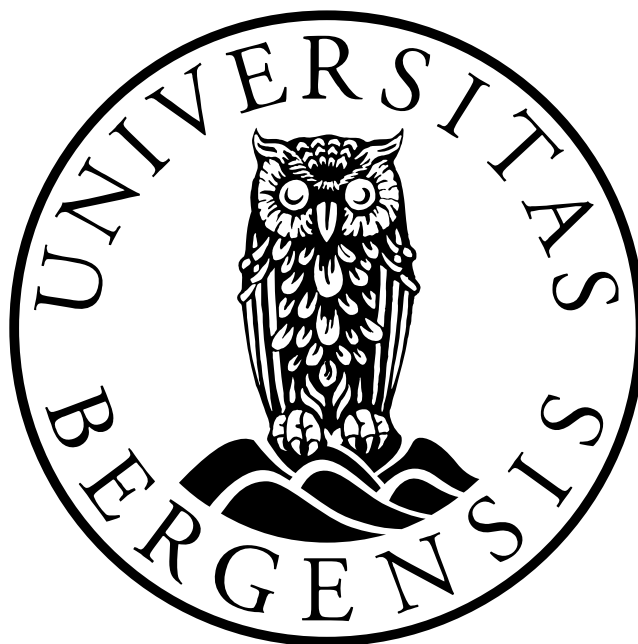


Beintransplantasjon hos pasienter med leppe-kjeve-ganespalte

En litteraturstudie om beintransplantasjoner hos LKG-pasienter i fortid, nåtid og fremtid



PROSJEKTOPPGAVE FOR INTEGRERT MASTERGRAD I ODONTOLOGI

Skrevet av stud. odont. Sissel Krogstadmo og stud. odont. Janne Elin Vatnaland

Hovedveileder Hallvard Andreas Vindenes
*Plastisk kirurg HUS, LKG-spalteteam Bergen, Prof. Seksjon for oral kirurgi og oral medisin,
IKO, UiB*

Medveileder Paul Kåre Sæle
Kjeveortoped, LKG-spalteteam Bergen, TKV avd. Hordaland HFK

Medisinsk-odontologisk fakultet

UNIVERSITETET I BERGEN

mars 2016

Innholdsfortegnelse

Abstract	5
Sammendrag	6
1. Introduksjon.....	7
1.1 Bakgrunn og definisjon.....	7
1.2 Embryologi og utviklingspatogenese.....	7
1.3 Klassifikasjon.....	8
1.4 Etiologi.....	9
1.5 Epidemiologi.....	10
1.6 Tannanomalier	11
2. Aktuelle studie.....	13
2.1 Material og metode	13
3. Behandling i et historisk perspektiv.....	14
4. Behandling i dag	17
4.1 Spaltebehandling i Norge.....	17
4.2 Spaltebehandling i Bergen	17
4.3 LKG-oppfølging	19
4.4 Beintransplantasjon for lukking av kjevespalte	25
5. Behandling i fremtiden.....	31
5.1 Bakgrunn for forskning	31
5.2 Klassifisering av transplantatmaterialer.....	32
5.3 Syntetiske beinerstatningsmaterialer	36
5.4 Prosjekter for fremtiden	38
6. Anerkjennelser	40
7. Litteratur	41

Abstract

Cleft lip (CL) and/or palate (P) are the most common congenital disorder in the face. The incidence in Norway is 1,8 per 1000 live births. The disorder has a multifactorial aetiology. The clinical symptoms are complex, and the disorder therefore requires multidisciplinary treatment. Plastic surgeons, orthodontists, ENT-doctors and speech therapists are the key members of the Cleft- Lip and Palate team (CLP-team).

Treatment of cleft lip and palate starts 3-4 months after birth and the patients are followed until 18-20 years of age. Patients with a cleft in the alveolar process need bone transplants into the gap in this region to create a bone substance for support of the roots of the permanent teeth. Bone grafting is usually performed during the period 7-11 years of age depending on the position of the erupting lateral or canine in the area. In Norway the donor site for bone grafting to the alveolar process is the iliac crest.

Treatment of patients with CLP in Norway is centralized to Haukeland University Hospital in Bergen, or Rikshospitalet, Oslo University Hospital in Oslo. Bone grafting is an important part of the total care of patients with CLP.

The first successful bone grafting to these patients started in late 1970s. In our study we focus on the history of bone grafting to the alveolar process from beginning until today, and we are also focusing on the future perspectives related to bone regeneration to the alveolar process in CLP patients.

Sammendrag

Leppe-, kjeve- og/eller ganespalte er den hyppigst forekommende fødselsdefekten i hode-/halsområdet. I Norge er insidensen 1,8 per tusende fødte levende barn. Tilstanden har en multifaktoriell etiologi. Sykdomsbildet er kompleks, og krever derfor tverrfaglig behandling. Plastikkirurger, kjeveortopeder, øre-nese-hals-leger og logopeder er nøkkelpersoner i et LKG-spalteteam.

Behandling av pasienter med leppe-kjeve-gane-spalte starter 3-4 måneder etter fødselen og pasientene blir fulgt opp til de er 18-20 år. Pasienter med spalte i alveolarbeinet har behov for beintransplantasjon inn i spalteområdet for å skape bedre feste til de permanente tannanlegg som berøres av spalten. Beintransplantasjonen gjennomføres i 7-11 års alder, avhengig av posisjonen til lateral og hjørnetannanlegg i spalteområdet. I Norge bruker man bein fra hoftekammen som transplantat til kjevekammen.

Beintransplantasjoner i Norge utføres i dag enten på Haukeland Universitetssjukehus i Bergen, eller på Rikshospitalet, Oslo Universitetssykehus i Oslo. Beintransplantasjon er en viktig del av den totale behandlingen til pasienter med leppe-kjeve-ganespalte.

Den første vellykkede beintransplantasjonen spalteområdet hos LKG-pasienter var i slutten av 1970-tallet. I vår studie fokuserer vi på historien til beintransplantasjoner til alveolarprosessen fra begynnelsen til i dag, og vi fokuserer også på fremtidige aspekter relatert til beinregenerasjon til alveolarprosessen hos LKG-pasienter.

1. Introduksjon

1.1 Bakgrunn og definisjon

Spalte i leppe, kjeve og/eller gane er den vanligste medfødte misdannelsen i hode-hals-regionen [1], og påvirker en rekke viktige funksjoner, som pusting, hørsel, tyggefunksjon, tale og påvirker også ansiktets estetikk. Ubehandlet vil en pasient med spalte kunne få et betydelig handikap, som i stor grad kan påvirke funksjon og livskvalitet [2, 3].

1.2 Embryologi og utviklingspatogenese

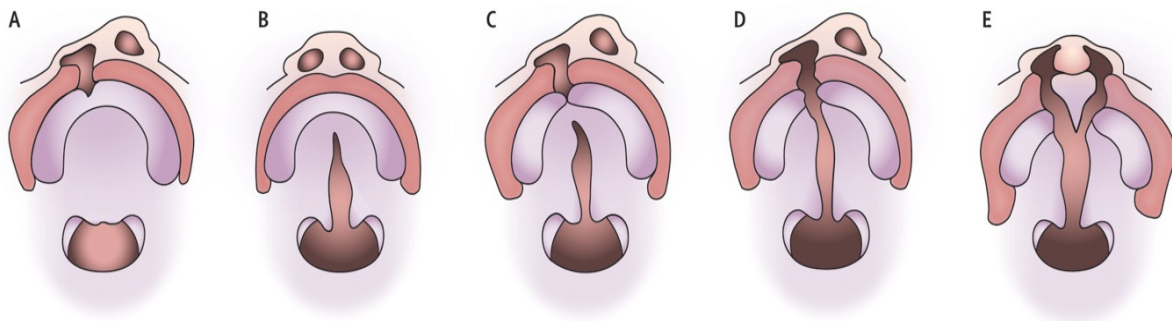
Utvikling av en leppe-kjeve og/eller ganespalte forekommer tidlig i fosterlivet. Ansiktets utvikling starter under fjerde til åttende svangerskapsuke. Den første delen av svelgbuene bidrar til dannelsen av ansiktets fem prominenser, eller vevsfremspring. Dette inkluderer overkjeven, underkjeven og den frontonasale prominens. Den mediale utvikling av overkjevens prominens og senere fusjon med den mediale nasale prominens danner fremre del av overleppen, philtrum, overkjevens fortenner, primære gane og neseseptum. De maxillære prominenser danner laterale deler av overleppen, det meste av overkjeven og den sekundære gane. Utvikling av ansiktets vekst og sammensmelting av de forskjellige prominenser avhenger av spredning og migrasjon av neural crest-cellene som danner bein, brusk og muskler. Sammensmelting av den primære gane hos mennesket forekommer normalt mellom 4. og 7. fosteruke. Når den embryologiske prosess og fusjon mellom den mediale neseprominens og de maxillære prominenser mislykkes pga. manglende eller svekket aktivitet av fusjon, resulterer dette i en leppespalte med eller uten ganespalte. Den primære ganes laterale begrensninger vil forbli mer eller mindre åpen inn til nesekaviteten og resultere i en total eller partiell spalte gjennom overleppen, litt til siden for midtlinjen, og opp mot neseboret, gjennom proc.alveolaris i området for laterale incisiv, og inn til papilla incisivum. Spalten kan være unilateral eller bilateral. En ganespalte forekommer som resultat av manglende eller ufullstendig forening av ganeplatene i midtlinjen fra området ved uvula til papilla incisivum. Perioden som er kritisk for sammenvoksing av ganeplatene, og dets veksthemning som kan resultere i total eller partiell ganespalte er mellom 7. og 12. svangerskapsuke. Denne misdannelsen oppstår derfor noe senere enn spalten i den primære gane [4].

1.3 Klassifikasjon

Leppe-kjeve-ganespalter har stor variasjon. De kan forekomme i både primære og sekundære gane, og som en kombinasjonsspalte. De store variasjonene innenfor hver hovedgruppe gjør klassifikasjonssystem vanskelig, og resulterer i at man ved hver enkelt pasient angir hovedgruppe, og i tillegg utfyllende beskrivelser av individuelle anatomiske forhold. Mest brukt for klassifisering av de ulike spaltetyperne er basert på ansiktets embryonale utvikling, inndelt etter de to utviklingsstadiene 1) dannelsen av den primære gane (leppe og kjevekam), og 2) den sekundære gane (harde og bløte gane) [5].

Her får man følgende inndeling:

1. Lippe-kjeve-spalte (spalte i den primære gane)
2. Isolert gane-spalte (spalte i den sekundære gane)
3. Lippe-kjeve-gane spalte (spalte i både den primære og sekundære gane)



A) Unilateral L-spalte. B) Isolert G-spalte. C) Unilateral L- og isolert G-spalte.
D) Unilateral LKG-spalte. E) Bilateral LKG-spalte [6]

Den internasjonale statistiske klassifikasjon av sykdommer og beslektede helseproblemer, ICD-10, deler inn i en mer detaljert klassifisering [7]. Diagnosene kommer under kapitlet for medfødte misdannelser, deformiteter og kromosomavvik, Q35-37 Leppespalter og ganespalte.

Q 35 Ganespalte

- Q 35.1 Spaltet hard gane
- Q 35.3 Spaltet bløt gane
- Q 35.5 Spaltet hard gane med spaltet bløt gane
- Q 35.5 Spaltet drøvel
- Q 35.9 Uspesifisert ganespalte

Q 36 Leppespalte

Q 36.0 Leppespalte, bilateral

Q 36.1 Midtstilt leppespalte

Q 36.9 Leppespalte, unilateral

Q 37 Ganespalte med leppespalte

Q 37.0 Spaltet hard gane med bilateral leppespalte

Q 37.1 Spaltet hard gane med unilateral leppespalte

Q 37.2 Spaltet bløt gane med bilateral leppespalte

Q 37.3 Spaltet bløt gane med unilateral leppespalte

Q 37.4 Spaltet hard og bløt gane med bilateral leppespalte

Q 37.5 Spaltet hard og bløt gane med unilateral leppespalte

Q 37.8 Uspesifisert ganespalte med bilateral leppespalte

Q 37.9 Uspesifisert ganespalte med unilateral leppespalte

1.4 Etiologi

Årsaken til leppe-kjeve-ganespalter har blitt undersøkt i forskningsprosjekter i mange tiår. I Norge ble studien ”Svangerskap, arv og miljø” gjennomført med innsamling av vevsmateriale fra barn med spalter og deres foreldre i perioden 1996 til 2002 [8]. Verken sikre arvelige faktorer eller sikre miljøfaktorer er funnet. Etiologien blir derfor fortsatt beskrevet som multifaktoriell med arvelige og miljømessige faktorer som gjør at en spalte oppstår. Man har funnet opphopning av spalter innen familier og økt forekomst blant eneggede tvillinger. Dette har ført til omfattende forskning på genetikk [9].

