

HOVEDBUDSKAP

- Status for MoBaTann viser et stort og variert materiale, som er et viktig bidrag til øvrig informasjon fra deltakere i MoBa-studien.
- Resultater fra analyser av melketenner kan bidra til kunnskap om årsaker til sykdommer eller tilstander, et viktig bidrag til forebygging nå og i fremtiden.
- Hver enkel melketann kan brukes som et analyseobjekt som kan fortelle hva barna har vært eksponert for i fosterlivet og tidlige leveår.
- Opplysninger kan hentes ut fra analyser av melketenner som videre kan hjelpe oss å forstå forskjellen på hvorfor noen barn er friske mens andre barn blir syke.
- Valideringen av målingene av melketennene viser god til veldig god samsvarsgrad.
- MoBaTann biobank vil være en ressurs for de neste 100 år!

FORFATTERE

Synnøve Stokke Jensen, tannlege/forskningsassistent.
Institutt for klinisk odontologi, Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen

Kristin S. Klock, professor og leder av MoBaTann Biobank.
Institutt for klinisk odontologi, Seksjon for forebyggende tannpleie, gerodontologi og samfunnsodontologi, Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen

Gunvor Bentung Lygre, spesialtannlege/forsker. NORCE, Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer

Artikkelen er basert på en masteroppgave i odontologi

Korresponderende forfatter: Synnøve Stokke Jensen.
E-post: tannlegestokkejensen@gmail.com

Artikkelen har gjennomgått ekstern faglig vurdering.

Jensen SS, Klock KS, Lygre GB. MoBaTann – en biobank for fremtiden. Status og validering av målinger på innsamlede melketenner. Nor Tannlegeforen Tid. 2019; 129: 442–50

MoBaTann – en biobank for fremtiden

Status og validering av målinger på innsamlede melketenner

Synnøve Stokke Jensen, Kristin S. Klock og Gunvor Bentung Lygre

MoBaTann er et av delprosjektene i Den norske mor og barnundersøkelsen (MoBa), som er en av verdens største prospektive populasjonsbaserte kohortstudier med mer enn 100 000 svangerskap inkludert. MoBaTann registrerer og oppbevarer melketenner ved Institutt for klinisk odontologi ved Universitetet i Bergen. Det samles inn data via spørreskjema fra svangerskapet og etter fødsel, blodprøver, urinprøver og barnas felte melketenner. Målet med MoBaTann og MoBa er å teste spesifikke etiologiske hypoteser ved å se på sammenhengen mellom eksponering og sykdom, med sikte på forebygging.

I denne artikkelen beskrives status for MoBaTann, validitet av målinger av innsendte melketenner, samt presenteres muligheter for hva MoBaTann kan brukes til.

For hver melketann blir det registrert ulike karakteristika. Tre ulike observatører har registrert innsendte melketenner. Det ble gjennomført korrelasjonsanalyser for å måle reliabilitet og validitet ved hjelp av Cohens kappaverdier (κ) for intra- og inter-observatørvariabilitet blant observatørene. Per juni 2016 er det registrert 28 912 melketenner. Intra- og inter-observatørvariabilitet viste generelt høy validitet og reliabilitet.

Resultater fra analyser av melketenner kan gi kunnskap om årsaker til sykdommer eller tilstander, et viktig bidrag til sykdomsforebygging nå og i fremtiden. MoBaTann biobank vil være en ressurs for de neste 100 år!

Forhold i svangerskapet og tidlig barnealder har stor betydning for helse senere i livet. Det er i denne tidsperioden melketennene dannes. Felte melketenner kan fungere som en «ferdsskriver» for hva mor og barn har vært eksponert for i svangerskapet og i de første leveår (1). Det er også i denne tidsperioden fosteret og barnet er mest sårbar for påvirkning.

Hver enkel tann kan brukes som et analyseobjekt som blant annet kan fortelle hva barnet har fått i seg i fosterlivet og etter fødselen av for eksempel tungmetaller som bly og kadmium, eller næringsstoffer som selen og jod. Disse opplysningene kan en få ved å analysere tannvev på tynnslipte snitt fra hver enkelt melketann. Videre kan dette hjelpe oss å forstå forskjellen på hvorfor noen barn er friske og andre barn blir syke. Det forskes på om syke barn mangler noen viktige elementer som kan sees hos de friske barna, eller om de har fått i seg giftige stoffer. Målet er at disse funnene kan gi oss kunnskap som kan hjelpe å forebygge sykdom, eller forhindre at syke barn får en forverret helsetilstand.

Den norske mor og barn- undersøkelsen (MoBa)

Den norske mor og barn- undersøkelsen (MoBa), i regi av Folkehelseinstituttet, er en av verdens største helseundersøkelser (2). Gravide kvinner ble rekruttert rundt uke 17 i svangerskapet fra 1999 til og med 2008, og mer enn 114 000 svangerskap er inkludert. Det overordnede målet med studien er å teste spesifikke etiologiske hypoteser ved å se på sammenhengen mellom eksponering og sykdom. Det samles inn data fra deltakerne via spørreskjema i løpet av svangerskapet og i årene etter fødselen, samt biologisk materiale i form av blodprøver, urinprøver og barnas felte melketenner (1).

Biobank for humane melketenner (MoBaTann)

Biobank for humane melketenner (MoBaTann) ble etablert i 2008, og er en del av MoBa. Melketennene som samles inn fra deltakerne i MoBa registreres og oppbevares ved Institutt for klinisk odontologi ved Universitetet i Bergen. Resultater fra tannanalyser kan bli koblet til informasjon innhentet fra spørreskjema og data fra analyser av andre biologiske prøver innsamlet i MoBa. I tillegg til dette kan informasjonen fra MoBa og MoBaTann kobles videre med andre registre, som for eksempel fødsels- og helseregister etter vurdering av hvert enkelt prosjekt.

