

O OORSPRONKELIJKE BIJDRAGEN

(Uit het Nederlandsch Instituut voor erfelijkheidsonderzoek bij den mensch en voor rassenbiologie, afdeling medisch statistisch erfelijkheids-onderzoek; directeur Dr. J. Sanders).

DE ERFELIJKHEID VAN HAZELIP EN GESPLETEN VERHEMELTE

DOOR

DR. J. SANDERS

616.056. 7 : 616.317 007.254

(*Vervolg uit Mei-nummer.*)

HOOFDSTUK 8.

ANDERE AANGEBOREN AFWIJKINGEN BIJ PROBANDI OF DE FAMILIELEDEN.

Het heeft alle onderzoekers getroffen, dat de personen met hazelip en/of gespleten verhemelte nog vaak andere aangeboren afwijkingen hebben, en ook dat er in de familie zooveel andere afwijkingen voorkomen. Deze kunnen zoowel lichamelijk als geestelijk zijn. Syndactilie, polydactilie, spina bifida, herniae, insania, idiotie, enz., komen onder de probandi en de familieleden nogal veel voor. En men krijgt wel de indruk, dat ze onder hen meer voorkomen dan onder de gemiddelde

bevolking. Het is en blijft altijd een indruk, omdat er geen cijfers bekend zijn van het voorkomen er van in de bevolking. *Birkenfeld* heeft speciaal hieraan aandacht geschonken, maar ook de andere schrijvers is het steeds opgevallen.

Ook onze aandacht heeft het getrokken, dat er zoovele aangeboren afwijkingen bij de probandi en hun familieleden voorkwamen. Aan het eind van dit hoofdstuk zijn die afwijkingen in een lijst samengevat. En de respectabele grootte dezer lijst zal bij een ieder den indruk wekken van de groote frequentie van afwijkingen.

Een andere vraag is, hoe het komt, dat er zoovele andere aangeboren afwijkingen onder de probandi en hunne familieleden voorkomen. Wijst dit op een algemeene, gemeenschappelijke erf-factor voor alle aangeboren afwijkingen tezamen? Het is mogelijk, maar niet nader te bewijzen. *

Haymann heeft in zijn publicatie: „Amniogene und erbliche Hasenscharten” onderscheid gemaakt tusschen twee oorzaken voor het ontstaan van hazelip, te weten de erfelijke en die tengevolge van amnionstrengen. *Birkenfeld* is het daar niet geheel mee eens. „Want”, zegt *B.*, „het amnion is een foetaal vormsel, dat uit dezelfde vrucht als het foetus ontstaat. Dus kan men aannemen, dat in de erf-massa van de aanleg van het amnion dezelfde erf-factoren zitten als voor de aanleg van het foetus. Daarom neem ik (*B.*) aan, dat amniogene misvormingen onafhankelijk van de hazelip en/of gespleten verhemelte overgeërfd worden”.

Uit deze lijst van andere afwijkingen, samengesteld uit mijn materiaal, blijkt, dat zowel de probandi als vele familieleden geestelijke en lichamelijke afwijkingen hebben. Daarin nemen zwakzinnigheid, krankzinnigheid en afwijkingen aan handen en voeten een voorname plaats in. *Barge* heeft onlangs een geval uitvoerig beschreven van een pasgeborene, die naast dubbeltzijdige hazelip en gespleten week verhemelte nog bezat: dorsaal-convexe verkromming van de romp, sterke anteflexie van het hoofd, gebrekkige ontwikkeling van de onderkaak, verbreding van het gezicht, aanzienlijke verkorting van de ledematen,

maximale ulnaire abductie van beide handen; aan beide handen elk 8 vingers, beiderzijds klompvoet, 8 teenen links en 7 teenen rechts. Ook in ons eigen materiaal komen gevallen voor van pasgeborenen met hazelip en/of gespleten verhemelte, waarbij nog veel meer afwijkingen, zooals No. 175. De tweeling, zijnde oud-ooms van 374, zouden volgens mededeeling van een broer van deze tweeling ook zeer misvormde wezens geweest zijn. In de Rijkskweekschool voor vroedvrouwen te Rotterdam is in 1931 een kind geboren met gespleten neus en bovenlip, vuistgrootte encephalocoele boven linker oog, linkerarm afwezig, linker thoraxhelft slecht ontwikkeld, opening van den buik, waardoor hart en ingewanden naar buiten komen, en klompvoeten. Zoo zijn er meerdere gevallen in de litteratuur bekend, waarbij de hazelip en/of gespleten verhemelte een onderdeel vormen van de vele aanwezige aangeboren afwijkingen.

TABEL 10.

ANDERE AFWIJINGEN AAN DE PROBANDI ZELF.

No.

- | | |
|-----|---|
| 1 | Aan rechterhand verbinding tusschen pink en 4e vinger. Aan de pinkzijde van den rechterhand een kersgroot, blauwrood gezwelletje. Aan de linkerhand nog een aanduiding van een 6e vinger, en aan beide voeten 6 teenen. |
| 16 | Zwakzinnig. |
| 42 | Achterlijk en heeft Little'sche ziekte gehad. |
| 45 | Links 6 teenen en is achterlijk. |
| 77 | Links klompvoet, rechts platvoet en groote huidplooi in de nek. |
| 135 | Aan rechterhand 6 vingers, en links op dezelfde plaats een vleeschballetje. Idioot. Had maar één klein oog; het andere zat nog dicht. |
| 138 | Open foramen ovale. |
| 155 | Groot angioma op de rug. |
| 162 | Achterlijk. |

- 175 | Encephalocèle boven linkeroog. Neus gespleten. Linkerarm ontbreekt; linker thoraxhelft slecht ontwikkeld. Open buik, waardoor hart en ingewanden naar buiten komen. Klompvoeten.
- 204 | Achterlijk.
- 215 | Aangeboren klepgebrek.
- 240 | Aardappelgroote navelstrengbreuk.
- 265 | Navelbreuk.
- 320 | Blind geboren.
- 366 | Eén neusgat, rudimentaire geslachtsorganen en idiotoot.
- 367 | Twee teenen aan beide voeten incompleet vergroeid.

TABEL 11.

ANDERE AFWIJKINGEN BIJ BLOEDVERWANTEN VAN DE
PROBANDI.