Selv om det ikke er funnet kjente årsaker til leppe-kjeve-ganespalte, spiller arv og genetikk en rolle. I en studie av Tolorová et al. i 1975, fremgår det at misdannelsen blir arvet gjennom et komplisert, polygent betinget nedarvingsmønster, og at forekomsten av spalte i slekten øker risikoen for å få et barn med LKG-spalte. Om verken foreldre eller søsken har spalte, minsker risikoen for å få et barn med LKG-spalte ned til ca. 0,1%.

Det er blitt funnet sterk korrelasjon mellom røyking under svangerskapet og barn med spalte [10]. Det har også blitt funnet sammenheng mellom enkelte medikamenter brukt under svangerskap og økt sjanse for å få barn med spalte, blant annet epilepsimedisin [11] og

medisiner mot akne [12]. Andre påvirkningsmuligheter under svangerskap viser seg å være alkohol [13] og stort inntak av vitamin A [14]. Det er også oppgitt at folsyre, regelmessig tilskudd av vitamin- B under svangerskap skal ha en preventiv effekt [15], men bevismengden for dette er ikke tilstrekkelig til å bygge opp under påstanden [16].

1.5 Epidemiologi

Beintransplantasjon er kun nødvendig i tilfeller med spalte i kjevekammen. For å kunne analysere behovet for beintransplantasjon er det viktig å ha kunnskap om utbredelse av leppe-kjeve-gane-spalte (LKG) og forekomst av de forskjellige spaltetyperne. Dette er grundig rapportert i både nasjonale og internasjonale studier. I en kohort fra Øst-Irland rapporteres den totale utbredelsen av individer med LKG på 16,0 per 10 000 fødsler for alle ansiktsspalter, derav 8,2 med leppespalte (med eller uten ganespalte) og 7,8 med isolerte ganespalter [17]. I en annen studie ble det funnet at forekomsten av LKG-spalte var 1 per 1 010 levende fødte. 21% av de affiserte individer hadde isolerte ganespalte, 24% hadde leppespalte og 55% hadde leppe- og ganespalte [18]. I Nord-Finland ble ganespalte funnet oftere blant kvinner (63,3%), mens leppe- og ganespalte ble oftere funnet hos menn (62,5%). Den venstre siden av leppen ble oftere rammet både hos mannlige og kvinnelige individer med spalte, og venstresidig spalte ble observert hos hele 82% av disse pasientene. Spalteutvikling er dokumentert å ha en arvelig årsak, og familiehistorie med spalte er påvist i 20% av pasientene i enkelte studier [19]. Forekomsten av LKG varierer mellom etniske raser og er registrert som 1,54/1000 blant beduiner og 0,48/1000 blant jøder. Også her er isolerte ganespalter mer hyppig hos kvinner enn menn [20]. Sivertsen og medarbeidere fant en forekomst på 2.2/1000 i den norske befolkning [21]. Dette er blant de høyeste forekomster av LKG i den vestlige verden. Den vanligste spaltetypen i Norge er ganespalte (38,7%), deretter leppe-kjeve-gane (33,8%), og sjeldnest isolert leppespalte (27,5%). Flere menn (56,9%) enn kvinner er registrert i LKG-registeret, men man ser at spalter i leppe og leppe-kjeve-gane er vanligere blant menn, mens ganespalte forekommer hyppigst hos kvinner. Også her ble det funnet at leppen på venstre side ble dobbelt så ofte affisert som høyre siden ved unilaterale spalter. Hos pasienter med usymmetriske bilaterale spalter er spalten på venstre side mer alvorlig i 60% av tilfellene [22]. Årsrapport fra Norsk Kvalitetsregister for leppe-kjeve-ganespalte viser at totalt ble det diagnostisert 97 barn med en form for spalte i Norge i 2012. 26 av disse barna hadde en spalte som var lokalisert kun til leppen. Leppespaltene finnes i varierende grad, fra et ubetydelig lite hakk i lepperødparti, og opp til total spalte vertikalt gjennom overleppen opp til neseboret.

Man ser oftest at philtrum mangler, nesevingen er avflatet og trukket ut i bredden. Ved total spalte mangler det lepperøde parti oftest helt i området. Leppespalter kan også forekomme som subcutane leppespalter, som er ett litt innsunket parti i en ellers normal leppe, og spalten forekommer muskulært og gir en brutt muskulær kontinuitet. Jo større spalten i leppen er, desto større er sannsynligheten for å finne en mindre eller større spalte i *proc.alveolaris* [23]. En studie publisert i 1977 av Åbyholm, viste at av 1555 LKG-pasienter under behandling i Norge i perioden 1954-1975 var dødeligheten for barn med LKG sammenlignet med totale antall nyfødte 5 ganger større. Av disse dødsfallene forekom over 80% innen første 3 levemåneder. Hovedårsaken til disse dødsfallene var andre medfødte misdannelser (51,7%), respiratorisk sykdom (28,3%) og prematur fødsel (13,3%). 11% av LKG-pasienter har andre medfødte anomalier, men insidensen av disse varierer stort med hvilken spaltetype. Av pasienter med en isolert leppespalte hadde kun 4,2% andre medfødte anomalier, 11,2% av pasienter med leppe-kjeve-gane-spalte, mens hele 16% av ganespaltepasienter viste tilleggsanomalier. Medfødt hjertefeil ble diagnostisert i 2,3% av ganespaltegruppen, 1,3% i leppe-kjeve-gane, og bare 0,7% av pasientene med ren leppespalte. Mental retardering hadde forekomst på 8,6% av ganespalte-pasienter, 4,8% hos leppe-kjeve-gane, men kun 0,2% av pasientene med leppespalte [22]. Også nyere studier har vist høyere dødelighet for barn med isolert leppe og kjevespalte. En studie publisert i 2005 hvor man baserte seg på data over barn født i West Midlands i 1995-1997 viste blant annet at barn med slik isolert leppe- og kjevespalte har 3,7 ganger høyere dødelighetsrisiko innen første leveår sammenlignet med normalpopulasjonen [24].

1.6 Tannanomalier

Tannanomalier forekommer i alle hovedgrupper av spalte. Dette påvirker tennenes antall, størrelse og form, stilling, og nerve- og blodforsyning. I en tidligere populasjonsstudie ble det rapportert at agenesier ble observert hos 70% hos personer med bilateral LKG. Overkjevens laterale fortann var den mest berørte tannen. I den samme studien fant forfatterne at overtallige tenner ble observert i 11,7% av populasjonen [25]. Ageneser av minst én tann ble funnet i 60% av pasientene i en annen studie. Anomalier rammer hyppig også andre tenner enn lateraler hos pasienter med spaltediagnoser. Også i denne studien var det overkjevens lateraler sammen med 2. premolarer både i over og underkjeve som manglet hyppigst [26]. Dette bekrefter hva protetikker Arne Bøhn fant på norske pasienter med LKG [27]. Fra det samme kompendiet beskrives det at det ved spaltet kjevekam finnes i stedet for den normale

laterale incisiv en medial tann, eller en distal tann, begge deler eller agenesi. Flere dobbeltanlegg og færre agenesier jo mindre spalten er. Unilaterale kombinasjonsspalter hadde gjennomgående færrest tenner i lateralområdet, både i det primære og det permanente tannsett. Tannstørrelsen på tennene i spalteområdet varierer. Registreringer viste at melkelateralene ved spalten ofte var større enn normale laterale incisiver, mens laterale incisiv i det permanente tannsett oftest er mindre enn en normal lateral incisiv. Morfologisk ser man stor variasjon i tannform. Tappformede laterale incisiver forekommer hyppig ved spalten i det permanente tannsett. Den mediale tann i en spaltet kjevekam er gjerne incisivformet, men med misdannelser og reduksjonsformer ned til tapptann, mens den distale tann kan ha incisivform, men hyppigst forekommende er hjørnetannstrekk. Både mesial og distal tann kan ha dårlig feste i kjevebeinet, begge har hyppig tendens til å stå palatinalt, rotert og i infraposisjon. Disse funnene har gitt grunnlag for å anta at en slik medial og distal tann ved spalten kan representere henholdsvis en premaxillær og maxillær komponent som ved normal fusjon av primære gane forener seg i den laterale incisiv, men som i spaltekasus utvikles hver for seg. Hypodonti i det permanente tannsettet forekommer hyppigere hos LKG-pasienter, 30-40% forekomst mot 6% i kontrollgruppen. Nylig publiserte data på tannavvik hos individer med LKG spalte i den norske befolkningen eksisterer ikke.

2. Aktuelle studie

Vår oppgave er en litteraturstudie om beintransplantasjon hos pasienter med leppe-kjevegane-spalte.

Med denne oppgaven ønsker vi å få økt kunnskap om behandlingsprosedyren som finnes rundt pasientgruppen som har medfødt spalte i kjevekammen. Vi ønsker å fokusere på historien om beintransplantasjoner fra begynnelsen rundt 1970 og til i dag. I siste del av oppgaven diskuteres mulige aspekter om hva vi kan forvente oss i fremtiden relatert til beinregenerasjon og beinsubstitusjon til alveolarprosessen hos LKG-pasienter.

2.1 Material og metode

Til oppgaven har vi søkt i Universitetsbiblioteket, Oria, i databasene PubMed og BORA (Bergen Open Research Archive). Vi har i tillegg brukt doktoravhandlingen til Gunvor Semb ”Analysis of the Oslo cleft lip and palate archive” [28].

Et utvalg av søkeord som er blitt brukt i databasene er:

- Cleft lip and palate
- Cleft lip and palate bone grafting
- Cleft lip an palate surgery
- Cleft lip an palate orthodontic treatment
- Bone grafting to alveolar crest
- Harvesting of autogenous bone
- Synthetic bone graft substitutes

3. Behandling i et historisk perspektiv

Leppe-kjeve-ganespalte har vært kjent så lenge mennesker har interessert seg for sitt og andres utseende, og har ofte blitt forbundet med det overnaturlige [29]. Blant før-inca-indianere ble mennesker med leppespalte tillagt særlige evner og innflytelser, men man regner likevel med at behandling av tilfellene har vært ønskelige på grunn av dets funksjonelle og estetiske betydning. Man har beskrivelser av kirurgiske prosedyrer som antas å være over 2000 år gamle, som angir metode for incisjon og suturering av leppespalter, med avlastende incisjoner på innsiden av kinnene. På 1500-tallet ble det introdusert en metode for lukking av leppespalter med gjennomgående nåler og vokset tråd, som ble brukt som standard metode frem til det 19. århundret når den vanlige sutureringen ble innført av Mirault [30]. Dette gav et estetisk bedre resultat, med mindre arr. Hovedproblem med kirurgiske inngrep på pasienter med leppe-kjeve og/eller ganespalter var anestesimetoden. Før midten av det 19. århundre, når generell anestesi ble tilgjengelig, ble ganespaltebarna operert ved bedøvelse kun oppnådd ved å applisere is. Barna måtte derfor naturligvis være store nok til at dette kunne praktisk gjennomføres. Von Langenback opererte slik på ganespaltebarn på 1860-tallet, og valgte derfor å avvente operasjon frem til barnet var 7 år [23]. Selv med generell anestesi hadde kirurgen sine restriksjoner. Operasjonene ble utført under anestesi med maske ved at anestesisykepleier måtte gi barnet nok anestesi, ofte eter, før masken ble fjernet og inngrepet starte. Operasjonstiden var derfor svært begrenset. Om masken måtte settes på igjen for påfyll av anestesi måtte kirurg sitte og vente, og inngrepet var derfor svært lite ressurseffektivt. Oftest ble leppen lukket, mens kjeven og ganespalten ble lukket ved hjelp av en avtakbar protese med obturator for å forhindre nasalitet ved tale. Etter hvert som utviklingen av generell anestesi gjorde det mulig å utføre operasjoner på barn i stadig yngre alder startet diskusjonen om tidspunkt for kirurgi. Frem til 1968 ble lukking av leppespalte planlagt til 5-6 mnd. alder, og lukking av gane i alder 2,5-3 år. Problemet var at operasjonene i realiteten ofte ble utført mye senere, pga. forsinkelser som skyldtes sykdom, eller sen diagnostisering ved submukøse ganespalter. Man bestemte seg derfor for å endre på rutinene i 1969, og gjøre leppeoperasjon ved 3-4 mnd. alder, og ganeplastikk ved 15-18 mnd. Optimalt tidspunkt for operasjon er fremdeles et tema for diskusjon. Som generelt prinsipp, og ofte etter ønske fra foresatte, er det ønske om at medfødte defekter korrigeres så snart som mulig etter fødsel. Argumenter for dette er både vedrørende estetikk og funksjonelle aspekter som normalisering av spising, pust og tale. Argumenter som taler mot tidlig korreksjon er vekst og

utvikling. Tidlig kirurgisk korreksjon kan gi ugunstig veksthemming og barnet vil også være mindre egnet til å tåle eventuell risiko som forekommer med et inngrep, med tanke på anestesi, potensielt blodtap, aspirasjon o.l.