Resultatene vil videre kunne være med på å avdekke årsaker til ulike avvik eller sykdomsutvikling hos barna (1). Denne kunnskapen kan også brukes i planlegging av forebyggende tiltak, hvor man ser på en rekke påvirkninger som ernæring og eksponering fra miljøet (figur 1). Dataene kan kobles mot bestemte utfall i form av helse- og sykdomstilfeller som opptrer i senere alder.

Kohortstudier

Det finnes en rekke ulike fødselskohortstudier i Europa i dag (figur 2). Kohortstudier er en betegnelse på studier der man følger en gruppe mennesker over tid for å se hvem som utvikler sykdom (3–6). De to største studiene finner man i Norge (MoBa) og i Danmark (Danish National Birth Cohort study), med mer enn 100 000 deltakere. Størrelsen på de resterende fødselskohortstudiene varierer fra mindre enn 1000 deltakere til opp mot 20 000 deltakere (7). Det er kun to av disse studiene som samler inn biologisk materiale som omfatter melketenner, nemlig MoBa og Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC).

Hvorfor melketenner?

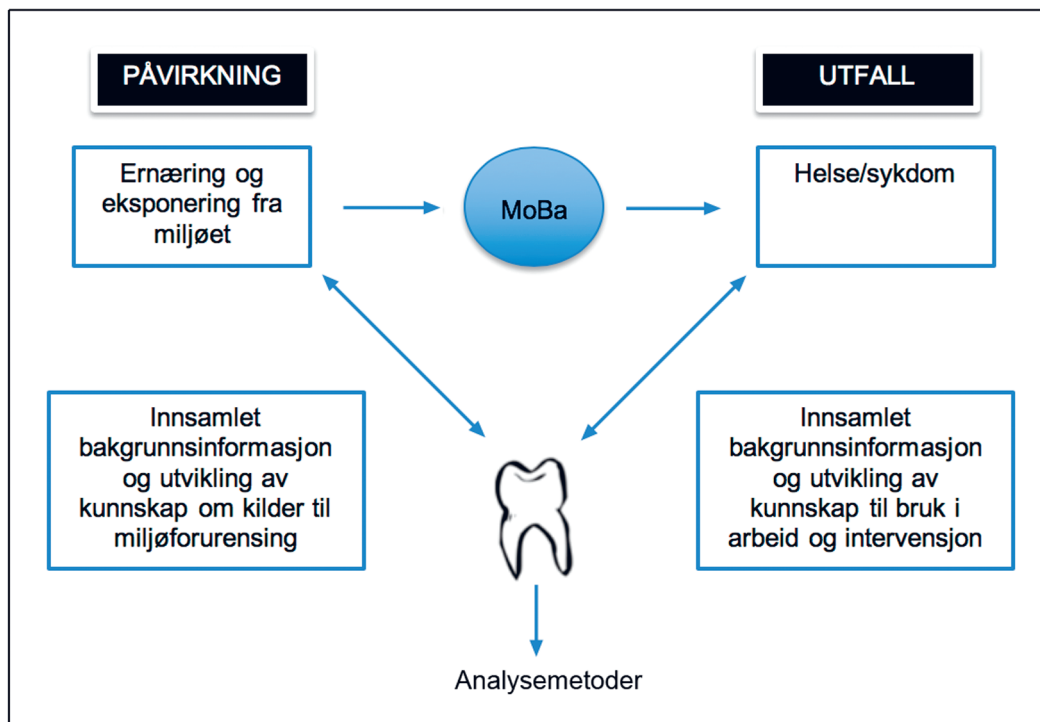
Melketennene dannes i løpet av fosterlivet og i tiden etter fødselen. Sporstoffer fra barnets omgivelser og ernæring bygges inn i tannvevet etter hvert som tennene dannes og senere ved dannelsen av sekundærdentin. Tannvevet dannes lagvis etter et spesifikt mønster og er svært stabilt (1). Tannvev kan vise morfologiske forandringer og mineraliseringsdefekter som resultat av eksponeringer overfor miljøgifter, sykdom eller ernæringssvikt i løpet av tanndannelsen.

I løpet av annen måned av fosterstadiet starter utviklingen av melketannsettet, og ved tredje og fjerde måned starter mineraliseringen av tannanleggene. Ved ettårsalderen er alle melketannskroene ferdig mineralisert, og ved tre til tre og et halvt årsalder er også røttene ferdigdannet. Både i emaljen og det underliggende dentinet finnes en karakteristisk vekstlinje, neonatallinjen, som representerer endret metabolisme ved fødselen (figur 3 og 4).

Lokalisasjon av neonatallinjen gjør det mulig å skille tannvev som er dannet før og etter fødsel, altså pre- og postnatalt. Gjennom hele tannens funksjonstid skjer det en langsom dannelse av dentin (sekundærdentin) innerst mot pulpa. Dette vevet representerer dermed en senere periode i barndommen frem mot tannfelling.

Det er flere årsaker til at melketenner er godt egnet som biologisk materiale i en biobank. Siden tannfellingen vanligvis skjer naturlig uten behov for inngrep, er dette en svært skånsom måte å samle inn biologisk materiale på. Tannvev gjennomgår ikke remodelering etter at tannen er ferdigdannet, noe som gjør at elementer som er bygget inn i vevet under tanndannelsen stort sett blir værende der og representerer dermed opptaket av disse elementene i tanndannelsesperioden (8). I tillegg til dette er melketenner dimensjonsstabile, og kan oppbevares tørt over lengre tid. Dette gjør det mulig å bruke tannsubstansen ved et senere tidspunkt dersom nye analysemetoder kommer til.