A. *Geestelijke afwijkingen.*

- 1 | Broer epilepsie. Moederszustersdochter epilepsie. Moedersmoederszuster geestelijk abnormaal en van deze zuster zijn 2 kinderen abnormaal.
- 8 | Vadersmoederszuster achterlijk.
- 18 | Moedersbroer achterlijk. Moederszuster epilepsie.
- 20 | Moederszusterskind toevallen.
- 28 | Vaderszusterszoon doofstom geboren.
- 37 | Vadersmoedersvaderszoon krankzinnig.
- 40 | Moedersmoederszuster krankzinnig.
- 41 | Vadersbroer doofstom.
- 48 | Vadersvader zeer nerveus; vadersbroer zwakzinnig.
- 52 | Moedersbroer krankzinnig.
- 55 | Moedersmoedersvaderszuster had 2 kinderen, die achterlijk waren. De eene is in krankzinnigengesticht geweest, en de andere leed aan epilepsie.
- 57 | Moedersvaderszuster krankzinnig.
- 58 | Vadersbroer krankzinnig.
- 59 | Vadersbroer epilepsie.

- 62 Vadersmoeder krankzinnig.
- 71 Moederszustersdochter achterlijk.
- 72 3 broers van de moeder krankzinnig. Van vadersbroers-
kinderen verschillende krankzinnig.
- 76 Moederszuster epilepsie.
- 79 Vadersvader overleden aan zelfmoord. Moedersmoeders-
zustersdochter idioot.
- 83 Broerszoon epilepsie.
- 92 Vadersbroer epilepsie. Vadersbroerskind achterlijk.
- 94 Vader heeft aan eigen kind de hals afgesneden en daarna
zelfmoord gepleegd.
- 106 Moedersmoederszuster krankzinnig. Moedersmoeders-
moederszuster krankzinnig. Moedersmoedersmoeders-
broersdochter krankzinnig.
- 126 Vadersmoederszuster krankzinnig.
- 132 Moedersbroer achterlijk. Moedersmoedersbroerdochter
krankzinnig.
- 133 Moedersvadersbroersdochter krankzinnig.
- 135 Moedersmoedersbroer is achterlijk en verlamd aan
één kant. Vadersmoederszuster heeft 4 idiote kinde-
ren.
- 137 Vadersmoederszusterszoon achterlijk.
- 139 Moedersvaderszusterszoon idioot.
- 144 Vaderszusterszoon achterlijk.
- 149 Broer achterlijk.
- 154 Moedersmoederszuster achterlijk.
- 156 Vaderszuster idioot.
- 165 Moedersmoedersbroerszuster idioot.
- 177 Moedersmoedersbroer krankzinnig.
- 178 Zuster krankzinnig.
- 180 Moedersmoederszustersdochter krankzinnig. Broerszoon
blind geboren.
- 207 Moedersbroer achterlijk. Moedersvader krankzinnig.
- 210 Moederszusterszoon idioot.
- 227 Moedersbroer idioot.
- 226 Broer mongoloïed.

- 232 Moedersvaderszuster krankzinnig.
- 240 Zuster achterlijk.
- 246 Moedersvadersbroer epilepsie. Vadersmoedersvadersbroerszoon achterlijk.
- 249 Moederszuster achterlijk.
- 250 Moederszustersdochter achterlijk.
- 251 Zuster epilepsie.
- 253 Moederszusterskind mongoloïed. Vadersmoederszuster mongoloïed.
- 255 2 broers achterlijk.
- 257 Moederszuster hoogmoedswaanzin; andere zuster is abnormaal.
- 258 Moeder epilepsie. Moedersmoedersoom krankzinnig. Vadersmoedersmoeder krankzinnig.
- 261 Moedermoedersvader en moedersvadersvader epilepsie. Vadersbroer zwakzinnig.
- 262 Vadersmoeder is krankzinnig.
- 264 Vaderszuster overleden aan epilepsie.
- 265 Vadersvadersbroer krankzinnig.
- 267 Zuster achterlijk. Moedersvaderszustersdochter achterlijk. Vaderszusterszoon achterlijk.
- 276 Moedersmoederszusterszoon idioot. Vaderszuster krankzinnig.
- 291 Vadersmoedersbroer heeft 3 achterlijke kinderen.
- 305 Moedersvadersbroer achterlijk. Moedersbroer zwakzinnig.
- 306 Moederszuster krankzinnig.
- 308 Moedersbroer achterlijk.
- 316 Broer achterlijk. Andere broer dom. Vaderszustersdochter mongoloïed.
- 318 Vaderszusterszoon achterlijk.
- 319 Moedersbroer heeft achterlijke zoon en dochter.
- 327 Moederszustersdochter idioot.
- 334 Vadersbroersdochter blind geboren, en vadersbroerszoon achterlijk.
- 339 Vadersvader en vadersbroer krankzinnig.

- 343 Vadersmoedersbroer krankzinnig. Vadersmoedersmoeder krankzinnig.
 347 Vadersbroer achterlijk.
 362 Zuster achterlijk. Vadersmoedersvader en vadersnicht krankzinnig.
 364 Zuster achterlijk.
 369 Vaderszuster krankzinnig.
 378 Moedersmoederszuster krankzinnig.
 382 Moederszustersdochter en moederszusterszoon epilepsie.
 391 Moedersvader epilepticus.
 392 Vadersbroerskind achterlijk.

B. *Lichamelijke afwijkingen.*

- 4 Zuster (†) met open buik geboren.
 10 2 broers met horrelvoet.
 11 Moedersbroerskind heeft een rudimentaire rechterarm, die in een stompje eindigt.
 20 Moedersbroerskind open foramen ovale. Moederszusters kind heeft links 2 vingers en 2 teenen aan elkaar gegroeid.
 23 Zusterszoon (†) 2 aan elkaar gegroeide teenen.
 24 Moederszuster heeft aan elkaar gegroeide rechter vingers.
 30 Vader heeft de 2e en 3e rechter teenen gedeeltelijk aan elkaar gegroeid, 14 van de 15 broers en zusters hebben dit ook (een meisje niet).
 32 Vadersbroer heeft aan één der voeten 6 teenen.
 38 Broer blind geboren met horrelvoeten. Nog 2 (†) boers horrelvoeten.
 46 Moedersbroersdochter heeft 2 duimen aan één hand.
 52 Vaderszuster (†) misvormd hoofd. Vadersbroer had huidpoliep bij het oog.
 62 Moedersbroerskind heeft 12 vingers en 12 teenen.
 67 Zuster torticollis.
 79 Vader heeft 2 jong gestorven broertjes, die beiden een lichamenlijk gebrek hadden.