Kirurgiske prosedyrer med leppe- og ganelukking, og eventuell sekundær kirurgisk korreksjon for å bedre estetikk har vært nyttet i en årrekke. For å gjøre behandlingen fullstendig ble det tidlig introdusert protetisk tannerstatning, enten i form av dekkprotese eller stabiliserende brokonstruksjon ved spalten. Axhausen skrev allerede i 1952 om forsøk på å inducere beinvekst, og at en måte å inducere beintilheling i spalten ville være beste behandlingsalternativ [31]. Mange metoder ble prøvd, men observasjon over tid viste at disse metodene resulterte i hemmet overkjevevekst med maxillær retrognati både i sagittal, vertikal og transversalplan. I tillegg kunne man se resisterende beindefekter i den primære gane i form av mekanisk ustabilitet, bevegelig premaxilla, manglende understøtte av overleppen og asymmetrisk ansikt. Intraoralt var det ofte kort ganesegl og oronasale fistler som hadde effekt på både tale og munnhygiene.

På 1970-tallet startet Boyne og Sands en kombinert kirurgisk og kjeveortodontisk prosedyre for å eliminere behov for protetisk behandling av spaltepasienter. Beintransplantasjon i Norge startet først i 1977, og ble da utført på LKG-pasienter i alderen 8-18 år. Allerede da ble inngrepet utført ved å transplantere spongiøst bein fra pasientens egen hoftekam til spalteområdet for å stabilisere de maxillære segmentene, gi beinstøtte til tennene nær spalten, og gi mulighet for lukking av luken i tannbuen med kjeveortopedisk behandling.

Verdens første registrerte LKG-team ble etablert i Danmark i 1933. Dette var et tverrfaglig samarbeid mellom plastikkirurger, kjeveortopeder, logopeder og protetikere. Dette ble etterfulgt av en lovbestemmelse i 1937, om at behandling av LKG-pasienter skulle gjøres av tverrfaglig team for utvikling av spisskompetanse.

I Norge begynte organisert behandling av LKG-pasienter av plastikk-kirurgene Wilhelm Loennecken og Halfdan Schjeldrup. De kom til Norge etter endt videreutdanning i England i 1947, og bosatte seg i henholdsvis Oslo og Bergen. Frem til 1950-tallet ble LKG-pasienter i Norge operert av kirurger med lite eller ingen erfaring på denne typen kirurgiske inngrep. Operasjoner ble utført i Stavanger, Skien, Bodø og Tromsø helt frem til 1994. Registrering av fødsler, inkludert medfødte misdannelser hos de nyfødte ble innført med lov i 1967 [32], men

først i 1994 ble det vedtatt at alle LKG-pasienter i Norge skal behandles av teamene i Oslo og Bergen, eller av lokal autorisert helsepersonell etter henvisning fra et slikt team. Selv om leppe-kjeve-ganespalter er den hyppigst forekommende medfødte misdannelse i hode-hals-området, er forekomsten likevel så lav, og behandlingen så spesialisert, at behandlere med særlige kvalifikasjoner og erfaring er en avgjørende faktor for et vellykket behandlingsresultat. Eurocleft-studien viste bedre behandlingsresultater fra behandlingssenter med få behandlende kirurger [33].

Et nasjonalt medisinsk kvalitetsregisteret ble opprettet på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet i 2008. Registeret sikrer dokumentasjon av diagnose, behandlingsprosedyrer og behandlingsresultat. Helse Bergen HF har ansvar for det nasjonale registeret, og står som databehandler for drift av registeret. Registeret startet registrering av barn født med LKG etter 1. januar 2011.

4. Behandling i dag

4.1 Spaltebehandling i Norge

Det finnes to behandlingsteam som følger opp alle barn som er født med LKG i Norge. Disse pasientene vil enten følges opp ved Oslo Universitetssykehus i Oslo eller ved Haukeland Universitetssjukehus i Bergen. De viktigste faggruppene som er representert ved behandling av pasienter med LKG er plastikkirurger, kjeveortopeder, øre-nese-hals-leger og logopeder.

4.2 Spaltebehandling i Bergen

Om lag 1/3 av barn født med LKG i Norge får behandlingen utført i Bergen. I behandlingsprotokollen for LKG-teamet i Bergen inngår en tverrfaglig fellesklinikk. Dette er en dag hvor alle faggruppene som er involvert i behandlingen undersøker alle spaltepasientene det året pasienten fyller 6 år, 16 år, og senere ved 20-30 år etter behov. På fellesklinikkdagene utarbeides en individuell behandlingsplan for alle pasienter.

Kjeveortoped i teamet ved Tannhelsetjenestens kompetansesenter avdeling Hordaland (TKV-H) undersøker alle barna klinisk og røntgenologisk. Parametere som skal beskrives avhenger av alder ved undersøkelsestidspunkt. Ved 6 års kontroll er hovedfokus på:

1. Avvik i antall tenner og tannanatomiske forhold.
2. Vekstanalyse
3. Kjeverelasjoner og bittanalyse
4. Indikasjoner og tidspunkt for beintransplantasjon.

Henvisning for beintransplantasjon utarbeides av kjeveortoped i teamet etter dialog med plastikkirurg. Henvisningen beskriver optimalt tidspunkt for operasjon og vurdering om tenner skal trekkes i forbindelse med operasjonen. Ved store tannstillingsavvik i spalteområdet må kjeveortoped vurdere behovet for nivellering av tannbuen i forkant av operasjonen. Dette gjøres for å gjøre tilkomst til spalten enklere for kirurgene (se foto).

Foto før nivellering:



Bildet er utlånt fra Hallvard Vindenes og Paul Sæle.

Foto etter nivellering:



Bildet er utlånt fra Hallvard Vindenes og Paul Sæle.

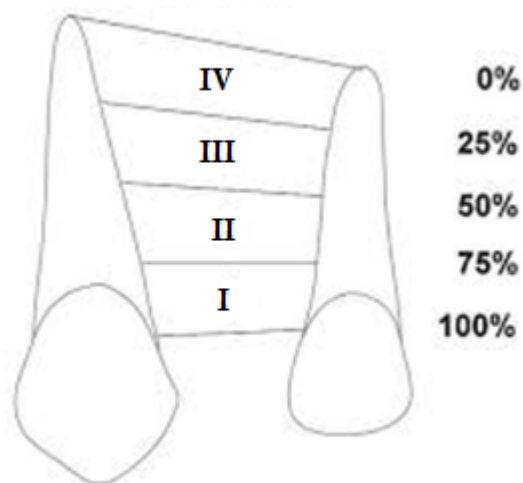
Beintransplantasjon utføres av plastikk kirurger ved Haukeland Universitetssjukehus. Etter operasjon utarbeides epikrise som beskriver hovedoperasjon, tilleggsoperasjon og operasjonstid. Behandlingsprosedyrene ved beintransplantasjon beskrives med funn av tenner som fjernes, og anatomiske variasjoner i kjevekam. I forbindelse med oppholdet på sengepost registreres bruk av smertestillende medikamenter. Lengde av sykehusopphold og eventuelle komplikasjoner til inngrepet registreres også.

Behandlingsresultat etter beintransplantasjon blir vurdert ved klinisk undersøkelse og røntgenologisk evaluering hos kjeveortoped minimum 6 måneder etter utført operasjon. Ut fra disse registreringene vurderes beinnivå for tannstøtte, gingivalranden, og evt. ankylose og resorpsjoner av tenner omkring spalten. I tillegg undersøkes eventuelle resterende oronasale

fistler. For å gradere operasjonsresultatet brukes en graderingsskala presentert av Bergland og Semb for semikvantitativ evaluering av interalveolær septumhøyde rundt det aktuelle området av tannbuen. Beinnivå av interalveolar septum klassifiseres i følgende kategorier etter gradering på en 4-punkts skala [34]:

- I. Normal approksimant beinnivå
- II. Høyde som tilsvarer minst $\frac{3}{4}$ av normal approksimant beinnivå
- III. Høyde mindre enn $\frac{3}{4}$ av normal approksimant beinnivå
- IV. Mislykket resultat. Ingen kontinuerlig beinnivå over spalten oppnådd.

Klinisk ansees både type I og type II interalveolær septumhøyde å være akseptable resultater.



Vellykketheten av beintransplantasjonen vurderes av den vertikale beinhøyden i forhold til den interdental beinhøyde og rangeres på en 4-punktsskala, hvor scorene er I = 0-25% beintap, II = 25-50% beintap, III = 50-75% beintap, IV = 75-100% beintap [35]

4.3 LKG-oppfølging

Barn som er født med leppe-kjeve-ganespalte vil ha behov i ulik grad for behandling i barneårene, avhengig av spaltetype og omfang av spalten. Alle barn med spalteproblematikk følges opp av et eget LKG-team som utarbeider en individuell behandlingsplan for hvert enkelt barn. Som tidligere nevnt, er det tverrfaglige teamet satt sammen av plastikkirurg, kjeveortoped, øre-nese-hals-lege og logoped. Andre spesialister som også arbeider i spalteteamet er barnelege, psykolog, sosionom og sykepleier.

Informasjonskurs og undersøkelse av barnet

Etter fødsel sendes henvisning til avdeling for plastikk-kirurgi for videre oppfølging av barnet fra fødeavdelingen hvor barnet ble født. Deretter vil foreldrene få tilbud om å delta på et dagskurs på Barneklubben. På dette dagskurset får foreldrene informasjon om leppe-kjeve-ganespalte og videre behandlingsopplegg for barnet. Foreldrene får i tillegg møte representanter fra de forskjellige faggruppene i spalteteamet. Barnet blir undersøkt av plastikkirurg og foreldrene blir informert om videre behandlingsplan for barnet (individuell plan).

Alle pasienter som blir operert i Bergen blir innkalt til fellesklinikk ved 6 og 16 års alder. På disse dagene blir barnet undersøkt av alle spesialistene i spalteteamet på samme dag. Ut i fra vurderingene fra de ulike faggruppene, diskuteres resultatene fra tidligere behandling, og det lages en individuell plan for hvert enkelt barn for det videre behandlingsopplegget. For pasienter med gjennomgående leppe-kjeve-ganespalte arrangeres det også fellesklinikk ved 20 års alder.

Kjeveortopedisk behandling

For de nyfødte barna som er født med totalspalte og som har en særlig bred spalte, vil det i noen tilfeller være aktuelt å gjøre spalten smalere med en forbehandling før leppeoperasjonen i nyfødtp perioden. Dette gjøres ved å regulere kjevesegmentene, og denne reguleringen vil legge forholdene til rette for den første operasjonen. Foreldrene får da opplæring i hvordan de skal bruke reguleringen på barnet hjemme.

Spalteproblematikken gjør at veksten av overkjeven forstyrres, og i 6-7 års alder vil noen av pasientene ha utviklet underbitt på grunn av en smal og underutviklet overkjeve. Denne gruppen vil ofte ha behov for tidlig kjeveortopedisk behandling. Denne behandlingen varer gjerne ett år, hvor målet er å føre de permanente overkjevfortennene i riktig stilling og samtidig stimulere overkjevens vekst med protraksjon av maxilla.

Eventuelle melketenner, overtallige tenner eller misdannede tenner i spalteområdet fjernes enten før eller under den kirurgiske prosedyre rundt beintransplanteringen.