Det finnes en rekke ulike metoder som brukes ved analyse av tenner, avhengig av hvilke sporelementer eller kjemiske forbindelser man ønsker å undersøke. Ved tidligere analysemetoder ble hele



Figur 1. Skjematisk fremstilling av hvordan biobank for felte melketenner innen Den norske mor og barn- undersøkelsen (MoBaTann) kan gi ny kunnskap om sammenhenger mellom eksponering og helsetilstand, og hvordan dette kan benyttes i forebyggende arbeid. Bearbeidet figur hentet fra Tvinnereim et al. «A biobank of primary teeth within the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa): a resource for the future (2012) (1).

tannen eller pulveriserte deler av tannvevet løst opp i syre for kjemisk analyse (9). I dag kan man, ved hjelp av avanserte teknikker, ta prøver på slipesnitt av tenner på tvers av vekstlinjene (10). Ved å ta utgangspunkt i tannens neonatallinje, som skiller mellom pre- og postnatal emalje og dentin, kan melketennene analyseres for spor-elementinnhold i tannvevet som er dannet før og etter fødselen for så å kunne kartlegge variasjoner i elementinnholdet.

En annen vevsbesparende metode er laserablasjon (ICP-MS), hvor man kan hente ut små deler av tannen som man ønsker å analysere (11). Tannen kan også analyseres ut fra fargekoding som forteller noe om mengder av ulike stoffer som finnes i melketannen (11). Disse metodene er gunstige av flere årsaker, blant annet fordi man her kun bruker en mindre del av tannen i analysen, mens resten kan bevares til eventuelle senere studier.

Mål

Hensikten med studien er å kartlegge status for MoBaTann, validere målingene av innsendte melketenner som er gjennomført i perioden 2010–2015 samt diskutere hva MoBaTann kan brukes til i fremtiden.

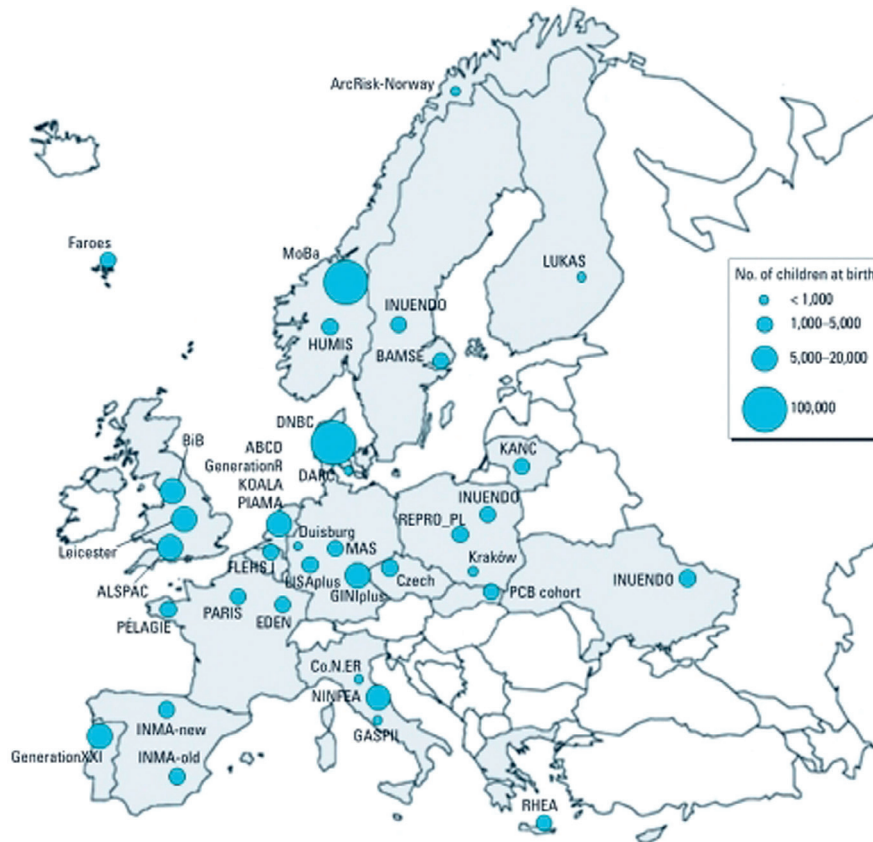
Materiale og metode

MoBa

Gravide kvinner ble invitert til å delta i undersøkelsen under sin første rutinemessige ultralyd ved omtrent uke 17. Det første barnet som deltok i denne undersøkelsen ble født i oktober 1999, og det siste barnet i juli 2009. I prinsippet var alle gravide kvinner i Norge kvalifisert for deltakelse. En viktig forutsetning for å delta var evnen til å lese og skrive norsk, da all informasjon og spørreskjemaene ble sendt ut på norsk. Rekrutteringen startet ved Haukeland Universitetssykehus i Bergen sommeren 1999, og utviklet seg gradvis til å omfatte 50 av landets 52 sykehus med fødeavdelinger. I løpet av rekrutteringsperioden ble invitasjoner sendt til i alt 277 702 gravide kvinner, og 41 prosent samtykket til å delta (2). Etter den innledende rekrutteringsfasen, ble det besluttet at også de vordende fedrene skulle bli invitert til å delta.

Spørreskjema

I MoBa sendes det ut spørreskjemaer på gitte tidspunkt både til mor, far og barn med fokus på å kartlegge kostholdsvaner, genetiske faktorer og miljøfaktorer. Det er per 2016 sendt ut ni spørreskjema



Figur 2. Kart over fødselskohortstudier i Europa. Sirkelstørrelsene symboliserer antall fødte barn som deltar i studiene. Kartet er omarbeidet fra en artikkel om Europeiske fødselskohorter (7).

til mor og ett til far (7). Figur 5 viser en tidslinje for når de ulike spørreskjemaene og de biologiske prøvene samles inn fra deltakerne.

