *Truls Ingebrigtsen*, Lungemedicinsk Forskningsenhed, Lungemedicinsk afdeling L, Bispebjerg Hospital.
E-mail: ting0003@bbh.regionh.dk

Antaget: 9. marts 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Juel K, Døssing M. KOL i Danmark. Statens Institut for Folkesundhed, København, 2003.
- Løkke A, Lange P, Scharling H et al. Developing COPD: a 25 years follow-up study of the general population. *Thorax* 2006;61:935-39.
- Lomas DA, Silverman EK. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2001;2:20-26.
- Meyers DA, Larj MJ, Lange L. Genetics of Asthma and COPD: Similar Results for Different Phenotypes. *Chest* 2004;126:105-110.
- Demeo D, Mariani T, Lange C et al. The SERPINE2 Gene is Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:205.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | UDDANNELSESARTIKEL

6. Hersh CP, Dahl M, Ly NP et al. Chronic obstructive pulmonary disease in alfa1-Antitrypsin PI MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:843-49.
7. Dahl M, Hansen AT, Lange P et al. Change in Lung Function and Morbidity from Chronic Obstructive Pulmonary Disease in alfa1-Antitrypsin MZ Heterozygotes: A Longitudinal Study of the General Population. *Ann Intern Med* 2002;136:270-79.
8. Joos L, He JQ, Shepherdson MB et al. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function. *Human Molecular Genetics* 2002;11:569-76.
9. Eerdewegh PV, Little RD, Dupuis J et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002;418:426-30.
10. Diemen CCV, Postma DS, Vonk JM et al. A Disintegrin and Metalloprotease 33 Polymorphisms and Lung Function Decline in the General Population. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:329-33.

Vurdering af metoden: 360-graders-ledelsesevaluering på et hospital

Overlæge Lars Bo Krag Møller &
cand.psych.aut. Morten Wolff Ejlskov

Hvidovre Hospital

»Oh, hvilken stor gave, hvis blot vi kunne se os selv som andre ser os«.

Robert Burns, 1785

De senere års stigende krav til evaluering har været iøjnefaldende. Ikke kun de faglige ydelsers kvalitet skal evalueres, if. akkrediteringsstandarderne, men også lederes funktioner kræves evalueret [1]. Inden for det private erhvervsliv har ledelsevaluering været kendt i en årrække. Blandt andet har metoden »360-graders-ledelsesevaluering« været brugt [2-4]. Den består af en struktureret, skriftlig evaluering af lederen foretaget af såvel underordnede, sideordnede og overordnede medarbejdere [2, 5]. 360-graders-metoden anvendes aktuelt i vid udstrækning til evaluering af mange af de kompetencer, som uddannelsessøgende læger skal opnå i deres speciallægeuddannelse [6, 7], men her udgør ledelseskompentencen kun en mindre del. Metoden er os bekendt kun i beskedent omfang blevet vurderet i relation til ledelsessystemet (mellemlederne) på et hospital [8, 9]. Et hospital udgør med dets særegne og komplekse faglige og styringsmæssige struktur en særlig udfordring, når kvalitetsdata ønskes inden for ledelse, til brug ved akkreditering af hospitaler og til udvikling af specielt de »bløde kompetencer« blandt mellemledere. Denne artikel sætter fokus på, hvilket udbytte to forskelligt udvalgte ledergrupper har fået af 360-graders-evalueringen.

Materiale og metode

Spørgeskema til 360-graders-ledelsesevaluering

Udviklingen af spørgeskemaet fandt sted i regi af Hovedstadens Sygehusfællesskab (H:S) med deltagelse af repræsentan-

ter fra Hvidovre Hospital. Der blev ikke gennemført en videnskabelig validering af det samlede spørgeskema.

Spørgsmålene var lavet på baggrund af spørgsmål brugt ved Personalestyrelsens koncept for ledelsesevaluering i Staten, som omfatter 58 spørgsmål [10]. Ændringer og tilføjes blev foretaget blandt andet for at gøre spørgsmålene mere personligt vedkommende. Desuden blev mindre sproglige rettelser foretaget. I otte spørgsmål er der foretaget mindre indholdsmæssige justeringer, og otte spørgsmål er helt nye.

360-graders-ledelsesevalueringen

Spørgeskemaet blev anvendt i to scenarier med to ledergrupper. Gruppe 1 (n = 24, fem afdelingssygeplejersker, ti overlæger, ni afdelingslæger eller øvrigt lederpersonale) havde gennemført hospitalets lederuddannelse. Gruppe 2 (n = 8) var alle ledere i den samme medicinske afdeling (fem overlæger heraf en ledende overlæge, en afdelingssygeplejerske, en oversygeplejerske og en ledende diætist). Ingen i gruppe 2 havde i forbindelse med 360-graders-ledelsesevalueringen været på lederuddannelse. Lederne var således deltagere i 360-graders evalueringen og samtidig respondenter i evalueringen af 360-graders-ledelsesevalueringens redskabet.

Deltagerne i de to grupper skulle selv udvælge 10-15 respondenter til at besvare 360-graders-spørgeskemaet. De blev opfordret til at udvælge samarbejdspartnere fra forskellige faggrupper. Alle respondenter fik herefter tilsendt et internet-baseret spørgeskema, der bestod af 37 spørgsmål fordelt på seks hovedområder (vision/strategi, delegering, kommunikation, feedback, drift og samarbejde). Hvert spørgsmål kunne besvares på en Likert-skala, hvor svarmulighederne var opdelt i fem grupper fra »særdeles enig« som bedste scoring til »særdeles uenig« som laveste scoring.

Alle respondenter blev lovet anonymitet i forbindelse med at de modtog grundig information om formålet med undersøgelsen [3]. En uge efter besvarelsen modtog lederne deres individuelle rapporter med respondenternes samlede