For de barna som får beintransplantasjon til spalten i kjevekammen på et meget tidlig tidspunkt, i 7-8 års alder, vil det være behov for tannregulering og korreksjon av tannstilling i

fronten etter beintransplantasjonen. I tillegg til den tidlige kjeveortopediske behandlingen vil de fleste pasienter også ha behov for tannregulering rundt 13-16 års alder.

Kirurgisk behandling

Pasienter med LKG-spalte gjennomgår flere operasjoner gjennom livet. Den kirurgiske behandlingsplanen til barn født med leppe-kjeve-ganespalte er individuelt lagt opp da de ulike spaltetyperne krever forskjellige kirurgiske inngrep. Pasienter med kombinert spalte i den primære og sekundære gane opereres ved 3 mnd. alder. I tillegg til Millard's leppelukking lukkes den fremre del av harde gane med en enkelt-lag vomerplastikk. I bilaterale tilfeller lukkes en side av gangen, med 4-6 uker mellomrom mellom hvert inngrep. Spalte i den bløte gane lukkes ved 12 mnd. alder. Lukking av den bløte gane ble frem til 2009 gjort med von Lagenbeck prosedyre som standard, men utføres i dag med intravelarplastikk ad modum Sommerlad. Sekundære operasjoner utføres på ulikt tidspunkt for funksjonelle og estetiske behov.

Logopedisk behandling

Med medfødt spalteproblematikk i ganen følger ofte forstyrrelser i tale- og språkutvikling. Kommunikasjonsproblemer pga. tale- og språkvansker, ofte i kombinasjon med avvikende utseende kan representere en stor barriere for sosial omgang i dagliglivet, og er derfor en problemstilling som må tas på alvor i tidlig alder. Om den bløte gane er for kort eller ikke fungerer optimalt vil en luftpassasje til nesen kunne gi hypernasal klang ved tale. Fistler eller større avvik i okklusjon kan gi artikulasjonsproblemer. Logopedene er med på å organisere tiltak for å fremme språk og tale til barn med spalteproblematikk. De gir råd og informasjon til foreldrene underveis i behandlingen. Kontakten mellom logoped og foreldrene blir etablert allerede under informasjonskurset i nyfødtp perioden.

Barn med ganespalte blir kalt inn til en vurdering allerede i 4 års alder. Da vurderes språk og tale i forhold til hva man kan forvente for alderen. I tillegg undersøkes barnas ganefunksjon, og om det er tendens til nasalitet. For 15-20% av de pasientene som har ganespalte er nasalitet et problem som ikke kan trenes bort. For disse kan det være aktuelt med en tilleggsoperasjon, kalt svelgplastikk, for å bedre talen.

Under fellesklinikkdagen ved 6 års alder blir alle pasienter med leppe-kjeve-ganespalte vurdert av logoped, og i samråd med resten av teamet blir det lagt en plan for eventuell videre taletrening.

Ved 10 års alder vurderes alle pasienter med leppe-kjeve-ganespalte igjen av både logoped og øre-nese-hals-lege. Logopedisk behandling og videre kontroller avtales individuelt etter behov opp gjennom skolealder.

Øreproblem

Alle ganespaltepasienter må kontrolleres av en øre-nese-hals-lege før lukking av ganen. På grunn av ganespalten kan det lett samle seg væske i mellomøret, men denne tendensen blir redusert etter lukking av spalten. Om væsken blir stående kan hørselen bli svekket. Væske i mellomøret trenger ikke å gi symptomer, og derfor er regelmessige kontroller viktig. Barn med spalte i ganen har en høy insidens av mellomørebetennelser pga. dårlig funksjon av øretrompeten. Gjentatte betennelser kan føre til hørselstap, som igjen potensielt kan føre til ytterligere forsinket tale- og språkutvikling. Hos noen barn kan det bli nødvendig å legge inn dren gjennom trommehinna for å sikre luft inn til mellomøret. De fleste barn blir kvitt øreproblemene før skolealder [36].

Spalteteamet i Bergen sin behandlingsplan:

Alder	Spaltetype	KJEVEORTOPEDI	PLASTIKKIRURGI
Fødsel			Forbehandling? Kirurgen avgjør.
1 mnd.	Alle	FORELDRESEMINAR, HELE TEAMET INFORMERER	
3 mnd.	LK-LKG		Lukking av leppe og fremre gane. Dobbelttidig spalte opereres med 5 ukers intervall eller i en operasjon.
12 mnd.	LKG-G		Lukking av bakre/bløte gane.
2 år	LKG-G		Individuell kontroll etter behov
4 år	LKG-G	Kontroll.	Kontroll. Ved dobbelttidige spalter: evt. løsning av overleppe fra kjevekam og løfting av nesetipp.
5 år	LKG-G		Individuell kontroll ved behov.
6 år	Alle	April eller oktober: 1. FELLESKLINIKK-DAG/HELE TEAMET SER ALLE SPALTEPASIENTER 2. INDIVIDUELL BEHANDLINGSPLAN UTARBEIDES 3. BREV TIL FORELDRENE	
6-7 år	LK-LKG-G	Kjeveortopedi i 6-7 års alder? (Bare hvis overkjeven er for liten). a) Transversal ekspansjon, b) Protraksjon, c) Stabilisering	
7-8 år	LK-LKG-G	Regulering av fortennene i 7-8 års alder?	
10 år	LKG-G	Kontroll. Vurdering av beintransplantasjon.	Beintransplantasjon? Fistellukking?
11-13 år	LK-LKG-G	Vanlig tannregulering.	
14 år	LK-LKG-G	Stabilisering eller tannregulering (limt tråd på innsiden av tennene).	
16 år	Alle	April eller oktober: 1. FELLESKLINIKK-DAG/HELE TEAMET SER ALLE SPALTEPASIENTER 2. INDIVIDUELL BEHANDLINGSPLAN UTARBEIDES 3. BREV TIL SPALTEPASIENTER	
16-19 år	LK-LKG-G	Justeringer? I forbindelse med manglende tenner eller kjevekirurgi.	Avsluttende operasjoner av leppe og nese ved behov.
20-30 år	LKG	1. FELLESKLINIKK-DAG/HELE TEAMET SER ALLE SPALTEPASIENTER 2. INDIVIDUELL BEHANDLINGSPLAN UTARBEIDES 3. BREV TIL SPALTEPASIENTER	

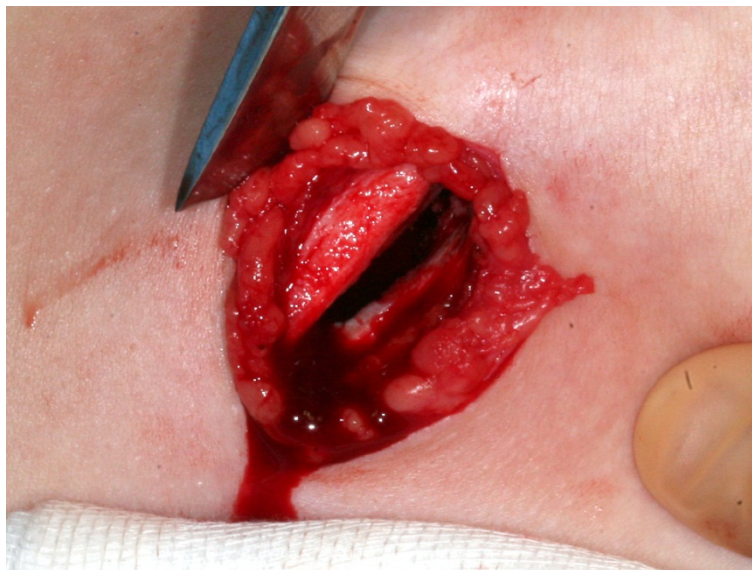
Alder	Spaltetype	LOGOPEDI	ØRE-NESE-HALS
Fødsel			
1 mnd.	Alle	FORELDRESEMINAR, HELE TEAMET INFORMERER	
3 mnd.	LK-LKG	Veiledning til foreldrene etter operasjon.	
12 mnd.	LKG-G	Veiledning til foreldrene.	Vurderes før operasjonen. Evt. sette inn dren. Lokal ØNH-avd. informeres.
2 år	LKG-G	Seminar for foreldre og barn. Om ønskelig får lokalt hjelpeapparat informasjon om barnet.	Anbefalt kontroll hver 4.mnd.
4 år	LKG-G	Undersøkelse av barnets språkutvikling, artikulasjon og nasalitet.	Undersøkelse av ører, nese, hals. Hørselsmåling.
5 år	LKG-G	Individuell kontroll ved behov.	Evt. endoskopisk undersøkelse.
6 år	Alle	April eller oktober: 4. FELLESKLINIKK-DAG/HELE TEAMET SER ALLE SPALTEPASIENTER 5. INDIVIDUELL BEHANDLINGSPLAN UTARBEIDES 6. BREV TIL FORELDRENE	
6-7 år	LK-LKG-G	Individuell kontroll ved behov.	
7-8 år	LK-LKG-G	Individuell kontroll ved behov.	Individuelle kontroller og undersøkelser, bl.a. endoskopisk undersøkelse av ganefunksjon.
10 år	LKG-G	Undersøkelse av barnets språkutvikling, artikulasjon og nasalitet.	Undersøkelse av ører, nese, hals. Hørselsmåling.
11-13 år	LK-LKG-G	Individuell kontroll ved behov.	Individuelle kontroller og undersøkelser, bl.a. endoskopisk undersøkelse av ganefunksjon. Evt. ørekirurgi.
14 år	LK-LKG-G	Individuell kontroll ved behov.	
16 år	Alle	April eller oktober: 4. FELLESKLINIKK-DAG/HELE TEAMET SER ALLE SPALTEPASIENTER 5. INDIVIDUELL BEHANDLINGSPLAN UTARBEIDES 6. BREV TIL SPALTEPASIENTER	
16-19 år	LK-LKG-G	Individuelle kontroller og behandling ved behov.	
20-30 år	LKG	4. FELLESKLINIKK-DAG/HELE TEAMET SER ALLE SPALTEPASIENTER 5. INDIVIDUELL BEHANDLINGSPLAN UTARBEIDES 6. BREV TIL SPALTEPASIENTER	

Skjemaet ovenfor er hentet fra hjemmesidene til Helse-Bergen, og forespeiler behandling- og oppfølgingsplanen av LKG-pasienter til Bergensteamet [37].

4.4 Beintransplantasjon for lukking av kjevespalte

Behov for beintransplantasjon for lukking av kjevespalte vurderes det året pasienten fyller 6 år ut i fra røntgenologiske og kliniske undersøkelser. Inngrepet utføres ved å transplantere spongiøst bein fra pasientens egen hoftekam til spalteområdet for å stabilisere de maxillære segmentene ved at de vokser sammen. Prosedyren gir også beinstøtte til tennene som bryter frem i spalteområdet, og bløtvevsunderstøttelse. Beintransplantatet gir også støtte for leppe og nese for å unngå asymmetri i ansiktet. Beintransplantatet gir mulighet for lukking av luken i tannbuen kjeveortopedisk. Det alveolare beinnivået til tennene er viktige for tennenes langtidsprognose, og å beholde egne tenner er alltid beste alternativ der det er mulig. Dette bidrar til at man i mange tilfeller kan unngå senere behov for protetisk erstatning. Eventuell kommunikasjon mellom munn og nese gjennom oronasale fistler vil også lukkes ved beintransplantasjon. Lukking av oronasale fistler hindrer mat og drikke å komme opp i nesehulen, i tillegg til å ha positiv innvirkning på tale og fjerner potensielle infeksjonsfokus pga. vanskelig hygienehold ved fistler, vil dette være en viktig faktor for pasientens livskvalitet.

Ved en beintransplantasjon gjøres høsting og transplantering til spalte i samme operasjon, altså to inngrep i samme prosedyre. Selve inngrepet for høsting av beintransplantat på hoftekammen gjøres ved at kortikalt bein åpnes og holdes til side. Flak av spongiøst bein fjernes med hulmeisel og skarp sårskje.