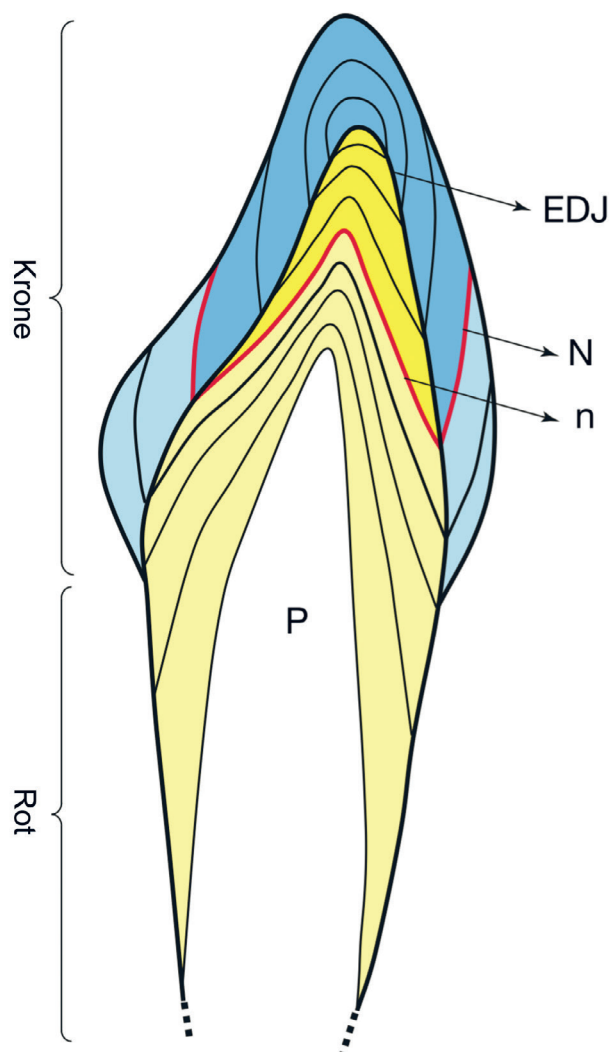
Biobank for humane melketenner (MoBaTann)

Alle deltakerne i MoBa ble invitert til å sende inn melketenner til MoBaTann ved 6 års alder. De ble informert om at tennene skulle være rene og oppbevares tørt. Tennene ble returnert i et plastrør og lagt i en konvolutt med et registreringsnummer som deltakerne hadde fått tilsendt i forbindelse med tilbud om å delta i undersøkelsen. Foreldrene undertegnet også en erklæring om informert samtykke.

I tillegg til registreringsnummeret fra MoBa som forteller hvilket barn de innsendte melketennene tilhører, ble selve konvolutten tildelt et eget nummer, alt etter hvilken boks den skulle oppbevares i. Det ble i første omgang bedt om fortenner. Dersom man mottok flere tenner fra samme barn, fikk hver tann et eget rør som merkes med et eget individuelt og unikt registreringsnummer. Tennene er oppbevart i esker som inneholder 50 konvolutter med varierende antall tenner, med hvert sitt individuelle registreringsnummer.

Tennene oppbevares i Overlege Danielssens hus i Årstadveien 21, Universitetet i Bergen. Fra juni 2010 har tre tannlegestuderenter som har fått opplæring og blitt kalibrert, her kalt M (Marte Dæhlin), K (Kristian Nevland) og S (Synnøve Stokke Jensen), gjennomført registrering av tanntype, grad av slitasje og rotresorpsjon og eventuell karies, intern misfarging og emaljeforandring (tabell 1). Studentene har med jevne mellomrom hatt kalibreringsmøter med ansvarlige for MoBaTann for å sikre at målingene blir gjennomført konsekvent ut fra samme kriterier, for på en best mulig måte å oppnå samsvarende og korrekte registreringer.

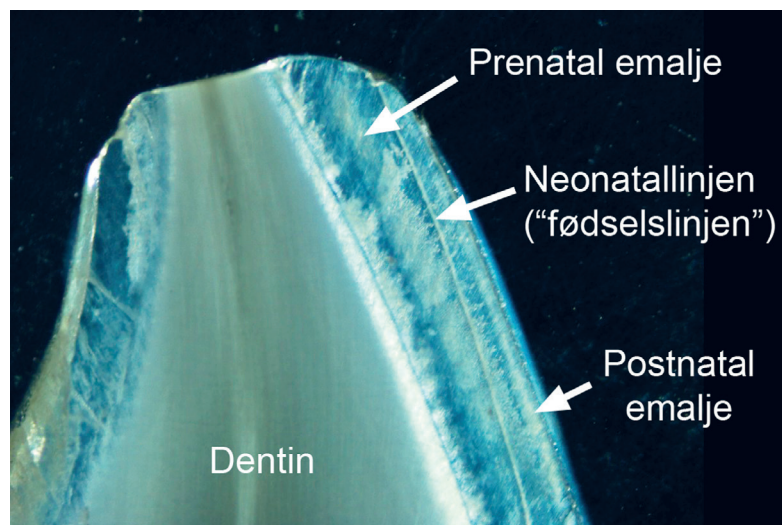
Dataprogrammet «Tannbanken logistikkprogram» som brukes for å registrere melketennene er utarbeidet av IT-ansvarlig ved Folkehelseinstituttet i Bergen. Det registreres seks ulike egenskaper ved de felte melketennene (tabell 1). Egenskapene forteller noe om tennenes tilstand og mengde tannsubstans som er tilgjengelig for analyse.