- 81 Moedersbroersdochter (†) spina bifida.
- 82 Moederszusterszoon en moederszustersdochter hebben aangeboren rechter halsfistel (overblijfsel van de kieuwspleet). Moedersbroerszoon dito.
- 83 Zuster (†) hydrocephalus en spina bifida.
- 89 Zuster heeft beiderzijds coloboma iridis.
- 102 Moeder en zuster hebben 2 gedeeltelijk aan elkaar gegroeide teenen.
- 118 Broer aangeboren zakvormige verwijding van de endeldarm.
- 132 Zuster heeft vliesje tusschen 2 vingers.
- 133 Vaderszusterskind anencephalus.
- 135 Moedersmoedersbroer verlamd aan één kant.
- 136 Moederszuster aangeboren heupluxatie.
- 149 Broer dubbelzijdige horrelvoet, ruggezwel en verlamde beenen. Andere broer torticollis, nog een andere broer phimosis.
- 152 2 broers of zusters dubbelzijdige aangeboren heupluxatie.
- 156 Vaderszusterszoon heeft 6 vingers aan beide handen.
- 162 2 broers hebben aan de rechervoet gedeeltelijk samengegroeide middelste teenen.
- 174 Vader 2 horrelvoeten, vaders broer horrelvoet.
- 175 Zuster 6 teenen aan rechter voet.
- 180 Broerszoon horrelvoet.
- 189 Vadersbroersdochter geen vingers aan rechterhand.
- 211 Vadersbroer horrelvoet.
- 224 Tweelingzuster heeft aangeboren athetose.
- 228 Vadersbroerszoon (†) horrelvoet en open schedel naast dubbelzijdige hazelip.
- 239 Vadersmoedersvaderszusterszoon éézijdig lam geboren.
- 245 Vadersbroerszoon horrelvoet.
- 247 Moederszusterskind had misvormde schedel, ander moederszusterskind had hydrocephalus.
- 250 Moedersbroerszoon horrelvoeten.
- 259 Vaderszustersdochter spina bifida.

- 261 Vadersmoeder en vadersbroer 2 teenen gedeeltelijk met elkaar vergroeid.
- 262 Vadersvaderszusterszoon aan één hand slechts 2 nagels en 1 duim; mist de hielen van de voeten en heeft aan elkaar gegroeide teenen. Vadersmoedersbroersdochter heeft verlamde beenen, evenals een vadersvadersbroersdochter.
- 269 Zuster atresia urethrae.
- 276 Vaderszusterskind heeft rechts aan elkaar gegroeide vingers.
- 277 Vadersvaderszusterszoon heeft 2 aan elkaar gegroeide teenen.
- 279 Broer heeft huidplooi in rechter buitenooghoek.
- 298 Moeder aan elke voet 6 teenen.
- 305 Moederszuster misvormd geboren.
- 314 Moedersbroer heeft 3 middelste vingers van beide handen aan elkaar vergroeid; een zoon van deze broer ook.
- 318 Vadersvaderszusterszoon 6 teenen aan een voet.
- 322 Vader en broer hebben 2 teenen aan elkaar vergroeid.
- 334 Broer spina bifida.
- 340 Zuster heeft, behalve de groote, alle teenen aan beide voeten gedeeltelijk vergroeid.
- 351 Moeder en moederszuster hebben een korte middenvinger.
- 352 Vaderszusterszoon heeft een handstompje.
- 361 Moedersnichtsdochter misvormd geboren.
- 367 Moedersvader aan linker hand 4 vingers.
- 376 Vaderszuster heeft aangeboren korter linker been.

HOOFDSTUK 9.

DE GEVALLEN AFKOMSTIG UIT DE GEMEENTE X.

Zooals reeds in het voorgaande is meegedeeld, was het ons opgevallen dat in de gemeente X, met ongeveer 4000 inwoners, zooveel gevallen van hazelip en/of gespleten verhemelte voorkwamen. Zooals reeds gezegd, bleek volgens informatie bij een geneesheer die 30 jaar aldaar de praktijk heeft uitgeoefend, dat deze ongeveer 100 verlossingen per jaar verrichtte en minstens 1 pasgeborene met hazelip per jaar zag. Dat is dus 1 hazelip op de 100 geboorten en geeft een frequentie van de erfactor in de bevolking van 1 op 5. Dat wil dus zeggen, dat van de 5 inwoners van de gemeente X er één de erfactor voor hazelip bezit; dus komt de erfactor daar 3 maal zoo veel voor dan in de doorsneebevolking van Nederland, als ik mag aannemen dat de opgaven, mij uit verschillende verloskundige klinieken in Nederland verschaft (zie blz. 255), een beeld geven van de doorsneebevolking van Nederland. Het spreekt vanzelf dat de inwoners van de gemeente X in de loop der jaren verhuisd zijn naar andere omliggende gemeenten, zoo ook naar Rotterdam. Onder hen bevonden zich ook dragers en draagsters van de erfactor voor hazelip. Daardoor stammen verschillende gevallen van hazelip uit Rotterdam en naburige gemeenten af van inwoners van X. Ook deze gevallen zijn daarom in het verband opgenomen. Dit alles is de oorzaak geweest, dat hazelip en/of gespleten verhemelte in de gemeenten in de buurt van Rotterdam vaker voorkomt dan in het overige Nederland. We zouden hier van een haard kunnen spreken, met als brandpunt de gemeente X.

Ik heb van de verschillende gevallen die òf tot de gemeente X behooren òf wier voorouders uit X stammen, de kwartierstaten samengesteld. Uit deze kwartierstaten blijkt, dat in vele gevallen de ouders van den probandus langs verschillende wegen familie van elkaar zijn.