*Bildet viser hoftekam etter høsting av beintransplantat.
Bildet er utlånt fra Hallvard Vindenes og Paul Sæle.*

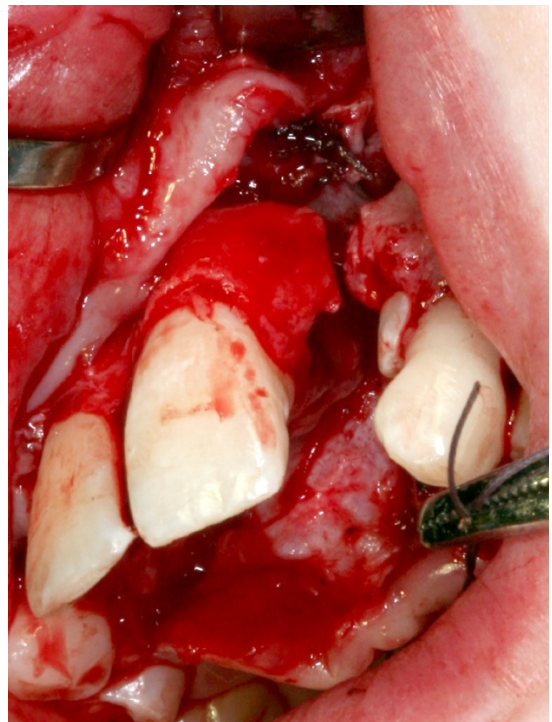
Når tilstrekkelig med beinvev er høstet fra crista iliaca legges ”lokket” med kortikalt beinvev tilbake og dekker defekten. Det sutureres på plass med resorberbare suturer. Utenpå sutureres periost slik at det er god dekning over beinområdet. Til slutt lukkes huden med intracutane fortløpende sutur som gir godt tilhelingsforhold i hudområdet.

Intraoralt legges det opp et buccalt gingivalt randsnitt i aktuelle område rundt spalten. Avhengig av anatomiske forhold og bredde på spalten kan gingivale randsnitt på spaltesiden forlenges helt til tuber maxilla dersom det er behov for slimhinneperiostlapp som er stor for dekning i transplantatområdet. Mot midtlinjen er det begrenset hvor stort snitt som kan legges også på grunn av mobiliseringsmulighetene i den retning. Før beintransplantatet legges på plass må det være tett mot nesehulen. Dette oppnås ved å suturere slimhinneperiostlappene på palatinalsidene mot hverandre, mobilisere slimhinneperiost mot nesekavitet og suturere de to delene i bunnen av alveolen tett sammen. Tett lukking mot nese og gane er svært viktig for at beintransplantasjonsoperasjonen skal bli vellykket. På buccalsiden forenes de to sidene av de buccale lappene med å renskjære kanten og sy tett sammen. Til slutt blir gingivale strukturer plassert i riktig posisjon ut fra tannanatomiske forhold i operasjonsområdet.

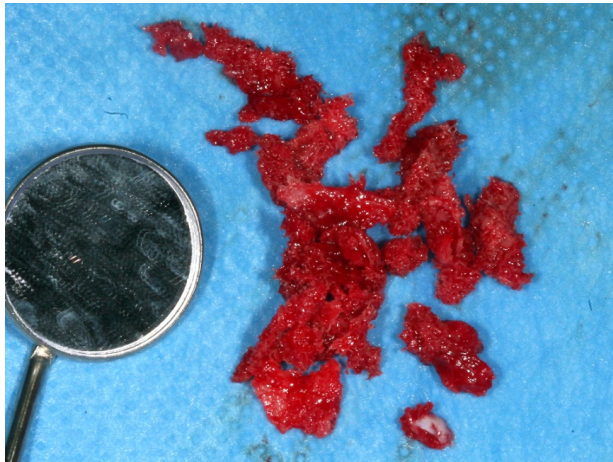


Bildet viser spalteområdet før og etter snittføring og frigjøring.

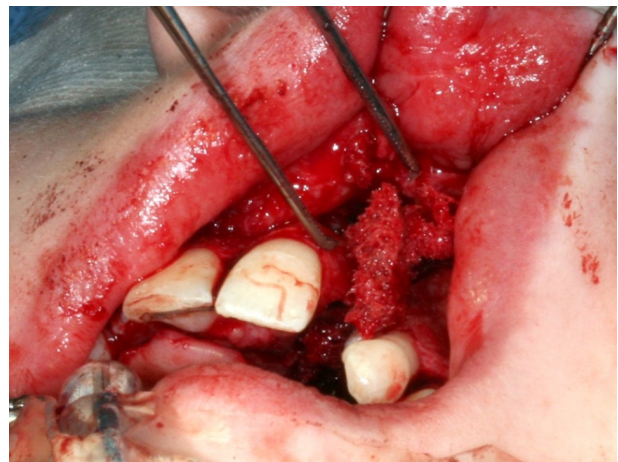
Bildet er utlånt fra Hallvard Vindenes og Paul Sæle.



Det transplanterte beinet pakkes tett i spalten, og formes for normal høyde og bredde av alveolarkammen.

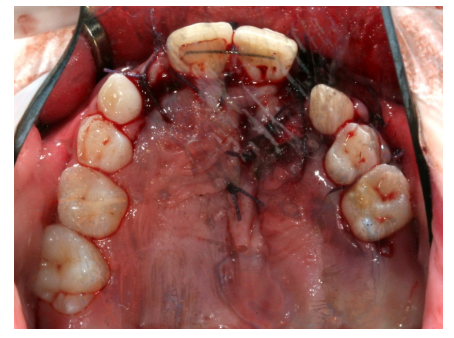


*Bildet viser høstet bein fra hoftekammen klart til transplantering.
Bildet er utlånt fra Hallvard Vindenes og Paul Sæle.*



*Bildet viser transplantert bein i spalten.
Bildet er utlånt fra Hallvard Vindenes og Paul Sæle.*

Operasjonsområdene både på hoftekam og i munnen lukkes tett med suturer.



*Bildene viser operasjonsområdene etter suturering.
Bildene er utlånt fra Hallvard Vindenes og Paul Sæle.*

Studier har vist at spongiøst beintransplantat under optimale forhold er revaskularisert etter 3 uker, og evaluering av røntgen har vist transformasjon fra transplantat til normalt trabekulært beinmønster på 3 mnd. [38]. Transplantert spongiøst bein blir derfor i løpet av få måneder nærmest umulig å skille røntgenologisk fra alveolarprosessens bein. Biologien av beintransplantat er sett på med ulike synspunkter. En tidlig teori baserer seg på at bein som rives fra sin blodforsyning skal regnes som avitalt vev. Bassett presenterte i 1972 en hypotese

om at man ved transplantasjon utført under optimale forhold kan ha osteogene celler i transplantatet som overlever [39]. Større antall overlevende osteogene celler antas å føre til raskere beintilheling. Det transplanterte beinet reagerer normalt til tannerupsjon og tillater kjeveortopedisk forflytning av tenner. Kortikalt bein har mye saktere tilheling og remodellering, og egner seg derfor ikke i forhold til den ønskede postoperative tannforflytningen.

Operasjonstidspunkt ved beintransplantasjon på LKG-pasienter er en viktig faktor som må vurderes for et vellykket operasjonsresultat. Siden tidlig beintransplantasjon kan forstyrre overkjevens vekst bør ikke operasjonen utføres før vekstpotensialet til fremre del av maxilla er nådd, men samtidig må man ta hensyn til det faktum at tannerupsjon har potensial til å indusere beindannelse, og at tannforflytning er lettere under erupsjon enn etter tennene er fullt erupterte. Posisjon av spalte i forhold til tennene i spalteområdet er derfor en viktig faktor å ta hensyn til ved behandlingsplanlegging. Ønskelig operasjonstidspunkt ved beintransplantasjon er derfor ansett som før erupsjon av tannen som ligger posterior for spalten. Når vedkommende pasient har lateral tilstede er riktig tid i 7-8 års alder. Når spalten er mellom lateral og hjørnetann, eller når vedkommende pasient mangler lateral, er riktig tidspunkt i 9-11 års alder. Studier har vist bedre postoperative resultater ved evaluering av septumhøyde ved spaltesidens hjørnetann hos pasienter hvor hjørnetannen ikke var fullt eruptert ved operasjonstidspunkt, sammenlignet med pasienter hvor hjørnetannen var fullt eruptert [40]. I 2016 finner operasjoner med beintransplantasjon til kjevekam sted i perioden 7-11 års alder.

Spongiøst bein transplantert til spalteområdet endres i løpet av få måneder og blir nærmest umulig å skille røntgenologisk fra alveolarprosessens bein. Beinet reagerer normalt til tannerupsjon og tillater kjeveortopedisk forflytning av tenner. Etterkontroller av pasienter som har fått utført denne behandling viser at dette er beste tidsrom for å få best mulig resultater for tannutvikling og kjevevekst.

Kjeveortopedisk behandling og tannbelastning bør ikke starte før 6 mnd. etter operasjonen.

Det er få absolutte kontraindikasjoner for beintransplantasjon til kjevespalte. Man må gjøre en generell vurdering av pasientens helsetilstand, at det ikke foreligger noen medisinsk tilstand som gjør generelle kirurgiske inngrep kontraindikert pga. fare ved generell anestesi, redusert evne til tilheling osv. Oral hygiene er alltid viktig, men i tillegg til risiko for karies og

periodontale problemer vil det i forbindelse med beintransplantasjon også gi risiko for infeksjon på det aktuelle området for beintransplantasjonen.

I forbindelse med beintransplantasjon til spalte i kjevekam følger mange behandlingsentre en prosedyre med å gi antibiotika preoperativt og fortsetter en uke postoperativt, kombinert med antimikrobielt munnskyll 10-14 dager postoperativt. Intravenøse steroider administreres for å minimere ødemdannelse ved inflammatorisk reaksjon, hindringer i luftveier og bedret pasientkomfort [41]. Bruk av steroider preoperativt i forbindelse med craniofasial kirurgi er vanlig, og studier har vist kortere hospitaliseringstid ved bruk av steroider [42], men bruk av steroider har også dokumenterte fysiologiske og psykologiske bivirkninger [43] [44]. Det foreligger heller ingen evidensbaserte retningslinjer for antibiotikaproylakse i forbindelse med kirurgiske inngrep på pasienter med leppe-kjeve-ganespalte [45]. Antibiotika og steroider brukes ikke rutinemessig ved beintransplantasjon utført av LKG-team ved Haukeland Universitetssjukehus, og antibiotika gis kun på spesiell indikasjon.

Operasjonene foregår hovedsakelig uten komplikasjoner. Bergland et al. sin evaluering av 378 pasienter som hadde fått beintransplantasjon behandlet på Rikshospitalet i Oslo før 1986 viste ingen permanente deformasjoner på donorsted på pasientens hoftekam, og lateral femoral kutan parestesi forekom bare i et par kasus og var forbigående, ikke permanente. De mislykkede resultatene som forekom kunne til dels antas å skyldes at transplantatet infiseres av gingivitt, og man anbefaler derfor at operasjonen ikke utføres uten god munnhygiene. Ekstern cervikal rotresorpsjon forekom i utvalget for studien gjort ved Rikshospitalet på noen få tilfeller [34]. Etiologien er ikke kartlagt, men antas å skyldes mekanisk traume mot tenneses rotsement. Dette kan forsterke argument for å utføre operasjonen før erupsjon av permanent hjørnetann i spalteområdet. Apikal rotresorpsjon forekommer også, men dette er også en vanlig følgetilstand sett i forbindelse med kjeveortopedisk behandling, og er i de fleste tilfeller av liten klinisk relevans. Størrelsen av spalten har vist seg å være av mindre betydning for behandlingsresultat, og i Eurocleft studien ble det konkludert med at kirurgens ferdigheter var av signifikant større betydning enn spaltestørrelsen for behandlingsresultat av en beintransplantasjon [33].

Beintransplantasjon har tydelige behandlingsmessige fordeler, men med et hvert kirurgisk inngrep forekommer også ulemper. Ved innhenting av vev fra hoftebeinet gir dette et arr på hoften postoperativt, i tillegg til at beintransplantasjon krever generell anestesi, trente kirurger

og sykehusinnleggelse, og medfølgende kostnader. Postoperativt vil pasienten kunne oppleve smerte både på hofte og intraoralt.



Bildet viser arr på hoftekam etter høsting av beintransplantat.

Bildet er utlånt fra Hallvard Vindenes og Paul Sæle.

5. Behandling i fremtiden

5.1 Bakgrunn for forskning

Beinvevet dannes enten ved intramembranøs eller endochondral ossifisering, og starter i embryoutvikling så tidlig som 4-6 fosteruke. Membranøs eller direkte ossifisering skjer i deler av kraniet og kraniofasciale skjelett, clavícula og scapula når mesenchymale celler prolifererer og gradvis endrer form. Endochondreal eller indirekte ossifisering skjer gjennom bruskdannende modell i lange bein og resten av skjelettet. Utviklingen av bein er veldig komplisert, og medfødte skjelettdefekter kan forekomme i hvilket som helst bein, selv om kraniet og ansikt, ryggstøyle, hofter, legger og føtter er hyppigst affisert og kan resultere i unormal funksjon og utseende [46]. De vanligste defektene i hode/ansiktsregionen er spalte i leppe, gane og kjeveanomalier. Disse kan korrigeres kirurgisk, men forutsetter rekonstruksjon og mulig deformasjon av andre kroppsdelar for høsting av vevstransplantat [47] [6].