Figur 3. Longitudinelt snitt av en melketann i utvikling. Vekstlinjer er markert i emalje (blå) og krone- og rot-dentin (gul). Neonatallinjen er markert i rødt som skiller mellom pre- og postnatal emalje og dentin (N=neonatallinje i emalje, n=i dentin). Prenatalt dannet emalje og dentin er mørkest farget på tegningen. P=pulpakammeret, EDJ=emalje-dentin grensen (1).

Databehandling og statistisk analyse

Det ble utført en statistisk poweranalyse (12) for å bestemme hvor stor andel av melketennene som tidligere var registrert av M, K og S og som skulle registreres på nytt av operatør S for å kunne beregne reliabiliteten ved intra- og inter-observatørvariabilitet. Et resultat er reliabelt dersom andre eller samme observatør kommer frem til samme svar ved bruk av de samme premisser (5). Ut fra totalt antall registreringer per person ble det gjort et systematisk utvalg. For å måle reliabilitet, det vil si å måle usikkerhet eller pålitelighet ved målingene ble det for intra-observatør (S1/S, S1: første måling, S:



Figur 4. Slipesnitt av melketann (1). Foto: Irene O. Moldestad, Rune Eide.

repetert måling) beregnet at 93 melketenner skulle registreres på nytt. Disse ble trukket ut ved et systematisk utvalg. For å måle inter-observatørvariabilitet for (M/S) og (K/S) ble det tatt et systematisk utvalg på respektivt 86 og 92 tenner.

Det ble gjennomført korrelasjonsanalyser med Cohens Kappa-verdier (κ) av registreringene for å kontrollere samsvaret mellom observatørene M, K og S.

Med bruk av flere observatører kan det beregnes en inter-rater-reliabilitet, som vil si i hvilken grad de 3 observatørene er kommet frem til samme resultat for de registrerte melketennene. Det ble også beregnet en intra-observatørvariabilitet for å si i hvilken grad observatør S er konsekvent i sine egne målinger (13).

For statistiske bearbeiding av innsamlede data ble IBM Statistical Package of the Social Sciences (IBM SPSS Versjon 22. IBS: Chicago, III, USA) benyttet. Signifikansnivå ble satt til 5 %.

Resultater

Status MoBaTann per 2016

Frem til juni 2016 har foreldrene til 100 766 barn blitt forespurt om å sende inn melketenner til MoBaTann. Det var per 2016 registrert

Tabell 1. Oversikt over kategori og klassifisering av melketenner som blir registrert i MoBaTann

Kategori	Klassifisering
Tannstype	51, 52, 61, 62, 71, 72, 81 og 82 Andre enn inciser Ukjent
Slitasje	1: Ubetydelig: Intakt emalje 2: Moderat: Akkurat slitt ned til dentin 3: Betydelig: Betydelig dentineksponering og tydelig substans tap incisalt
Rotresorpsjon	0: Ingen resorpsjon 1: Under 1/3 av rotens lengde er resorbert 2: Under 2/3 av rotens lengde er resorbert 3: Over 2/3 av rotens lengde er resorbert 4: Fullstendig resorbert
Karies	0: Ingen karies 1: Lite karies (sees bare i emaljen) 2: Middels/mye karies (sees inn i dentinet)
Intern misfarging	Ja: Tydelig avvik fra normal tannfarge som ikke kan skrapes bort Nei: Normal tannfarge
Emaljeforandring	Ja: Hypoplasier eller «pits» Nei: Normal, intakt emalje

totalt 28 912 melketenner i MoBaTann med et gjennomsnittlig antall på 1,3 melketenner per barn. Det er registrert flest sentraler i overkjeven (29,6 %) og underkjeven (28,7 %), deretter sentraler i underkjeven (23,9 %), så lateraler i overkjeven (14,9 %). Det er også mottatt noen få hjørnetenner og molarer (2,9 %). Over 80 prosent av tennene hadde rotresorpsjon grad 3, mens slitasje var jevnt fordelt mellom grad 2 og 3. I alt 281 melketenner (1,5 %) hadde karies og 81 melketenner (0,3 %) hadde emaljeforandringer (tabell 1).

Intra- og interobservatør variabilitet målt ved korrelasjonsanalyse

For de fleste variablene som er blitt målt er det oppnådd en «god» til «veldig god» korrelasjon for de nye målingene utført av observatør S, hvor Cohens Kappa-koeffisient er høyere enn 0,81. Variablene med lavest korrelasjon finnes for «rotresorpsjon» for inter-observatør (K/S) og for «slitasje» for inter-observatør (M/S), med Cohens Kappa-verdier på henholdsvis 0,77 og 0,66. Høyeste verdi fant man for variablene «karies», «intern misfarging» og «emaljeforandringer» hvor Cohens Kappa-verdi er 1,00 for samtlige variabler for både intra- og inter-observatører.