Om dit duidelijk te demonstreeren hebben we de kwartierstaten van enkele gevallen samengesteld. Zoo blijken:

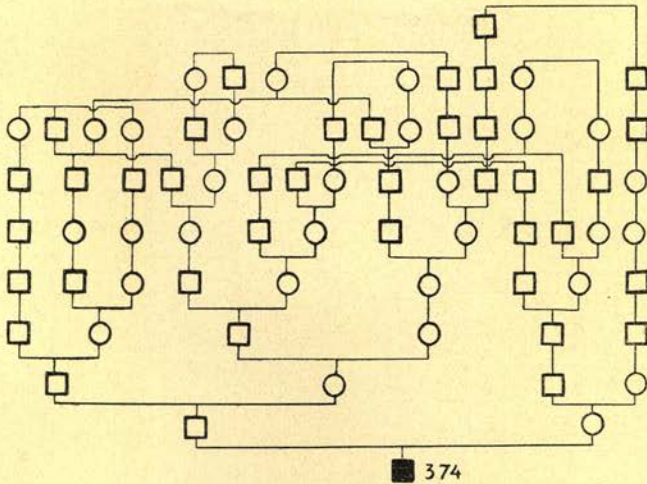


Fig. 36.

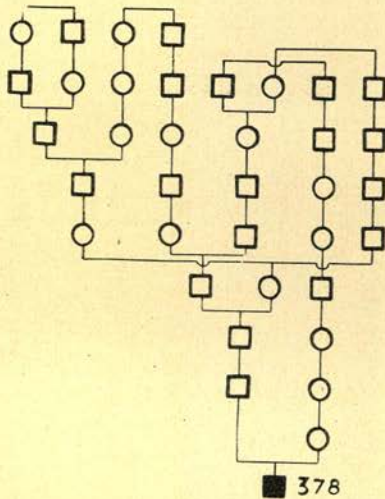


Fig. 37.

de ouders van No. 374
(zie fig. 36) langs 3 ver-
schillende wegen familie
van elkaar te zijn;

de ouders van No. 378
(zie fig. 37) langs 2 ver-
schillende wegen familie
van elkaar te zijn;

de ouders van No. 379
(zie fig. 38) langs 2 ver-
schillende wegen familie
van elkaar te zijn;

de ouders van No. 382
(zie fig. 39) langs 2 ver-
schillende wegen familie
van elkaar te zijn;

de ouders van No. 385
(zie fig. 40) langs 4 ver-

schillende wegen familie van elkaar te zijn;

de ouders van No. 386 (zie fig. 41) langs 6 verschillende
wegen familie van elkaar te zijn;

de ouders van No. 387 (zie fig. 42) langs 2 verschillende wegen familie van elkaar te zijn.

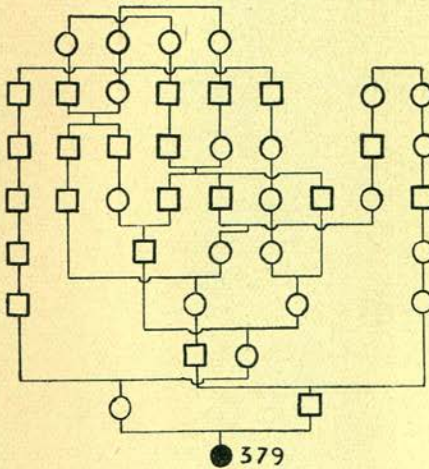


Fig. 38.

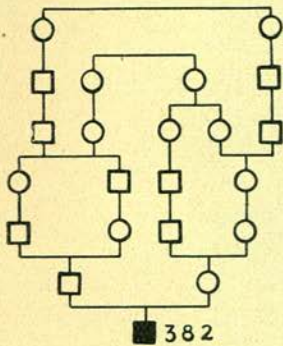


Fig. 39.

Bovendien blijken de voorouders van elk geval weer onderling langs verschillende wegen bloedverwant te zijn.

In geval 383 (zie fig. 42) konden we de voorouders van de moeder van den probandus niet verder nagaan, daar deze moeder uit het buitenland stamt. Doch de voorouders van den vader vertoonden ook verschillende verbindings-takken onderling. We heb-

ben daarna het verband van alle gevallen uit de gemeente X, benevens van die welke verwant zijn met die uit X in één teekening samengevoegd (zie fig. 44). In het geheel konden we 37 gevallen in dit familieverband opnemen. Zooals reeds in het voorgaande is gezegd, zouden zeer zeker ook de verwantschap van andere gevallen met deze uit de gemeente X zijn aan te toonen, als de daartoe benodigde doop- en trouwregisters aanwezig waren geweest.

De bedoeling van dit uitgebreide onderzoek uit de gemeente X is om aan te toonen, dat zeer vele keeren toch meerdere gevallen in de familie zijn aan te toonen, zonder dat dit aan de ouders der patienten bekend is.

Verder blijkt, dat de ouders vaak langs verschillende wegen van eenzelfde voorouderpaar afstammen, dus beiden de erf-factor van dit paar geërfd kunnen hebben.

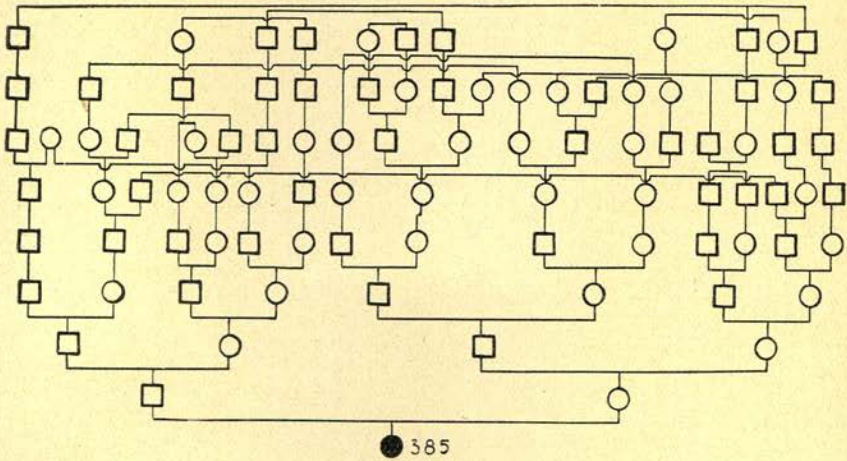


Fig. 40.