Å forstå den histologiske reaksjonen bak en beintransplantasjon forutsetter forståelse for begreper som osteoinduksjon, osteokonduksjon og osseointegrering.

Osteoinduksjon defineres som prosessen som induserer osteogenesis, beindannelse.

Osteoinduksjon er et vanlig fenomen som forekommer i tilhelingsprosessen i bein, og man anslår at i forbindelse med tilhelings situasjonen ved en fraktur er hoveddelen av beintilheling avhengig av osteoinduksjon. Osteoinduksjon forutsetter rekruttering av modne celler, og stimulering av disse primitive, udifferensierte og pluripotente celler for å danne preosteoblaster og beindannende celler [48]. Udifferensierte mesenchymale celler kan omdannes til preosteoblast som bidrar i beininduksjon, men forutsetter korrekt stimuli. Bone morphogenetic proteins (BMP), et løselig glykoprotein som tilhører TGF (transforming growth factor) familien av vekstfaktorer kan brukes som en slik induktiv agent [49]. BMP frigis naturlig i respons til traume eller ved beinmodellering. 15 ulike BMP er identifisert, men særlig BMP-2 og BMP-7 er av særlig interesse ved forskning på beininduksjon. I tillegg til ulike vekstfaktorer nødvendig for beinproduserende celler er beinvekst avhengig av god blodtilførsel [50].

Osteokonduksjon betyr at bein vokser på en overflate. Et osteokonduktivt materiale kan derfor defineres som et materiale som tillater beinvekst på sin overflate og inn i strukturer som porer og kanaler [48]. Fenomenet sees tydelig i forbindelse med implantater, da implantater med lav biokompabilitet som kobber og sølv har lite osteokonduksjon. I tillegg til biomaterialet brukt er beinkonduksjon også avhengig av miljø for beintilheling. Beinvekst på en overflate avhenger av differensierte beinceller. Disse cellene kan komme fra allerede eksisterende preosteoblaster eller aktiverte osteoblaster, eller i form av rekrutterte primitive mesenchymale celler som stimuleres til osteoinduksjon [51].

Osseointegrering er den stabile forankringen av implantert materiale og er forårsaket av direkte kontakt mellom bein og implantat, uten vekst av fibrøst vev i sjiktet mellom bein og implantat [52]. Osseointegrering er definert som en prosess hvor klinisk asymptomatisk fast fiksering av alloplastisk materiale oppnås og vedlikeholdes i bein under funksjonell belastning. Osseointegrering er ikke et isolert fenomen, men avhenger av osteoinduksjon og osteokonduksjon. Materialer som er for toksiske til å tillate osteokonduksjon vil heller ikke bli osseointegrert.

5.2 Klassifisering av transplantatmaterialer

Transplantert vev inndeles tradisjonelt i autogene, allogene, xenogene/heterogene og alloplastiske transplantatmaterialer [53].

Autogene transplantat er vevstransplantat hvor donor og vert er samme individ. Autogene transplantat har vært brukt som den gyldne standard for beintransplantasjoner i forbindelse med oro-faciale beindefekter, både ved mindre medfødte defekter som ved spalteproblematikk, og i større defekter som følge av reseksjoner i forbindelse med cyster og andre patologiske tilstander. Ved større defekter kan autogene beintransplantater transplanteres med festet muskel, hudlapp, og mulighet for tilkobling av vener og arterier mellom transplantat og vertsområdet. Ved å opprettholde blodtilførsel til transplantat øker sannsynligheten for at flere celler overlever.

I forbindelse med defekter i bein ved leppe-kjeve-ganespalter er det vanligst å høste bein fra hoftebeinet pga. beinets kvalitet og volum, men også ribbein [54], skinnebein [55], og deler av hodeskalle [56] har vært brukt ved behov for mindre mengder bein.

Ribbein brukes i mindre grad, pga. smerte og synlig arr postoperativt, i tillegg til at det har blitt rapportert om vanskeligere kjeveortopedisk behandling postoperativt [57].

Skinnebeinet er et vanlig bein brukt ved rekonstruksjon av kjeve etter reseksjoner i forbindelse med tumor eller cyster. Fordelen med å høste spongiøst bein fra tibia er kort operasjonstid, lite arrdannelse, lite postoperative smerter, tidlig mobilitet og kort opphold på sykehuset. Mengde bein som kan hentes er begrenset til 25 cc, som medfører at det i noen tilfeller må hentes bein fra begge leggene. Postoperative komplikasjoner som proksimale beinfrakturer forekommer i liten grad, og har blitt rapportert å forekomme i 0-3% av tilfeller. Pasienter er derfor anbefalt å unngå fysisk aktivitet og sport i minimum 3 mnd. postoperativt [58]. En evaluering av 47 pasienter behandlet med beintransplantasjon ved et sykehus i Saudi-Arabia i perioden 2003-2011 konkluderte med at skinnebeinet, tibia, var et egnet donorsted for høsting av bein til små defekter, som spalte i alveolen. Studien viste få komplikasjoner og høy grad av toleranse fra pasientene. Pasientene rapporterte om større smerte fra spalteområdet enn fra donorsted, neglisjerbart blodtap ved høsting av beintransplantat og ubetydelig arrdannelse postoperativt. Av utvalget opplevde 2 pasienter smerte, redusert mobilitet og midlertidig parestesi i legg etter operasjon, men ikke permanent skade. Infeksjon forekom i 3 tilfeller, men tilhelet etter behandling med antibiotika [59]. Studiens begrunnelse for å bruke tibia som donorsted for beintransplantat fremfor hoftebeinet baserte seg på at forekomst av komplikasjoner postoperativt ved hoften i forbindelse med lateral femoral cutanøse nerve forekommer hyppigere, 10,3% av tilfeller [60].

Med tanke på embryologisk utvikling er hodeskallens flate bein av samme opprinnelse som beinet vi ønsker i spaltedefekten. Høsting av bein fra kraniet gir fordeler som at arret postoperativt vil skjules, og det rapporteres om lite smerte fra donorsted. Kraniet som donorsted ønskes unngått pga. potensielle alvorlige komplikasjoner som blødning og lekkasje av cerebrospinalvæske [61]. Ved bruk av skalle som donorsted begrenser dette også muligheten for å utføre operasjon på donorsted og spalteområdet samtidig pga. begrenset arbeidsfelt, og medfører lengre operasjonstid. Det samme gjelder også ved høsting av bein fra mandibulære symfyse, i tillegg til risiko for skade mot tenner og relaterte nerver [62].

Beintransplantat hentet fra hakeparti har vist seg å være trygt og aksepteres av pasientene, gir

ikke synlig arr, men gir større begrensninger i mengde bein, og er derfor bare mulig ved små defekter [63].

Hoftebeinet er et godt egnet donorsted pga. tilgjengelighet, mengde bein tilgjengelig, defekten dekkes godt av kortikalt bein og gir derfor ikke permanent deformasjon, og beinet er lite utsatt for patologiske frakturer. Autogene transplantater har den fordel at vi utelukker immunologisk fremmedlegemsreaksjon fra vert mot transplantat, i tillegg til at det ikke forekommer noen fare for smitteoverføring mellom individer. Ulempen med autogene transplantater er at det kreves donoroperasjon på pasienten, og medfører derfor en ytterligere risiko for pasienten med tanke på potensielle komplikasjoner som kan forekomme i forbindelse med høsting av bein fra donorsted. Inngrepet gir arr på hoften, i tillegg til komplikasjonene som potensielt kan forekomme ved slike inngrep som: hernia-dannelse, blodtap, nerveskade, postoperative infeksjoner, kronisk smerte. Undersøkelser har vist få komplikasjoner i forbindelse med høsting av autogene beintransplantat. Evalueringen av beintransplantasjonene gjort på 378 LKG-pasienter ved Rikshospitalet i Oslo viste ingen permanente deformasjoner, kun forbigående lateral femoral cutan parestesi i noen få kasus, og halting 1-3 uker postoperativt [34]. En undersøkelse utført på 40 pasienter med beintransplantasjon fra hoftekam til kjevespalte ved et sykehus i India viste at alle pasientene haltet i 2-6 dager postoperativt, men alle pasienter var tilbake i daglige rutiner innen 15 dager, hadde ingen parestesier eller infeksjoner, og 90% av pasientene hadde ikke problemer med arr etter donoroperasjonen. Undersøkelsen viste at alle pasientene opplevde smerte den første uken etter operasjon, og oppgav i et spørreskjema at smertene fra hofteregionen etter operasjon for høsting av beintransplantasjon var større enn den orale smerten i forbindelse med spaltekorraksjonen. Pasientene i denne undersøkelsen var oppmuntret til å bevege seg andre postoperative dag, men unngå hard fysisk aktivitet som løping, hopping, vektløfting og sport 3-6 mnd. postoperativt [64]. Dette kan være belastende for et barn i 8-10 års alder, hvor fysisk aktivitet ofte er en stor del av sosial omgang og kan påvirke pasientens livskvalitet. I tillegg til risiko for komplikasjoner forekommer også begrensninger i autogene beintransplantat, særlig med tanke på volum av bein nødvendig for å korrigere beindefekten. Ved leppe-kjeve-ganespalte problematikk er det vanligvis begrenset størrelse på defekten, men siden operasjonen utføres i ung alder kan tilgjengelig bein i hoftebeinet som er forsvarlig å transplantere være utilstrekkelig i kvantitet ved en bilateral spalte. Ved pasienter med vide alveolardefekter, bilaterale gjennomgående spalter, var klinisk praksis i Oslo tidligere å vente til pasienten var

fylt 10 år for å sikre tilstrekkelig mengde spongiøst bein fra hoftekammen for transplantasjon til å fylle defekten i kjevekammen [65]. Dette har man gått bort fra i dagens praksis, og tidspunkt for operasjon avgjøres av erupsjonsstadium av permanente tenner med relasjon til spalten.

Et allogent transplantat er et vevstransplantat fra samme art, men ulike individ. Fordelen med allogene beintransplantat er at man kan bruke tilsvarende bein som defekten man ønsker å korrigere, og unngår donoroperasjon på pasienten, og dermed også den risiko for mulige postoperative komplikasjoner og smerter som følger en slik operasjon. Allogen beintransplantasjon i beindefekt hos LKG-pasienter har vært forsøkt, og vist vellykkede resultater [66]. Allogene beintransplantat har både osteokondutive og osteoinduktive egenskaper. Osteokondutiviteten skyldes mineralisert kollagenstruktur som gir et stilas som tillater beinnedlegging, mens de osteoinduktive egenskapen skyldes tilstedeværelse av BMPs. Ulempen er at det ved allogene transplantat forekommer alltid en risiko for mislykket resultat som følge av avvisning, immunologisk reaksjon fra vert mot transplantatet, men histologisk har man sett at dette er neglisjerbart sammenlignet med respons til autogent transplantat [67]. I tillegg forekommer en risiko for sykdomsoverføring, toksiner eller infeksjoner. Denne risikoen reduseres ved prosedyrer for sterilisering, oppbevaring og lagring, men kan ikke utelukke risiko for overføring av sykdom via prioner. Behandlingsprosessen ved allogene transplantater kan gjøres på 2 måter: frysing og demineralisering. Allogene beintransplantat fra annet individ forekommer derfor vanligst i form av frysetørket bein. Transplantatet vaskes først med antibiotikaløsning, fryses eller frysetørkes på -70 grader C. Prosessen med frysetørring tillater lengre oppbevaring av transplantat, men påvirker de osteogene cellenes beindannende egenskaper, og får derfor bare en passiv rolle i beindannelse i defekten. Ferskfryste allografter er mer osteoinduktive enn frysetørkede, mens frysetørkede gir lavere risiko for smitteoverføring og har ubegrenset holdbarhet. Prosessering og stråling påvirker også strukturell integritet, og har blitt rapportert å kunne redusere mekanisk styrke opp til 50% [68], [68].