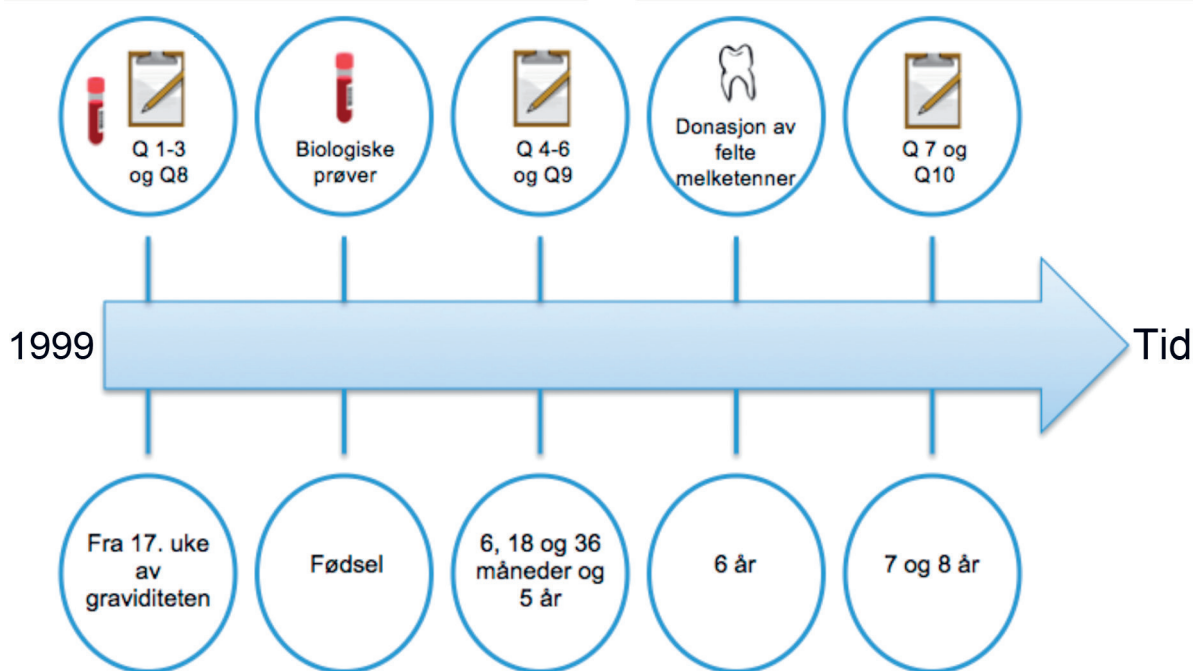
Diskusjon

Status MoBaTann

Det er per juni 2016 registrert totalt 28 912 melketenner i MoBaTann og innsamlingsperioden er ikke avsluttet. MoBa og ALSPAC er de eneste studiene i verden som har samlet inn melketenner, og MoBa har så langt nesten tre ganger så mange melketenner inkludert sammenlignet med ALSPAC. MoBa er en nasjonal studie, mens ALSPAC er en studie som foregår på et begrenset geografisk område i Bristol i England.

Ved å registrere tenneses slitasje-, karies- og resorpsjonsgrad får man en oversikt over hvor mye tannsubstans som er igjen for senere analyse. Kariesregistreringen gir i tillegg informasjon om sykdom i tannen. Emaljeforandringer og intern misfarging kan si noe om eksponeringer tannen har vært utsatt for ved dannelse (15–17).

Registrering og analyse av melketennene i MoBaTann databasen gjør det mulig å koble disse data med informasjon fra spørreskjemaene og andre biologiske prøver i MoBa. Dette er mulig ved å benytte en felles strekkode som er koblet opp mot den aktuelle deltakeren.



Figur 5. Modifisert tidslinje som viser de ulike spørreskjemaene (Q 1-Q10) og tidspunkt for innsamling av felte melketenner samt biologiske prøver innen (1).

Validering av målinger på melketenner

Det er forskjellige utfordringer knyttet til registrering av ulike karakteristika ved melketenner, både når samme person registrerer og spesielt når registreringene har vært utført av flere ulike observatører. Det kan være vanskelig å skille mellom sentraler og lateraler i underkjeven da disse kan variere noe i størrelse og utseende (16, 18). I tillegg kan det være utfordrende å skille mellom grad av slitasje og rotresorpsjon.

Cohens Kappaverdi (κ) for de ulike registreringene av karies, intern misfarging og emaljeforandringer er «veldig god», blant samtlige observatører. Dette skyldes at det forekommer lite karies i melketenner (19), spesielt i fortenner, noe som gjenspeiles i våre funn. Få tenner hadde intern misfarging og emaljeforandring. At forekomsten av karies, intern misfarging og emaljeforandring er lav, gjør at det er enklere å få god grad av samsvar for disse variablene.

Cohens Kappa (κ) vurderer den faktiske overensstemmelse mellom to eller flere observatører, mot overensstemmelse ved sjansje (5). Resultatene viser at det generelt sett er «god» til «veldig god» korrelasjon mellom intra- og interobservatørmålingene. Det vil si høy validitet og reliabilitet. For å oppnå dette har det vært avgjørende med en god protokoll med tydelig definerte krav til klassifisering innenfor de ulike kategoriene som måles (5). I tillegg har det

vært gjennomført kalibreringsmøter jevnlig sammen med leder av MoBaTann hvor alle tre observatørene har deltatt (20). Resultatene viser at observatørene har vært godt kalibrerte og fulgt samme retningslinjer og kriterier for sine registreringer, noe som er viktig for å unngå systematiske feil i registreringene (5).

Prospektiv kohortstudie

MoBa er en av flere etablerte befolkningskohorter som også inkluderer biobanker som en infrastruktur for forskning. En vesentlig styrke ved MoBa og MoBaTann er det store antallet deltakere som gir mulighet til å studere relativt sjeldne sykdommer og tilstander. Når en slik stor kohort først er etablert, kan det være en rask, god og kostnadseffektiv måte å identifisere årsaker til sykdom på, og å bekrefte eller avkreft helsepåstander som skaper uro og krav om tiltak i befolkningen (6). Ved å følge kohorten, kan man studere flere eksponerings virkning på en sykdom eller tilstand, samt en eksponeringseffekt på flere sykdommer og dødelighet.

Kohortdesignet reduserer usikkerheten om hvorvidt en mulig årsak kommer før virkningen i tid, og derved reduserer «recall bias». Dette kan være et problem i case-kontroll-studier. Her velger man ut en gruppe personer med den aktuelle sykdommen (casene). Videre trekker man en gruppe personer uten sykdommen fra sam-

me befolkning (kontroll), og prøver å få frem opplysninger om i hvilken utstrekning de to gruppene har vært utsatt for den eksponeringen vi studerer (3–5). «Recall bias» oppstår blant annet ved at personer som har utviklet sykdom, er mer oppmerksom på mulige årsaker til dette enn andre, og derfor kan komme til å rapportere at de har vært utsatt for en bestemt eksponering oftere, selv om dette ikke er tilfellet (3–5, 14).