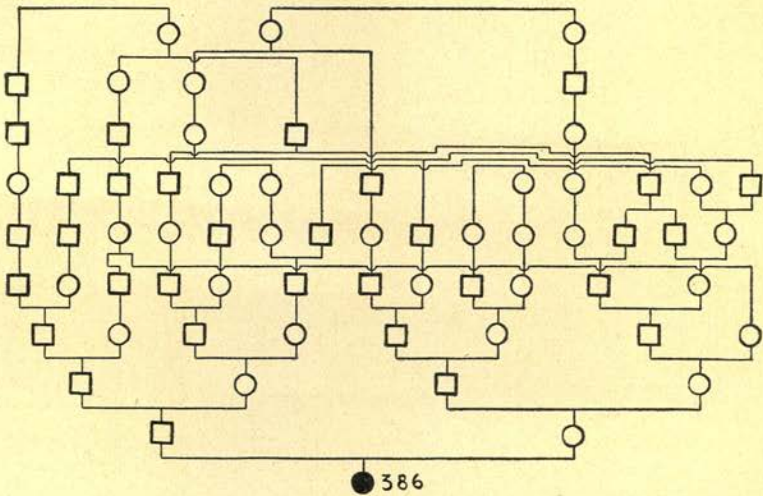


Fig. 41.

Het onderzoek heeft nog bijgedragen tot steun van een volkspraatje in het dorpje X. Op de fig. 44 is een der patienten met hazelip aangeduid met een x. De afstammingslijn van deze is gestreept. Dit beteekent het volgende. De moeder van deze persoon was getrouwd. Voorzover kon worden nagegaan

kwam in het geslacht van den vader geen hazelip voor, in dat van de moeder wel. Aangezien zooals we in het volgende hoofdstuk nader zullen bespreken, hazelip op polymere recessieve erfactoren berust, moet de vader ook deze hebben bezeten. Nu is het natuurlijk heel goed mogelijk, dat de vader van deze patient de erfactor bezit, zonder dat het mogelijk is familieverband met andere gevallen vast te stellen. In het dorp echter gaat het praatje, dat deze moeder 3 kinderen

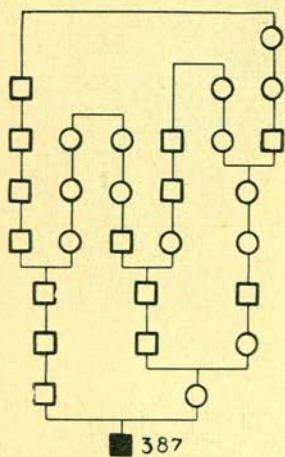


Fig. 42.

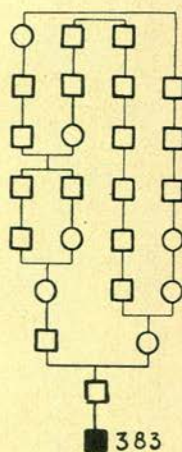
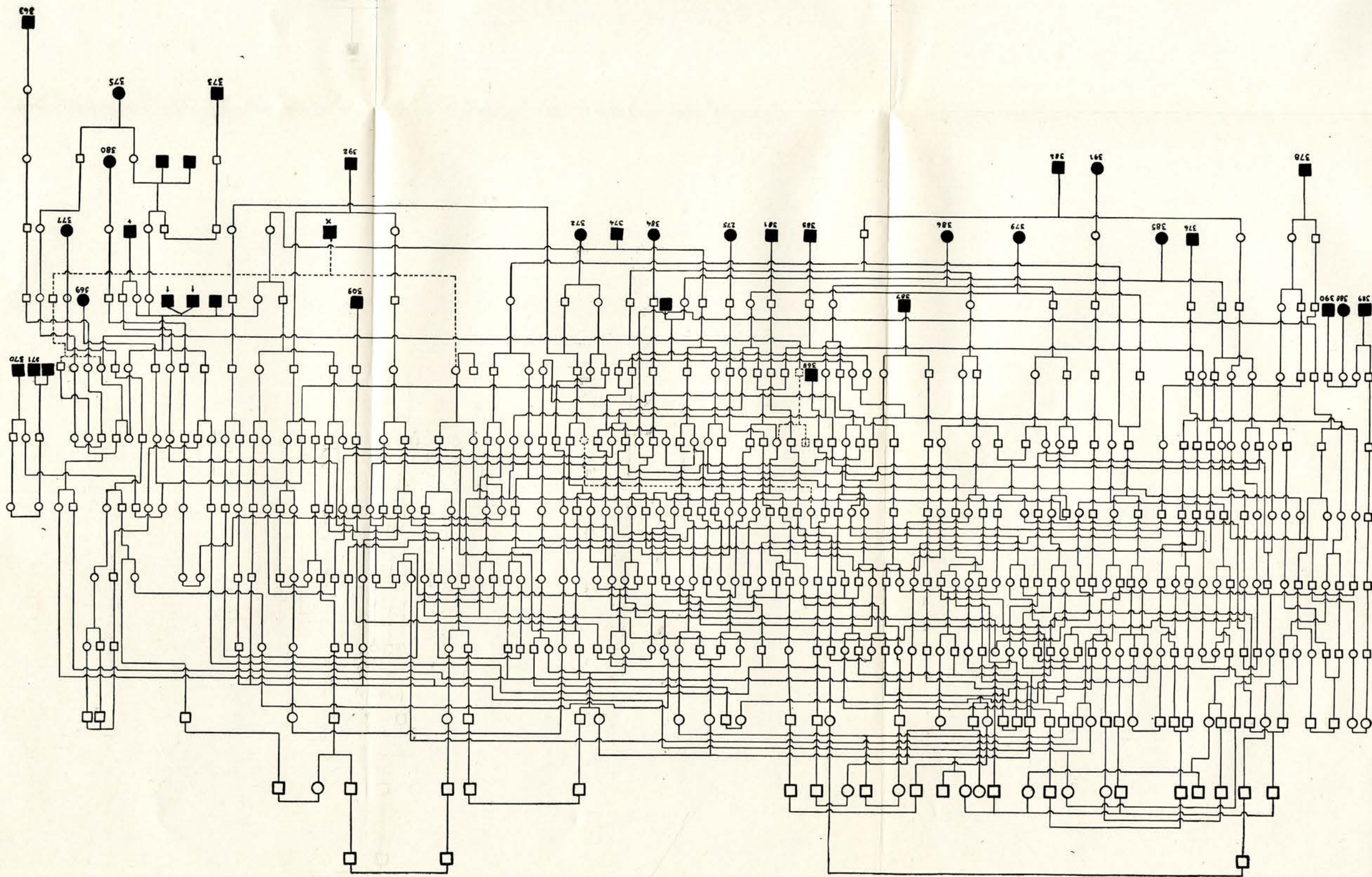


Fig. 43.

heeft, waarvan de ongetrouwde buurman, bij wien zij elken morgen de kamer in orde kwam maken, de vader is. Deze buurman staat in familieverband met de groote groep gevallen van hazelip in de gemeente X. Doordat één van die 3 kinderen hazelip heeft, kan dit als een aanwijzing gelden, dat het volkspraatje in de gemeente X op waarheid berust. De ongehuwde buurman is zelf ook volgens algemeene bekendheid in de gemeente X, de zoon van een vader, welks naam hij niet draagt. Zijn moeder zou namelijk intieme relaties met een anderen man gehad hebben. In de teekening is dit alles met stippellijnen aangeduid.