Xenogene eller heterogene transplantater er transplantat hentet fra annen art enn mottaker. Større avvik i antigener krever prosessering og behandling, men et vanlig preparat brukt i forbindelse med beindefekter innen periodontal kirurgi er Bio-Oss, som er kjemisk behandlet bovint bein [69]. Preparater av ossøst vev fra heterogen donor kommer i form av korn eller

pulver, som gir vanskelig håndtering og krever tilleggsmaterialer, for eksempel membran, for å holde materialet i ønsket lokalisasjon.

5.3 Syntetiske beinerstatningsmaterialer

Bein er det nest vanligste vevet å transplantere, og kun blod overføres hyppigere. Omkring 2,2 millioner beintransplantasjoner utføres årlig på verdensbasis [70], og nær 1 million operasjoner årlig i Europa. Hoftekammen er det vanligste stedet å høste beintransplantatet fra [71], men kan gi komplikasjoner. Det økonomiske aspektet må også vurderes da markedet for beinerstatningsmaterialer er estimert til 5 billioner euro og med årlig økning på 10%. Av disse grunner er interessen for alloplastiske, syntetiske beinerstatningsmaterialer stor.

Et ideelt beinerstatningsmaterial bør kunne utføre følgende karakteristiske egenskaper [72]:

- Osseintegrering [73]
- Osteokonduksjon, evnen til å støtte beinvekst på overflaten [73]
- Osteoinduksjon [74]
- Osteogenesis, dannelse av nytt bein av osteoblastiske celler tilstede innad i transplantatet [74]

Dagens syntetiske beinerstatningsmaterialer har kun osseointegrerende og osteokonduktive egenskaper.

Bruk av nye materialer, transplantasjoner av beinceller og bioaktive molekyler, eller i kombinasjoner, utforskes i dag i omfattende grad. Målet for et fremtidig beinsubstitutt vil være det optimale biomaterialet, som bærer av ønskede cellekombinasjoner for regenerasjon av bein og blodkar. Samtidig skal substituttet til enhver tid ha ønskede mekaniske egenskaper, stimulere beinregenerasjon i defekten, og gradvis resorberes uten inflammatoriske reaksjoner av skadelig art.

Vevsdannelse (tissue engineering) kombinerer beinmargsceller (mesenchymale stamceller), syntetiske stillaser og signalmolekyler for vekst eller differensiering for å danne hybridkonstruksjoner. I klassisk tilnærming hentes beinmarg ut fra samme pasient, mesenchymale stamceller isoleres og dyrkes i kultur, før det blandes med syntetisk materiale

og transplanteres til den samme pasienten. Å hente beinmarg er fremdeles en invasiv prosedyre, og man må ta hensyn til problemstillinger som at antallet stamceller reduseres med individets alder. Søket etter lettere tilgjengelige kilder for pluripotente stamceller har ledet mot blod, navlestrengsblod og nylig også periodontalligament, melketenner og permanente tenner. Dentalt pulpavev representerer en lett tilgjengelig kilde for pulpaderiverte mesenchymale stamceller [75]. Fettvev har også vist seg å være en attraktiv og lett tilgjengelig kilde for stamceller med terapeutisk potensiale, da de i likhet med humane stamceller fra beinmarg kan gjennomgå osteogen celledifferensiering og dermed gi beindannende celler [76]. Slike stamceller fra fettvev har blant annet blitt beskrevet brukt i kjevedefekt i maxilla etter fjerning av keratocyste, og gitt vellykket rekonstruksjon med modne beinstrukturer og vaskularisering [77].

Biostillaskomponenten må kunne utføre 3 primære funksjoner for å sikre vellykket behandling av beindefekter:

1. Korrekt anatomisk geometri for å definere og opprettholde plass for vevsregenerasjon.
2. Må tåle midlertidig mekanisk belastning i vevsdefekten. Stivhet og styrke tilsvarende beinvev krever minimalt porøse stillaser, men levering av biofaktorer krever porøse stillaser som tillater cellemigrasjon, vaskularisering og bindevevsdannelse innad i stillaset.
3. Øke regenerativ evne til det valgte biomaterialet.

Mange ulike materialer har blitt forslått som syntetisk beinerstatning. Hydroxyapatite (HA), $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, regnes som et av de mest bioaktive beinerstatnings keramer pga. overlegen osteokonduktivitet. Dette gjelder for HA av syntetisk eller biologisk opprinnelse, β -tricalcium phosphate (β -TCP) og biphasic calcium phosphate (β -tricalcium phosphate (β -TCP)+HA)) [78]. Keramer som syntetiske beinerstatninger har fordeler som biokompatibilitet og bedre stabilitet enn polymerer og metaller i levende vev. En ulempe er at det har vist seg vanskelig å få tett binding mellom material og omliggende bein, osseointegrering, særlig i kompliserte defekter. Dette er avgjørende for vellykket beinregenerasjon.

Universitetet i Oslo har laget porøse vekststiver av titandioksid for å gi mekanisk støtte under gjenvekst i en beindefekt. Teorien baserer seg på at en ved å plassere materialet i defekten vil beinceller feste seg til veggene i materialet, rekonstruere form og funksjon og danne nytt bein like sterkt som originalen [79]. Materialet de har utviklet er sterkt nok, hult nok og riktig dimensjonert slik at beincellene kan vokse inn, men et slikt stillas vil ikke resorberes og dermed kunne hindre normal beinremodellering og være erupsjonshinder for både lateraler og hjørnetenner i unge pasienter med LKG-spalte.

5.4 Prosjekter for fremtiden

Regenerating Bone Defect using New biomedical Engineering approaches (REBORNE) og VascuBone er to EU-prosjekt som IKO ved UiB deltar som partner i. I VascuBone skal de norske forskerne arbeide med å utvikle en verktøykasse for beinregenerasjon, blant annet ved å utvikle metoder for å anvende stamceller til nydannelse av beinvev. Det skal utføres kliniske forsøk der det brukes avanserte biomaterialer og celler som stimulerer beinheling hos pasientene. Bruk av kroppens egne stamceller er en tilnærming hvor man forsøker å stimulere kroppens naturlige reparasjonsmekanismer til å regenerere tapt vev. Vanskelighet med å sikre adekvat oksygentilførsel gjør imidlertid at den kliniske bruken foreløpig er begrenset til vevstyper uten blodkar. Beinceller har vanskelig tilgang på næringsstoffer og oksygen, og er derfor avhengig av sin avanserte blodforsyning. I VascuBone har man studert hvordan kombinasjonen av stamceller isolert fra beinmarg og celler fra blodkar sammen kan generere funksjonell blodforsyning.

REBORNE er et internasjonalt samarbeid, som også Universitetet i Bergen deltar i. Målet med prosjektet er å finne metoder for å utnytte potensial av celler som trigger beintilheling i pasienter innen både ortopedisk og maxillofaciale skeletale avvik. I REBORNE prosjektet har man hentet ut mesenchymale stamceller, med potensial til å danne beinvev, fra beinmargaspirering i hoften under lokalanestesi. De humane mesenchymale stamcellene isoleres, overføres til petriskål og dyrkes i 3 uker på kultur med humant blodderivat. Deretter kombineres stamcellene med et syntetisk material, macroporøse biphasic calcium phosphate (MBCP+) ceramic scaffolds. Biphasic calcium phosphate kornene skal etterligne mineralkomponenten i bein. De mesenchymale stamcellene festes til kornene, multipliseres i kultur og produserer en ekstracellulær matrix av kollagene fibre og progressivt differensierer

til beindannende celler; osteblaster. Man har sett at stamcellene i kombinasjon med calcium phosphate biomaterialer er i stand til å indusere ektopisk beinvevsdannelse, og beinregenerasjon i skeletale defekter.

Fra pasientens blod kan monocytter sorteres og merkes for differensiering til beinresorberende celler, multinukleære osteoklaster. Blandingen av celler og biomaterialer implanteres til stedet med den skeletale defekten for tilheling. Nydannende beinvev har blitt observert i kritisk store beindefekter i skalle av mus ved bruk av humane mesenchymale stamceller i kombinasjon med MBCP+ korn, mens biomaterialet alene ikke var i stand til å indusere denne beindannelsen. Man har også nyttet denne syntetiske beinvevsersatningen i femoral diafyse i dyremodeller, i kombinasjon med eksterne fiksatorer. Etter to måneder kunne man se noe beintilheling, mens man i kontrollgruppen kun fikk fibrøst vev. Ingen av forsøksdyrene utviklet tumor av human opprinnelse etter 3 mnd. Disse prekliniske studiene har vist humane mesenchymale stamceller (hMSCs)/MBCP+ å være trygt og effektivt, og ha potensialet til å erstatte større beindefekter.

I 2014 hadde REBORNE prosjektet fått i gang 4 kliniske studier med bruk av Advanced Therapy Medicinal products (ATMPs) og biomaterialet var godkjent i Frankrike, Tyskland, Spania, Italia og Norge. MAXILLO1 var bruk av humane mesenchymale stamceller og BCP korn før innsetting av dentale implantater, mens MAXILLO2 var navnet på prosjektet som gjelder barn med LKG-spalte. Her var målet å bruke osteoinduktivt biomaterial, osteoinductive tricalcium phosphate ceramic powder, til å korrigere den skeletale defekten i spalteområdet. Etter 10 vellykkede behandlinger på barn i Utrecht [78] ble MAXILLO2 utvidet med 11 tilsvarende operasjoner i Bergen. Sluttresultatet av MAXILLO2 skal gjøres ved å vurdere resultatene fra Bergen og Utrecht på samme måte. Dette arbeidet gjennomføres nå i et samarbeidsprosjekt.

Etterkontroller viste at biomaterialet alene trigget beindannelse, slik at man unngikk den invasive prosedyren for å hente beinvev fra hoftekammen for transplantasjon.

6. Anerkjennelser

Vi ønsker å takke veilederne våre, plastisk kirurg ved Haukeland Universitetssjukehus og professor på Seksjon for oral kirurgi og oral medisin ved Universitetet i Bergen, Hallvard A. Vindenes, og kjeveortoped ved TKV avd. Hordaland HFK, Paul K. Sæle, for god veiledning og oppfølging angående prosjektoppgaven.

7. Litteratur

1. Organization, W.H., *World Atlas of Birth Defects*. 2 ed. 2003, Geneva, Switzerland. 248.
2. Ramstad, T., E. Ottem, and W.C. Shaw, *Psychosocial adjustment in Norwegian adults who had undergone standardised treatment of complete cleft lip and palate. II. Self-reported problems and concerns with appearance*. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 1995. **29**(4): p. 329-36.
3. Ramstad, T., E. Ottem, and W.C. Shaw, *Psychosocial adjustment in Norwegian adults who had undergone standardised treatment of complete cleft lip and palate. I. Education, employment and marriage*. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 1995. **29**(3): p. 251-7.
4. Berkovitz, B.K.B., G.R. Holland, and B.J. Moxham, *Oral anatomy, histology and embryology*. 4th ed. ed. 2009, Edinburgh: Mosby Elsevier.
5. Kernahan, D.A. and R.B. Stark, *A new classification for cleft lip and cleft palate*. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull*, 1958. **22**(5): p. 435-41.
6. Mossey, P.A., et al., *Cleft lip and palate*. *Lancet*, 2009. **374**(9703): p. 1773-85.
7. Kompetansesenter for, I.T.i.h., *ICD-10 : den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer = International statistical classification of diseases and related health problems*. ICD-10 : den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer = International statistical classification of diseases and related health problems.
8. Jugessur, A., et al., *Maternal genes and facial clefts in offspring: a comprehensive search for genetic associations in two population-based cleft studies from Scandinavia*. *PLoS One*, 2010. **5**(7): p. e11493.
9. Dixon, M.J., et al., *Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences*. *Nat Rev Genet*, 2011. **12**(3): p. 167-78.
10. Little, J., A. Cardy, and R.G. Munger, *Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis*. *Bull World Health Organ*, 2004. **82**(3): p. 213-8.
11. *American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: anticonvulsants and pregnancy*. *Pediatrics*, 1979. **63**(2): p. 331-3.
12. Rosa, F.W., A.L. Wilk, and F.O. Kelsey, *Teratogen update: vitamin A congeners*. *Teratology*, 1986. **33**(3): p. 355-64.
13. Shaw, G.M. and E.J. Lammer, *Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts*. *J Pediatr*, 1999. **134**(3): p. 298-303.
14. Rothman, K.J., et al., *Teratogenicity of high vitamin A intake*. *N Engl J Med*, 1995. **333**(21): p. 1369-73.
15. Shaw, G.M., et al., *Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally*. *Lancet*, 1995. **346**(8972): p. 393-6.
16. Wehby, G.L. and J.C. Murray, *Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence*. *Oral Dis*, 2010. **16**(1): p. 11-9.
17. McDonnell, R., et al., *Epidemiology of orofacial clefts in the East of Ireland in the 25-year period 1984-2008*. *Cleft Palate Craniofac J*, 2014. **51**(4): p. e63-9.
18. Souza, J. and S. Raskin, *Clinical and epidemiological study of orofacial clefts*. *J Pediatr (Rio J)*, 2013. **89**(2): p. 137-44.
19. Lithovius, R.H., et al., *A descriptive epidemiology study of cleft lip and palate in Northern Finland*. *Acta Odontol Scand*, 2014. **72**(5): p. 372-5.
20. Silberstein, E., et al., *Epidemiology of cleft lip and palate among Jews and Bedouins in the Negev*. *Isr Med Assoc J*, 2012. **14**(6): p. 378-81.
21. Sivertsen, A., et al., *Prevalence of major anatomic variations in oral clefts*. *Plast Reconstr Surg*, 2008. **121**(2): p. 587-95.