De største utfordringene med kohortstudier er at det kan være vanskelig å rekruttere og opprettholde deltagelsen over tid, noe som kan føre til seleksjonsskjevhet (4, 5). I MoBa-studien kan man se frafall av deltakere over tid. Frafallet er spesielt stort i årene etter fødsel (2) som kan skyldes at foreldre kan oppleve at tiden ikke strekker til etter at barnet er født, og dermed ikke prioriterer å svare på spørreskjemaene. Selv om deltakerne velger å ikke svare på noen av spørreskjemaene, får de likevel tilsendt spørreskjema de påfølgende årene, noe som gjør at de kan fortsette å delta i studien på et senere tidspunkt (2). Etablering og drift av kohorter er også ofte kostbart, grunnet behovet for å samle inn store mengder data og materiale (4, 5).

Hva kan en slik biobank brukes til nå og i fremtiden?

Formålet med MoBa og delprosjektet MoBaTann er å få mer kunnskap om årsaker til sykdom og helserisiko. Bedre kunnskap gir muligheter til å bedre forebygging og behandling. For å kunne forebygge sykdom trenger vi økt kunnskap om årsakskjeden. Omtrent 100 ulike problemstillinger og delprosjekter er hittil knyttet til MoBa, og flere av disse har gitt kunnskap som gjør at man etter hvert kan gi anbefalinger, konkrete råd om forebygging og behandling av sykdomstilstander (21).

MoBa samler inn omfattende informasjon om mødrene gjennom graviditeten og barnas første leveår. Dette er også tidsperioden hvor melketennene dannes. Det arbeides nå for å utvikle flere hypoteser og designe studier for å kartlegge årsaksfaktorer for sykdom og funksjonssvikt basert på kost- og miljøpåvirkninger. Etter hvert som flere analysemetoder utvikles, vil det bli flere muligheter for å evaluere melketenner som biomarkører for eksponering (1). MoBaTann er nå i siste fase av innsamling og registrering av melketenner. I fremtiden vil disse melketennene kunne brukes i nye forskningsprosjekter både nasjonalt og internasjonalt. MoBaTann vil også være av stor interesse for blant annet arkeologi og antropologi.

Jod er et eksempel på stoffer man kan finne ved analyse av melketenner. MoBa har blant annet gjort funn via spørreskjema og

blodprøver som viser at halvparten av gravide kvinner i Norge får for lite jod (21, 22). Dette kan påvirke den nevrologiske utviklingen hos foster og små barn. Forskerne har vist at mild og moderat jodmangel i svangerskapet kan føre til både fysiske og kognitive utviklingsskader som kan påvirke fosteret og barnet helt opp i 8 års alder. Noen studier viser også at jodmangel over tid kan føre til en reduksjon i intelligens (IQ) på befolkningsnivå på 3 til 15 %.

Påvirkning av miljøgifter i svangerskapet kan føre til høyere risiko for infeksjoner de første tre leveårene og lavere respons på vaksiner hos barn (23). Miljøgiftene PCB, PFAS og dioksin finnes i små mengder i matvarer, og uheldige helseeffekter kan skyldes opphopning av stoffer som brytes ned langsomt. Disse stoffene kan overføres gjennom morkaken og morsmelk, og fostre og små barn kan være mer utsatt for virkningen av disse stoffene (23, 24). Dette er noen av sporstoffene som kan lagres i melketennene og påvises ved analyse (25).

Konklusjon

Frem til juni 2016 er det registrert totalt 28 912 melketenner i MoBaTann og innsamlingsperioden er ikke avsluttet.

Validering av målinger på melketennene (tanntype, grad av slitasje- og resorpsjonsgrad, karies, intern misfarging og emaljeforandringer) gjennomført i perioden 2010–2015 av ulike observatører, både intra- og inter-observatør variabilitet viser generelt god til veldig god korrelasjon. Den høye validiteten og reliabiliteten skyldes i en stor grad god protokoll og godt trente observatører, samt jevnlig kalibrering.

Resultater fra analyser av melketenner kan gi kunnskap om årsaker til sykdommer eller tilstander, noe som er en forutsetning for å kunne forebygge. Etter hvert som nye analysemetoder utvikles og internasjonalt forskningssamarbeid etableres, vil man kunne se hvilken verdifull kunnskap og informasjon MoBaTann og MoBa kan bidra med i fremtiden. MoBaTann biobank vil være en ressurs for de neste 100 år!

Takk

En stor takk til alle barna som har sendt inn melketennene til MoBaTann og til studentene som har vært med å registrere i MoBaTann database. Vi vil også takke Institutt for klinisk odontologi, Det medisinske fakultet ved Universitetet i Bergen, Norges forskningsråd og tannlege Einar Bergesens legat for finansiell støtte.