Fig. 44



HOOFDSTUK 10.

DE ERFELIJKHEID VAN DE HAZELIP EN HET GESPLETEN
VERHEMELTE.

Nadat we de gevallen van ons materiaal nader beschouwd hebben, willen we in dit hoofdstuk de erfelijkheid er van uit genetisch oogpunt bespreken. Er bestaan verschillende mogelijkheden van overerving, welke we één voor één zullen nagaan.

1. De erfactor voor hazelip is unifaktoreel-dominant.
2. De erfactor voor hazelip is unifaktoreel-recessief.
3. De erfactor voor hazelip is gecompliceerd.

Gaan we deze drie mogelijkheden aan de hand van ons materiaal eens na.

1. *De erfactor is unifaktoreel en dominant.* Indien dit zoo is, dan moeten, als één der ouders hazelip heeft, minstens de helft der kinderen hazelip hebben, en kan geen kind hazelip hebben, als één der ouders die afwijking niet heeft. Dit laatste is niet in overeenstemming met de ervaring. In de gevallen 39, 142, 147, 153, 161, 182, 196, 275, 344, 349, 354, 370, 373, 374 en 387 heeft een der ouders wel, doch geen der kinderen de afwijking. En met uitzondering van 16 gevallen, waarin een der ouders en kind beiden hazelip hebben, zijn alle andere gevallen evenzoovele bewijzen, dat het kind wel en geen der ouders hazelip heeft. Er zijn in het geheele materiaal slechts 16 gevallen (220, 228 (2 ×), 229, 241, 246, 259, 270 (2 ×), 281, 313, 328, 340, 345, 347, 362), waarbij één der ouders en één of meer kinderen hazelip hebben. Deze 16 ouders hebben 21 kinderen met hazelip en in totaal 104 kinderen. Dan zijn er nog 15 ouders, hierboven genoemd, waarvan één hazelip heeft, terwijl de kinderen normaal zijn. In het geheel zijn er dus 31 ouders met hazelip, die gezamenlijk 142 kinderen hebben, waarvan 21 met hazelip. Als we aannemen, dat deze ouders met hazelip allen homozygoot zijn, dus de formule Rr hebben, dan zouden theoretisch van deze 142 kinderen 71 hazelip moeten hebben, van de veronderstelling uitgaande dat de afwijking op een dominante erfactor berust. De middelbare

afwijking bedraagt hierin $\sqrt{142 \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2}} = 5.96$. Driemaal de middelbare afwijking is 17.88. In werkelijkheid bedraagt de afwijking $71 - 21 = 50$. De verkregen uitkomsten uit ons materiaal kloppen dus niet met de theorie van een dominante erfactor. Trouwens bij dominantie kan geen kind de afwijking hebben, zonder dat één der ouders haar heeft. Het is mij dan ook onbegrijpelijk, waarom *Birkenfeld* en anderen in enkele gevallen spreken van dominante overerving, alleen omdat één der ouders en één of meer der kinderen de afwijking hebben. Dit zijn in geenen deele bewijzen voor dominantie, en kan bij recessieve overerving evengoed optreden.

2. De erfactor voor hazelip is unifaktoreel en recessief. In

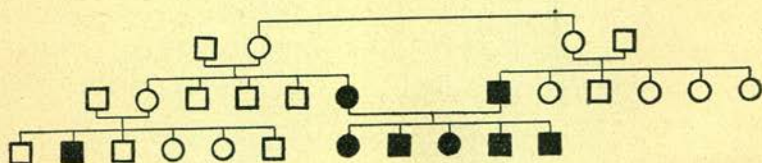


Fig. 45. Stamboom van Cunningham.

dit geval moeten beide ouders van één persoon met hazelip de erfactor bezitten. In vele gevallen, waarin het meerdere voorkomen van hazelip bij familieleden aan de kant van één of beide ouders door deze ontkend werd, is het mij na onderzoek toch gelukt vast te stellen, dat zoowel aan vaders- als aan moederszijde gevallen van hazelip voorkomen. Voor de gevallen Nos. 228, 235, 236, 258, 263, 273, 275, 307 (2 ×), 313, 319, 325, 343, 356, 359, 372, 373, 374 (2 ×), 375, 378, 379, 382, 389, 387, 389, en 392, hebben we dit gevonden. Indien beide ouders hazelip hebben, moeten alle kinderen die afwijking ook bezitten. In ons materiaal is daar geen voorbeeld van. In the *Journal of Heredity* van September 1924, Vol. XV, No. 9, blz. 370, is door *Bert. Cunningham* een stamboom gepubliceerd, waarin beide ouders hazelip hebben, en alle 5 kinderen eveneens.

Dit geval is zonder eenige toelichting gepubliceerd. Welke vorm van hazelip hier aanwezig was, kan dus niet meegedeeld worden (zie fig. 45).

Indien één der ouders hazelip heeft, bestaat de kans dat kinderen ook de afwijking zullen hebben, als de andere ouder de erfactor bij zich heeft.

De vraag is nu, of ons materiaal klopt met het aannemen van een unifactoreele recessieve erfactor. In dat geval zou $\frac{1}{4}$ deel der kinderen de afwijking moeten hebben, als de ouders beide de erfactoren bezitten. Nu vinden we, dat in de gezinnen, waar gevallen van hazelip voorkomen, in het geheel 2641 kinderen zijn geboren, waarvan 467 met hazelip. Hiervan zijn 142 kinderen, waaronder 21 met hazelip, geboren in gezinnen, waar één der ouders hazelip had. Van deze laatste groep, zouden 50% der kinderen de afwijking moeten hebben, van de overige 25%. Theoretisch mogen we dus van $2641 - 142 = 2499$ kinderen, 625 met hazelip verwachten, en van de andere groep van de 142 kinderen 71. Om nu na te gaan of de verkregen uitkomsten binnen de toevalsafwijking vallen, maken we de volgende berekening.

Theoretisch zouden van de 2499 kinderen $\frac{3}{4} \times 2499 = 1874.25$ normaal en $\frac{1}{4} \times 2499 = 624.75$ met de afwijking moeten zijn. In werkelijkheid hebben $467 - 21 = 446$ kinderen de afwijking. Dat is dus een verschil van $624.75 - 446 = 178.75$. Nu bedraagt de middelbare afwijking

$$\sigma = \sqrt{2499 \times \frac{3}{4} \times \frac{1}{4}} = 21.65$$

De toevalsafwijking zou dus hoogstens $\pm 3 \times 21.65 = \pm 64.95$ mogen bedragen. In werkelijkheid is het verschil, zooals we zagen, 178.25 of wel $8\frac{1}{2}$ maal de middelbare afwijking. De verkregen uitkomst volgt dus niet de regel van Mendel voor unifactoreele recessieve overerving.

Volgens dezelfde methode berekend, vinden we voor de 142 kinderen van ouders, van wie één hazelip heeft, een toevalsafwijking van ± 5.96 . In werkelijkheid is het verschil $71 - 21$

= 50. Dit is ongeveer $8 \times$ de toevalsafwijking. Ook hier wordt dus de regel van *Mendel* voor unifactoreele recessieve overerving niet gevolgd.

We moeten dus besluiten, dat de erfactor nòch unifactoreel dominant, nòch unifactoreel recessief is, en komen dus thans tot de 3e veronderstelling.

3. *De erfactor is gecompliceerd.* Hoe moeten we ons dan de erfelijkheid voorstellen? Daartoe beschouwen we de gevallen, waarbij één der ouders en één of meer kinderen hazelip hebben, iets nader. Op blz. 77 hebben we gevonden, dat de ernstige gevallen meer bij de mannen dan bij de vrouwen voorkwamen. Wanneer we dus met elkaar vergelijken de aard der afwijking bij ouders en kinderen, dan moeten om de phaentypische invloed van het geslacht uit te schakelen, die gevallen met elkaar vergeleken worden, waarbij ouder en kind van hetzelfde geslacht zijn. Beschouwen we dus eerst de gevallen 229, 246, 328 ($2 \times$), 340, waarbij vader en zoon de afwijking hebben. Dan zien we op een enkele uitzondering na, dat de afwijking van den zoon ernstiger is dan die van den vader. De uitzondering, No. 246, is niet zeer groot: de vader heeft o.a. dubbelzijdige hazelip, de zoon slechts rechtszijdig. Op dit geval komen we straks nog terug, daar deze schijnbare uitzondering verklaard kan worden. Beschouwen we thans de gevallen 228, 270, 281, en 313, dat zijn die, waarbij moeder en dochter een afwijking hebben, dan blijkt dat in 2 gevallen (228 en 313) de afwijking bij de dochter gelijk of ernstiger is dan bij de moeder, in de gevallen 270 en 281 is de afwijking bij de moeder ernstiger.

TABEL 12.

No.	Vader	Moeder	Zoon	Dochter
220	gespleten week verhemelte			linkszijdige hazelip en gespleten week verhemelte
228		linkszijdige hazelip	rechtszijdige hazelip	dubbelzijdige hazelip, linkszijdig gespleten hard verhemelte, gespleten week verhemelte
229	rechts litteeken in de lip		dubbelzijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte, gespleten week verhemelte	
241		linkszijdige hazelip	dubbelzijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte, gespleten week verhemelte	
246	dubbelzijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte, gespleten week verhemelte		rechtszijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte, gespleten week verhemelte	
259		linkszijdige hazelip	1. dubbelzijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte, gespleten week verhemelte 2. linkszijdige hazelip	
270		dubbelzijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte, gespleten week verhemelte		rechtszijdige hazelip

No.	Vader	Moeder	Zoon	Dochter
270		linkszijdige hazelip	dubbelzijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte, gespleten week verhemelte	
281		rechtszijdige hazelip		rechts litteeken in de lip
313		links litteeken in de lip		links litteeken in de lip en nog 2 kinderen met hazelip en gespleten verhemelte
328	dubbelzijdige hazelip		1. dubbelzijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte, gespleten week verhemelte 2. linkszijdige hazelip, linkszijdig gespleten hard verhemelte, gespleten week verhemelte	
340	links litteeken in de lip		linkszijdige hazelip, incomplete rechtszijdige hazelip	
345		linkszijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte, gespleten week verhemelte	dubbelzijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte, gespleten week verhemelte	
347	rechtszijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte, gespleten week verhemelte			linkszijdige hazelip
362		rechts litteeken in de lip	dubbelzijdige hazelip, linkszijdig gespleten hard verhemelte, gespleten week verhemelte	

We hebben dus in het geheel 6 gevallen, waarin de afwijking van het kind gelijk of ernstiger is dan die van de ouder. Aannemende een of andere vorm van recessieve overerving zouden we dit kunnen verklaren, door aan te nemen dat van de kant van de andere de afwijking versterkt wordt, dus door polymerie. Wanneer b.v. van de kant van de eene ouder een erf-factor voor rechtszijdige hazelip voorkomt, dan beteekent dit, dat de erf-factoren voor het normaal samengroeien van lip en kaak links aanwezig zijn, voor rechts niet. Wanneer nu van de kant van de andere ouder de erf-factor van linkszijdige hazelip wordt verkregen, dan wil dit zeggen, dat van deze zijde de erf-factor voor de normale vergroeiing rechts aanwezig is, voor links niet.

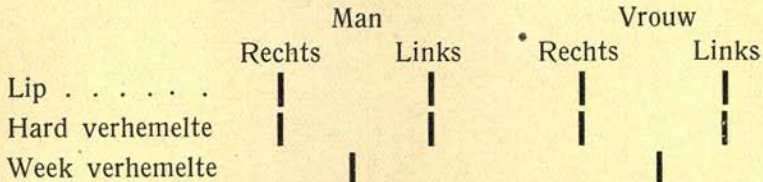


Fig. 46.

