

Neuro-osteologi

Udviklingsmæssige sammenhænge mellem nervevæv og hårdtvæv i den menneskelige kropsakse

Misdannelser efter fødslen er i disputatsarbejdet sammenholdt med udviklings- tilstande før fødslen. Arbejdet viser at udvikling af tænder og kæber nu også skal ses i sammenhæng med udvikling af rygsøjle og centralnervesystem

Inger Kjær

Doktorafhandlingen er baseret på 33 tidligere publicerede arbejder og en sammenfattende oversigtsartikel trykt i *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 224-44. Arbejderne er udført i en tiårsperiode under ansættelse på Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, i samarbejde med patologifdelinger på H:S Hvidovre Hospital, Centralsygehuset i Esbjerg og Royal Hospital for Sick Children, Edinburgh, Københavns Amts Tandklinik for Multihandicappede i Gentofte, den offentlige danske tandpleje og H:S Rigshospitalet, Afdeling for Vækst og Reproduktion, samt Neuroradiologisk Afdeling. Endelig er antropologisk materiale undersøgt, dels på Antropologisk Laboratorium, Tandlægeskolen i København, dels på det nationale antropologiske museum i Mexico City.

Formålet med de forskningsprojekter der er indgået i disputatsarbejdet, har været at forbedre diagnostik af medfødte misdannelser ved at belyse den ætiologiske baggrund for visse komplekse udviklingsforstyrrelser. De typer af misdannelser der specielt er undersøgt, er Downs syndrom (trisomi 21), holoprosencefali og myelomeningocele (spina bifida). For alle misdannelsestyper er der fokuseret på kropsaksens udvikling.

Det var hypotesen ved arbejderne påbegyndelse at tidspunkt for og lokaliseringen af misdannelsernes opståen før fødslen kunne bidrage til at indkredse og dermed afgrænse de områder i kroppen der er malformeret ved de forskellige patologiske tilstande og derved skabe det ætiologibaserede diagnostiske grundlag som mangler ved mange af de komplekse misdannelser.

De 33 artikler der indgår i disputatsen, består derfor af arbejder over den normale udvikling af kropsaksen før fødslen (11 artikler), af arbejder vedr. den patologiske udvikling af kropsaksen før fødslen (14 artikler), og endelig af arbejder der angår forskellige aspekter af kropsaksens udvikling (inkl.

kranium og tænder) hos børn med Downs syndrom, holoprosencefali og myelomeningocele (otte artikler).

Materiale og metoder

Prænatale undersøgelser

Prænatale materiale er undersøgt i forbindelse med rekvireret autopsi. Der er undersøgt materiale med forskellige genotypeafvigelse såsom trisomi 18, trisomi 21, trisomi 13 og triploidi. Desuden er materiale med forskellige neuropatologiske afvigelse undersøgt. Det drejer sig om materiale fra holoprosencefali, anencefali og myelomeningocele (spina bifida). Der er specielt fokuseret på kropsaksen (Fig. 1), og især på malformationer af vertebrae og sella turcica/hypofyse samt ansigtsmalformationer. Der blev anvendt røntgenologiske metoder samt diverse histologiske og immunhistokemiske metoder.

Postnatale undersøgelser

På børn med Downs syndrom, holoprosencefali og myelomeningocele (spina bifida), er kranium og tandsystem undersøgt radiologisk.

Resultater

Det påvises i arbejderne hvordan det aksiale skelet udvikles prænatale omkring den tidlige cellestreng, notokorden. Rækkefølgen i ossifikation af columna vertebralis' komponenter og rækkefølgen i basis craniis ossifikation og i maksiludvikling er beskrevet. De rækkefølger det aksiale skelet udvikles i, er konstante. Samtidig viser de prænatale analyser hvordan cavitas nasi udvikles, og de påviser at de vomeronasale organer i septum nasi (Jacobsons organer) er hormonproducerende kirtler (LHRH-hormon). Også hypofysens udvikling inkl. kirtlens hormonproduktion er kortlagt.

Der viser sig at der er en tæt relation mellem hårdtvævet udvikling og centralnervesystemet samt mellem hårdtvævet



Fig. 1. Kroppsaksen hos mennesket før fødslen med angivelse af columna vertebralis og basis cranii inkl. hypofyse. De vomeronasale organer er angivet med deres oprindelige forbindelse via nervus terminalis til bulbus olfactorius.

Desuden ses ansigtskellelet og theca cranii, centralnervesystemets og det perifere nervesystems strukturer samt notokordens oprindelige forløb (i corpora af vertebrae) fra sakralregion til sella turcica. Crista neuralis-cellernes forskellige lokalisation og vandring til ansigtet er angivet med tre store pile.