REFERANSER

1. Tvinneim HM, Lygre GB, Haug K, Schreuder P, Klock K. A biobank of primary teeth within the Norwegian Mother and Child Cohort study (MoBa): a resource for the future. *Paediatr Perinatal Epidemiol*. 2012; 26(3): 264–71.
2. Magnus P, Birke C, Vejrup K, Haugan A, Alsaker E, Daltveit AK, et al. Cohort Profile Update: The Norwegian Mother and Child Cohort study (MoBa). *International journal of epidemiology*. 2016; 45(2): 382–8.
3. Magnus P, Bakketeig L. *Epidemiologi*. 4. utg. Gyldendal; 2013. p. 20–90.
4. Rothman KJ, Lash, T, Greenland S. *Modern Epidemiology*. 3. utg. Lippincott Williams & Walkins; 2012. p. 200–690.
5. Rothman KJ. *Epidemiology: An introduction*. 1. utg. Oxford University Press. USA: 2012. p. 100–268.
6. Stoltenberg, C. Kohortstudie: Store norske leksikon; 2015 <https://snl.no/kohortstudie> (lest 04.01.18)
7. Vrijheid M, Casas M, Bergstrom A, Carmichael A, Cordier S, Eggesbo M, et al. European birth cohorts for environmental health research. *Environ Health Perspect*. 2012; 120(1): 29–37.
8. Kang D, Amarasiriwardena D, Goodman AH. Application of laser ablation-inductively coupled plasma-mass spectrometry (LA-ICP-MS) to investigate trace metal spatial distributions in human tooth enamel and dentine growth layers and pulp. *Anal Bioanal Chem*. 2004; 378(6): 1608–15.
9. Pocock SJ, Smith M, Baghurst P. Environmental lead and children's intelligence: a systematic review of the epidemiological evidence. *BMJ*. 1994; 309(6963): 1189–97.
10. Fergusson JE, Purchase NG. The analysis and levels of lead in human teeth: a review. *Environ Pollut*. 1987; 46(1): 11–44.
11. Bellotto VR, Miekley N. Improvements in calibration procedures for the quantitative determination of trace elements in carbonate material (mussel shells) by laser ablation ICP-MS. *J Anal Chem*. 2000; 367(7): 635–40.
12. Research D. Statistical Power Calculators: DSS Research; 2016 <https://www.dssresearch.com/knowledgecenter/toolkitcalculators/statisticalpower-calculators.aspx> (lest: 12.01.18).
13. Altman D. *Practical statistics for medical research*. 1. utg. USA: Chapman & Hall/CRC. 1991. p. 50–150.
14. Song JW, Chung KC. *Observational studies: cohort and case-control studies*. *Plastic Reconstruct Surg*. 2010; 126(6): 2234–42.
15. Borum MK AJ. Sequelae of trauma to primary maxillary incisors. Complications in the primary dentition. *Endod Dent Traumatol*. 1998: 31–44.
16. Fehrenbach M, Popowicz T, Fehrenbach MJ. *Illustrated dental embryology, histology and anatomy 4rd ed.* W B Saunders Co Ltd: 2015. p. 90–220.
17. Cardoso M. Association of crown discoloration and pulp status in traumatized primary teeth. *Dental traumatology : Endod Dent Traumatol*. 2010: 413–6.
18. Krogh-Paulsen W. *Tændernes morfologi*. 3. utg. Munksgaard. 1963. p. 10–304.
19. Statistisk sentralbyrå. Tannhelsetenesta. 2017. <https://www.ssb.no/helse/statistikker/tannhelse> (lest 12.11.17)
20. Laake P, Benestad HB, Olsen BR. *Research in Medical and Biological*. 1. utg. 2015: Kap. 4 p. 89–122.
21. Folkehelseinstituttet. Større delstudier og prosjekter som bruker MoBa-data. 2012. <https://fhi.no/studier/moba/tre-pa-topp/storre-studier-og-prosjekter/> (lest 04.03.18).
22. Folkehelseinstituttet. Faretruende lavt jodinntak hos gravide og unge kvinner: Folkehelseinstituttet; 2016. <https://www.fhi.no/nyheter/2016/jodmangel-i-norge/> (lest 04.03.18).
23. Granum B, Haug LS, Namork E, Stolevik SB, Thomsen C, Aaberge IS, et al. Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood. *J Immunotoxicol*. 2013; 10(4): 373–9.
24. Stolevik SB, Nygaard UC, Namork E, Haugen M, Meltzer HM, Alexander J, et al. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins from the maternal diet may be associated with immunosuppressive effects that persist into early childhood. *Curr Nutr Rep*. 2013; 51: 165–72.
25. Arora M, Austin C. Teeth as a biomarker of past chemical exposure. *PubMed*: https://journals.lww.com/co-pediatrics/Abstract/2013/04000/Teeth_as_a_biomarker_of_past_chemical_exposure.18.aspx (lest 12.01.18) *Current Opinion in Pediatrics*: April 2013 – Volume 25. Issue 2. p. 261–267. *Therapeutics and Toxicology*: Edited by Robert O. Wright.

ENGLISH SUMMARY

Jensen SS, Klock KS, Lygre GB.

MoBaTann – a biobank for the future. Status and validation of measurements of shed deciduous teeth.

Nor Tannlegeforen Tid. 2019; 129: 442–50

MoBaTann registers primary teeth at the Department of Clinical Dentistry at the University of Bergen. MoBaTann is one of the sub-projects in The Norwegian Mother and Child study (MoBa), which is one of the world's largest prospective population-based cohort studies with a sample size in excess of 114 000 pregnancies. Questionnaires were being collected during pregnancy as well as post-partum annual surveys. Moreover, biological material such as blood tests, urine samples, and children's primary teeth were also collected and analysed. The overall goal with the MoBa-study is to determine specific etiological hypotheses by investigating the correlation between exposure and disease, with the aim of prevention.

For each primary tooth, three different observers registered different characteristics. Through the application of Cohen's Kappa coefficient (κ) method for inter-rater agreement measurement, the correlation between reliability and validity was measured.

As of June 2016, 28 912 primary teeth have been registered. Intra- and inter-observer variability, shows generally good to very good correlation.

Results from analyses of primary teeth can provide knowledge about causes of diseases or conditions, an important contribution to prevention now and in the future. MoBaTann Biobank is a valuable resource for the next 100 years!