22. Åbyholm, F., *Cleft lip and palate in Norway*. 1981, Oslo: Department of Plastic Surgery, Rikshospitalet, University of Oslo. 1 b.(fl. pag.) ill.
23. Bergland, O., A. Bøhn, and H.H.C. Borchgrevink, *Leppe-, kjeve-, ganespalter og deres behandling: kompendium til forelesninger*. 1968, Oslo: Universitetsforlaget. 61 s. ill.
24. Ngai, C.W., et al., *Are isolated facial cleft lip and palate associated with increased perinatal mortality? A cohort study from the West Midlands Region, 1995–1997*. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2005. **17**(3): p. 203-206.
25. Tereza, G.P., C.F. Carrara, and B. Costa, *Tooth abnormalities of number and position in the permanent dentition of patients with complete bilateral cleft lip and palate*. *Cleft Palate Craniofac J*, 2010. **47**(3): p. 247-52.
26. Bartzela, T.N., et al., *Tooth agenesis patterns in bilateral cleft lip and palate*. *Eur J Oral Sci*, 2010. **118**(1): p. 47-52.
27. Bergland, O., H.H.C. Borchgrevink, and A. Bøhn, *Leppe-, kjeve-, ganespalter og deres behandling*. 1972, Oslo: Universitetsforlaget. 61 s.
28. Semb, G., *Analysis of the Oslo cleft lip and palate archive : long-term dentofacial development*. 1991, Department of Orthodontics, University of Oslo: Oslo.
29. Bhattacharya, S., V. Khanna, and R. Kohli, *Cleft lip: The historical perspective*. *Indian Journal of Plastic Surgery : Official Publication of the Association of Plastic Surgeons of India*, 2009. **42**(Suppl): p. S4-S8.
30. Blair, V.P. and J.B. Brown, *Mirault operation for single harelip*. *International Journal of Orthodontia, Oral Surgery and Radiography*, 1931. **17**(4): p. 370-396.
31. W.D.M, *Technik und Ergebnisse der Spaltplastiken*. 1953. p. 316-316.
32. Folkehelseinstituttet. *Medisinsk fødselsregister*. 2012; Available from: <http://www.fhi.no/artikler/?id=100990>.
33. Shaw, W.C., et al., *The Eurocleft study: intercenter study of treatment outcome in patients with complete cleft lip and palate. Part 5: discussion and conclusions*. *Cleft Palate Craniofac J*, 2005. **42**(1): p. 93-8.
34. Bergland, O., G. Semb, and F.E. Abyholm, *Elimination of the residual alveolar cleft by secondary bone grafting and subsequent orthodontic treatment*. *Cleft Palate J*, 1986. **23**(3): p. 175-205.
35. Enemark, H., S. Sindet-Pedersen, and M. Bundgaard, *Long-term results after secondary bone grafting of alveolar clefts*. *J Oral Maxillofac Surg*, 1987. **45**(11): p. 913-9.
36. [Internett], H.-B. *Leppe-kjeve-ganespalte: Behandlingstilbud*. Available from: <http://www.helse-bergen.no/no/OmOss/Avdelinger/plastikkirurgisk/leppe-kjeve-ganespalte/pasientar-og-parorande/Sider/behandlingstilbud.aspx>.
37. [Internett], H.-B. *Behandlingsplan: Leppe-kjeve-ganespalteteamet i Bergen*. Available from: <http://www.helse-bergen.no/no/OmOss/Avdelinger/plastikkirurgisk/leppe-kjeve-ganespalte/pasientar-og-parorande/Sider/behandlingstilbud.aspx>.
38. Albrektsson, T., *In vivo studies of bone grafts. The possibility of vascular anastomoses in healing bone*. *Acta Orthop Scand*, 1980. **51**(1): p. 9-17.
39. Bassett, C.A., *Clinical implications of cell function in bone grafting*. *Clin Orthop Relat Res*, 1972. **87**: p. 49-59.
40. Semb G., B.O., Åbyholm F., *Secondary bone grafting in the management of cleft anomalies, in Cleft lip and palate*. p. 120-136.
41. Keith, D.A., *Atlas of oral and maxillofacial surgery*. 1992, Philadelphia: Saunders.
42. Senders, C.W., et al., *A prospective, double-blind, randomized study of the effects of perioperative steroids on palatoplasty patients*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996. **122**(3): p. 267-70.
43. Galen, D.M., M. Beck, and D. Buchbinder, *Steroid psychosis after orthognathic surgery: a case report*. *J Oral Maxillofac Surg*, 1997. **55**(3): p. 294-7.
44. d'Orban, P.T., *Steroid-induced psychosis*. *Lancet*, 1989. **2**(8664): p. 694.

45. Smyth, A.G. and G.J. Knevil, *Prophylactic antibiotics and surgery for primary clefts*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2008. **46**(2): p. 107-9.
46. AR., t.C., *Oral Histology. Development, structure and function*. 1980, St. Louise, MO: The C.V Mosby Company.
47. Glenny, A.M., et al., *Feeding interventions for growth and development in infants with cleft lip, cleft palate or cleft lip and palate*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. CD003315.
48. Wilson-Hench, J., *Osteoinduction*, in *Progress in biomedical engineering*, W. DF, Editor. 1987: Elsevier, Amsterdam. p. 29.
49. Urist, M.R., A. Mikulski, and A. Lietze, *Solubilized and insolubilized bone morphogenetic protein*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1979. **76**(4): p. 1828-1832.
50. Albrektsson, T., *The healing of autologous bone grafts after varying degrees of surgical trauma. A microscopic and histochemical study in the rabbit*. Bone & Joint Journal, 1980. **62-B**(3): p. 403-410.
51. Frost, H.M., *The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part II*. Clin Orthop Relat Res, 1989(248): p. 294-309.
52. Albrektsson, T., et al., *Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man*. Acta Orthop Scand, 1981. **52**(2): p. 155-70.
53. Bucholz, R.W., *Nonallograft osteoconductive bone graft substitutes*. Clin Orthop Relat Res, 2002(395): p. 44-52.
54. Witsenburg, B., H. Peter, and M. Freihofer, *Autogenous rib graft for reconstruction of alveolar bone defects in cleft patients. Long-term follow-up results*. J Craniomaxillofac Surg, 1990. **18**(2): p. 55-62.
55. Kalaaaji, J.L.A.E.H.F.A., *TIBIA AS DONOR SITE FOR ALVEOLAR BONE GRAFTING IN PATIENTS WITH CLEFT LIP AND PALATE: LONG TERM EXPERIENCE*. Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery, 2001. **35**(1): p. 35-42.
56. Arlen D. Denny, Ran Talisman, and Steven C. Bonawitz, *Secondary Alveolar Bone Grafting Using Milled Cranial Bone Graft: A Retrospective Study of a Consecutive Series of 100 Patients*. The Cleft Palate-Craniofacial Journal, 1999. **36**(2): p. 144-153.
57. Kuijpers-Jagtman, A.M. and P.J. Stoelinga, *State of the art in oral and maxillofacial surgery: treatment of maxillary hypoplasia and anterior palatal and alveolar clefts*. Cleft Palate Craniofac J, 2000. **37**(4): p. 421-2.
58. O'Keefe, R.M., Jr., B.L. Riemer, and S.L. Butterfield, *Harvesting of autogenous cancellous bone graft from the proximal tibial metaphysis. A review of 230 cases*. J Orthop Trauma, 1991. **5**(4): p. 469-74.
59. Al Harbi, H. and A. Al Yamani, *Long-term follow-up of tibial bone graft for correction of alveolar cleft*. Ann Maxillofac Surg, 2012. **2**(2): p. 146-52.
60. Laurie, S.W., et al., *Donor-site morbidity after harvesting rib and iliac bone*. Plast Reconstr Surg, 1984. **73**(6): p. 933-8.
61. Bajaj, A.K., A.A. Wongworawat, and A. Punjabi, *Management of alveolar clefts*. J Craniofac Surg, 2003. **14**(6): p. 840-6.
62. Sindet-Pedersen, S. and H. Enemark, *Mandibular bone grafts for reconstruction of alveolar clefts*. J Oral Maxillofac Surg, 1988. **46**(7): p. 533-7.
63. Rahpeyma, A. and S. Khajehahmadi, *Chin bone graft for maxillary alveolar cleft: indications and limitations*. The Journal of craniofacial surgery, 2014. **25**(5): p. 1650.
64. Vura, N., et al., *Donor site evaluation: anterior iliac crest following secondary alveolar bone grafting*. J Clin Diagn Res, 2013. **7**(11): p. 2627-30.
65. Semb, G., *A study of facial growth in patients with unilateral cleft lip and palate treated by the Oslo CLP Team*. The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association, 1991. **28**(1): p. 1.
66. da Silva Filho, O.G., et al., *Reconstruction of alveolar cleft with allogeneous bone graft: Clinical considerations*. Dental Press J Orthod, 2013. **18**(6): p. 138-47.

67. Wolford, L.M. and B.N. Epker, *The use of freeze-dried bone as a biologic crib for ridge augmentation*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 1977. **43**(4): p. 499-505.
68. Sandhu, H.S., H.S. Grewal, and H. Parvataneni, *Bone grafting for spinal fusion*. Orthop Clin North Am, 1999. **30**(4): p. 685-98.
69. Richardson, C.R., et al., *Clinical evaluation of Bio-Oss[®] : a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans*. Journal of Clinical Periodontology, 1999. **26**(7): p. 421-428.
70. Lewandrowski, K.U., et al., *Bioresorbable bone graft substitutes of different osteoconductivities: a histologic evaluation of osteointegration of poly(propylene glycol-co-fumaric acid)-based cement implants in rats*. Biomaterials, 2000. **21**(8): p. 757-64.
71. Betz, R.R.M.D., *Limitations of autograft and allograft: New synthetic solutions*. Orthopedics, 2002. **25**(5): p. S561-S570.
72. Moore, W.R., S.E. Graves, and G.I. Bain, *Synthetic bone graft substitutes*. ANZ J Surg, 2001. **71**(6): p. 354-61.
73. Costantino, P.D. and C.D. Friedman, *Synthetic bone graft substitutes*. Otolaryngol Clin North Am, 1994. **27**(5): p. 1037-74.
74. Cypher, T.J. and J.P. Grossman, *Biological principles of bone graft healing*. J Foot Ankle Surg, 1996. **35**(5): p. 413-7.
75. Arvidson, K., et al., *Bone regeneration and stem cells*. J Cell Mol Med, 2011. **15**(4): p. 718-46.
76. Lindroos, B., R. Suuronen, and S. Miettinen, *The Potential of Adipose Stem Cells in Regenerative Medicine*. Stem Cell Reviews and Reports, 2011. **7**(2): p. 269-291.
77. Mesimäki, K., et al., *Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells*. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2009. **38**(3): p. 201-209.
78. Janssen, N.G., De Ruiter, A.P., Van Es, R.J.J., Meijer, G.J., Koole, R., *β -TCP as a bone substitute for alveolar cleft closure: One year results of a pilot study*. 2013, Utrecht University Medical Center, The Netherlands: 12th International Congress on cleft lip/palate and related craniofacial anomalies.
79. Tiainen, H., et al., *Bone formation in TiO₂ bone scaffolds in extraction sockets of minipigs*. Bone, 2012. **50**, Supplement 1: p. S115.