De forskellige regioner i akslen er opstået ud fra forskellige cellegrupper der danner de forskellige regioner. Ved nogle misdannelser kan én type »oprindelsesceller« være misdannede eller afvigende, og i andre typer drejer det sig om andre cellegrupper.

udvikling og det perifere nervesystem. Således viser undersøgelsen over mandiblens innervation at der tidligt i fosterlivet er flere mandibularkanaler og flere nervegrene. Nerverne udvikles til bestemte tandgrupper på forskellige tidspunkter. Senere samles kanalforløbene i én fælles kanal: canalis mandibulae.

I de postnatale undersøgelser over Downs syndrom er det vist at mønsteret i tandgenesiforekomst svarer til kæbernes innervationsmønster. Ageneser forekommer i de regioner hvor de enkelte tandgruppers nerver har deres endegrene.

I holoprosencefali, hvor der i tandsystemet er en enkeltstående central overkæbeincisiv, er det vist at ganens, kæbeskellelets og sella turcica's morfologi »afspejler« afvigelser i centralnervesystemet og i det perifere nervesystem.

Endelig viser cefalometriske undersøgelser af børn med myelomeningocele at sella turcica's forvæg i alle tilfælde har en afvigende (skrånende) morfologi.

Sammenholdes de undersøgelser der blev udført efter fødslen med de undersøgelser der blev udført på materiale før fødslen, viste det sig at afvigelser i tænder og skeletvæv var identiske ved de undersøgte medfødte misdannelser.

De prænatale undersøgelser har således bidraget med en ny forståelse for afgrænsningen af malformationer inden for et syndromkompleks. Desuden har de bidraget med ny indsigt i de ætiologiske forhold bag malformationer og med forståelse for sammenhænge mellem hjerne/nervevæv og hårdtvæv.

Sammenfatning

Disputatsarbejdet har vist at kraniets udvikling (inkl. tændernes) skal ses i sammenhæng, ikke blot med columna vertebralis'

udvikling, men også med udviklingen af centralnervesystemet og med udviklingen af det perifere nervesystem. For denne sammenhæng er der i disputatsen indført fagbetegnelsen »neuro-osteologi«. Undersøgelserne har dokumenteret hvordan en koordination af prænatale og postnatale udviklingsforhold kan forbedre det diagnostiske grundlag i klinikken. Arbejderne har tillige vist at malformationer i kroppsaksen er af forskellig type og med forskellig lokalisation ved forskellige genotyper. Dermed har undersøgelserne bidraget til at uddybe forståelse for sammenhængen mellem genotype og fænotype.

For kraniets udvikling er det vist at forskellige områder af kraniet (felter) er malformeret ved forskellige genotyper. Det har fx vist sig at sella turcica er en grænseregion mellem forskellige udviklingsfelter, og at regionen derfor ofte er malformeret, men at det drejer sig om forskellige typer af malformationer ved forskellige syndromer/genotyper.

Undersøgelsen har bragt odontologi og neurologi tættere sammen, og det kan konkluderes at odontologer i tandsystemet/kæberne/neurokraniet kan »aflæse« neurologiske udviklingsfejl som i langt højere grad bør inddrages i den daglige diagnostik. For neurologer betyder resultaterne i disputatsen at tandlægens analyse af dentitionen og af det ossøse væv der omgiver det centrale og perifere nervesystem, kan supplere neurologiske undersøgelser mhp. en forbedret diagnostik. Der er således grundlag for et udbygget samarbejde mellem odontologer og neurologer.

Tak

En forudsætning for gennemførelse af disse undersøgelser har været imødekommethed og støtte fra en lang række læger og tandlæger. For helt afgørende betydning for udviklingen af det neuro-osteologiske forskningsfelt skal følgende læger takkes: overlæge, dr.med. Birgit Fischer Hansen, overlæge Ingermarie Reintoft, overlæge Jean Keeling, professor, dr.med. Niels Erik Skakkebak, og lektor, dr.med. Erik Niebuhr. Blandt de tandlæger der har haft helt afgørende indflydelse på forskningsområdet skal følgende takkes: cheftandlæge Bjørn Russell, lektor Jan Jakobsen, specialtandlæge, ph.d. Kirsten Mølsted, og desuden en lang række tandlæger i den danske offentlige tandpleje.

Arbejderne er udført med økonomisk støtte igennem 10 år fra Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd samt fra private fonde, bl.a. Vera og Carl Johan Michaelsens fond og IMK fonden.

Forsvaret for den medicinske doktorafhandling fandt sted den 29. april 1999 i Henrik Dam-auditoriet på Panuminstituttet. Opponent: Professor, dr. med. Flemming Melsen og professor, dr.med. Niels Tommerup.

Forfatter

Inger Kjer, lektor, dr.odont. et dr.med.

Afdeling for Ortodonti, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet