

Findes der "usynlige" læbe-ganespalter?

Nyt forskningsprojekt vedrørende læbe-ganespalte

Projektansvarlig, cand. scient. san. Bibi Anshøj

Læge, ph.d. stud. Dorthe Grosen

Professor, dr. med. Kaare Christensen

Epidemiologi, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet.

I øjeblikket undersøger vi familiemedlemmer til personer med læbe-ganespalte for at se om der findes "usynlige" læbe-ganespalter. Projektet er en del af en stor international undersøgelse, hvor lande over hele verden deltager.

Læbe-ganespalte kan være en spalte i læben med eller uden en spalte i gummen og ganen, eller en spalte kun i ganen. For alle tre typer er der stor variation i sværhedsgraden. For eksempel kan en læbespalte vise sig ved et lille hak i læben eller ved en komplet læbespalte, som både går helt op til næsen og som inddrager gummen. En ganespalte kan være skjult under slimhinden eller den kan inddrage både den bløde og den hårde gane. Gennem de seneste år er der kommet tiltagende fokus på "usynlige" spalter, også kaldet mikrospalter. Hvis man har en spalte i mundmusklen, men intakt hud og bindevæv, kan en sådan mikrospalte ikke ses med det blotte øje. Ligeledes kan særlige fejlstillinger af tænderne eller manglende tandanlæg opfattes som en form for mikrospalte (Weinberg SM et al).

I dagligdagen har det ingen betydning at være født med en sådan mikrospalte. For gruppen af personer med læbe-ganespalte kan disse mikroformer imidlertid vise sig at have stor betydning, idet identifikation og klassifikation af disse mikrospalter i familierne kan fremme mulighederne for at finde ud af hvorfor nogen børn fødes med læbe-ganespalte.

I studier af årsager til udviklingen af læbe-ganespalte kan man inddele deltagerne efter om de har en synlig spalte eller ej, hvorefter man kan undersøge om der er forskelle i generne eller i miljømæssige ekspositioner i graviditeten blandt disse to grupper. Vores muligheder for at studere årsager til læbe-ganespalte vil forbedres markant hvis vi kan medinddrage dem der har "usynlige spalter". Således vil man på sigt kunne målrette den genetiske rådgivning efter om en person er i høj eller lav risiko for at få et barn med læbe-ganespalte.

For at komme så vidt er det nødvendigt at finde ud af præcist hvad en mikrospalte er, og hvilke tilstande der blot hyppigere forekommer hos personer med læbe-ganespalte, så som hår hvirvel placering. Institut for Sundhedstjenesteforskning på Syddansk Universitet indgår derfor i dette istore internationalt samarbejde med henblik på klassifikation af mikroformer af læbe-ganespalte. Ved hjælp af Den Danske Læbe-ganespalte Database (1936-2005) og Det Danske Tvillingeregister (1870-2004), har vi i Danmark mulighed for at invitere tvillingefamilier hvor den ene eller begge tvillinger har læbe-ganespalte. Tvillingefamilier bidrager betragteligt til forskningsresultaterne på grund af deres særlige genetiske fællesskab. Disse familier er imidlertid meget sjældne, men i

Danmark har vi over en periode på 70 år identificeret i alt 130 tvillingepar hvor den ene eller begge har læbe-ganespalte.

En-æggede tvillinger er født med ens arveanlæg modsat to-æggede tvillinger hvor halvdelen af arveanlægget er ens, ligesom hos almindelige søskende. Ved at undersøge om der er forskel på hvor ofte begge tvillinger blandt en-æggede og to-æggede tvillingepar har læbe-ganespalte kan man udtale sig om om læbe-ganespalte overvejende skyldes arv eller miljø. For en-æggede tvillinger er der 50% risiko for at begge tvillinger fødes med læbe-ganespalte, hvorimod den risiko kun er på 8% for de to-æggede tvillinger. Da en-æggede tvillinger har et større genetisk fællesskab end to-æggede siger denne forskel os at årsagerne til læbe-ganespalte er overvejende men ikke udelukkende genetiske. For almindelige søskende er risikoen for at begge i et søskendepar har misdannelsen helt nede på 3%. Det er mindre end de 8% for de to-æggede tvillinger. Forskellen mellem søskende og to-æggede tvillinger indikerer at der også må findes miljømæssige faktorer af betydning for læbe-ganespalte, da tvillingerne jo har været udsat for det samme miljø mens de lå i mors mave, modsat de enkeltfødte hvor måske kun den ene i søskendeparret har været udsat for at moderen røg, da de har ligget i moderens mave på forskellige tidspunkter (Grosen et al). På baggrund af disse forhold forventer vi at der oftere blandt de raske medtvillinger til en en-ægget tvilling med læbe-ganespalte vil kunne findes en mikropalte i forhold til blandt to-æggede tvillinger. For at kunne lave denne sammenligning mellem en-æggede og to-æggede tvillinger er begge typer tvillinger lige vigtige for studiet. Ligeledes fremmer undersøgelsen af forældre, børn eller søskende til disse tvillinger, mulighederne for at klassificere mikropalterne og dermed på sigt mulighederne for at finde årsagerne til læbe-ganespalte.

Projektdeltagerne gennemfører en række fysiske undersøgelser. En af undersøgelserne er en ultralyd scanning af overlæben for at undersøge om der eventuelt er en lille skade på den underliggende muskel, som ikke kan ses med det blotte øje. Ved yderligere undersøgelser ses der efter tegn på splittet drøbel, høj gane eller en bule på ganen og der tages et tre dimensionalt billede af ansigtet, som bruges til at vurdere symmetri og ansigt form. Efter de fysiske undersøgelser bliver deltagerne interviewet omkring manglende eller ekstra tandanlæg, levevis og sygdomme hos den enkelte og i familien. Undersøgelsen tager ½-1 time per person og ofte kommer der flere familiemedlemmer samtidig. Deltagerne har givet udtryk for at det var hyggeligt at deltage og især børnene har været begejstrede for det 3D billede som de får med hjem af sig selv og de andre i familien.

Projektet startede i 2009 og fortsætter frem til 2013. Ind til videre har vi undersøgt 240 personer fordelt på 32 familier og dem vil vi gerne sige tak til. Målet er at undersøge yderligere 250 personer fordelt på 50-60 familier. Ca. halvdelen af de familier vi har inviteret har ind til nu sagt ja til at deltage.

De indsamlede informationer fra dette projekt vil selvfølgelig udelukkende blive brugt til at fremme mulighederne for at finde årsager til læbe-ganespalte, og på sigt til at forbedre den rådgivning der gives til familier, der er i øget risiko for at få et barn med læbe-ganespalte.

Kilder:

- Grosen D, Bille C, Petersen I, Hjelmborg JvB, Pedersen JK, Skytthe A, Murray JC, Christensen K. Twins with Oral Cleft in Denmark 1936-2004. *In Press: Epidemiology*
- Grosen D, Chevrier C, Skytthe A, Bille C, Mølsted K, Sivertsen A, Murray JC, Christensen K. A cohort study of recurrence patterns among more than 54,000 relatives of oral cleft cases in Denmark: support for the multifactorial threshold model of inheritance. *J Med Genet.* 2010 Mar;47(3):162-8. Epub 2009 Sep 14.
- Weinberg SM, Neiswanger K, Martin RA, Mooney MP, Kane AA, Wenger SL, Losee J, Deleyiannis F, Ma L, De Salamanca JE, Czeizel AE, Marazita ML. The Pittsburgh Oral-Facial Cleft study: expanding the cleft phenotype. Background and justification. *Cleft Palate Craniofac J.* 2006 Jan;43(1):7-20. Review.