Stellen we ons deze erf-factor schematisch voor als in fig. 46, dan kunnen we voor de lip een erf-factor van rechts en een voor links aannemen, voor het harde verhemelte eveneens. Voor het weke verhemelte maar één, daar dit alleen in het midden samengroeit. Voor man en vrouw kunnen we deze erf-factoren afzonderlijk aannemen. Deze zijn niet gelijk, want we hebben een geslachtsverschil geconstateerd. We moeten verder aannemen, dat de erf-factoren van de lip invloed kunnen uitoefenen op die van het verhemelte en omgekeerd. Zijn die van de lip niet normaal aanwezig, dan kunnen die van het verhemelte niet altijd hun normale functie uitoefenen en omgekeerd. Gesteld nu dat de erf-factor bij de man voor het totstandkomen van een rechtszijdige normale lip afwezig is, dan zal dit voor het kind alleen gevolgen kunnen hebben, als in de erf-factoren bij de vrouw (in het schema ten getale van 5) ook de normale functie door een of andere afwezigheid is

gestoord. En als die stoornis bestaat in een afwezigheid van de normale erffactor voor de vergroeiing van de lip rechts, dan werken beide afwijkingen in gelijke richting en zullen we dus een ernstiger afwijking bij het kind kunnen verwachten. Omgekeerd kunnen die abnormale erffactoren vermoedelijk elkaar ook tegenwerken, en dan zullen er lichtere of geen afwijkingen bij het kind komen. Hierbij schijnt de invloed van het geslacht een rol te spelen. We zagen immers, dat de man vaker en door ernstiger vormen getroffen wordt dan de vrouw. Dat wil genetisch zeggen: De normale erffactoren uiteten zich bij de vrouw in sterker mate dan bij de man; ze bieden meer weerstand tegen hun abnormale allelomorphen.

Toetsen we deze theoretische beschouwingen nu aan de praktijk, en wel aan de verschillende gevallen van tabel No. 12.

In geval 220 is de stoornis bij de dochter ernstiger dan bij de vader. De dochter heeft behalve de afwijking van de vader (gespleten week verhemelte) nog een linkszijdige hazelip. In verband met bovenstaande beschouwingen, zouden we dus aannemen, dat de moeder haar de erffactor voor linkszijdige hazelip heeft gegeven.

In geval 228 heeft de moeder linkszijdige hazelip; de dochter heeft er nog bij rechtszijdige hazelip, linkszijdig gespleten hard verhemelte en gespleten week verhemelte. De erffactoren hiervoor moet zij dus van de vader geërfd hebben. Nu heeft een broer van de vader rechts een litteken op de lip, en diens zoon links- en rechtszijdige hazelip. Hierdoor is dus bewezen, dat aan vaderszijde de erffactor voor rechtszijdige hazelip aanwezig is. Een broer van 228 heeft rechtszijdige hazelip. Bij deze overweegt dus de erffactor, die hij van de vader geërfd heeft. Het schijnt dus, dat het geslacht hier van grooten invloed is.

In geval 229 heeft de vader slechts rechts een litteken in de lip, terwijl de zoon behalve rechtszijdige hazelip nog heeft linkszijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten verhemelte en gespleten week verhemelte. Van moederszijde schijnt hij dus de erffactoren voor linkszijdige afwijkingen geërfd te hebben;

doch daaromtrent zijn geen nadere gegevens bekend.

In geval 241 heeft de moeder linkszijdige hazelip, en de zoon behalve deze afwijking nog rechtszijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte en gespleten week verhemelte. Van vaderszijde moet hij dus de erfactor voor rechter afwijking geërfd hebben. Inderdaad is dat waarschijnlijk, daar een neef van vaders zijde rechtszijdige hazelip heeft.

In geval 246 heeft de vader dubbelzijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte en gespleten week verhemelte, en diens zoon rechtszijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte en gespleten week verhemelte. Van moederszijde moet hij dus een erfactor voor normale linker liphelft geërfd hebben. Dit is waarschijnlijk, want aan moederszijde komt een familielid voor, dat rechtszijdig gespleten hard verhemelte heeft, dus ook normale erfactoren voor links bezit.

In geval 259 heeft de moeder linkszijdige hazelip, de eene zoon eveneens, en de andere zoon bovendien nog rechtszijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte en gespleten week verhemelte. Van vaderszijde heeft de eene zoon dus geërfd de erfactoren voor de afwijkingen rechts. Inderdaad is dit mogelijk, daar een neef van vaderszijde dubbelzijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte en gespleten week verhemelte heeft.

In geval 270 heeft de moeder linkszijdige hazelip en de zoon bovendien rechtszijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte en gespleten week verhemelte. Welke erfactoren bij mogelijkere wijze van vaderszijde heeft gekregen is verder niet na te gaan. Een zuster van de moeder heeft dubbelzijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte en gespleten week verhemelte, haar dochter alleen rechtszijdige hazelip. Van vaderszijde zal deze laatste dus waarschijnlijk de erfactoren voor een normale linkerliphelft en normaal verhemelte gekregen hebben.

In geval 281 heeft de moeder rechtszijdige hazelip, en de dochter een litteeken rechts op de lip. Welke erfactor in deze van vaderszijde geërfd is, is niet nader te onderzoeken;

zeer waarschijnlijk niet die van rechtszijdige hazelip.

In geval 313 heeft de moeder links een litteeken op de lip. Een dochter heeft dezelfde afwijking. Dit geval is dus gelijksoortig aan het voorgaande. Deze dochter zal dus waarschijnlijk van vaderszijde niet de erfactor voor rechtszijdige hazelip geërfd hebben. Nog 2 kinderen, waarvan het geslacht onbekend is, hebben hazelip en gespleten verhemelte. Dit maakt waarschijnlijk, dat de vader minstens de erfactor voor gespleten verhemelte bezat.

In geval 328 heeft de vader dubbelzijdige hazelip, de eene zoon dubbelzijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte en gespleten week verhemelte, de andere zoon linkszijdige hazelip, linkszijdig gespleten hard verhemelte en gespleten week verhemelte. Het is niet verder na te gaan, welke erfactoren de moeder misschien had; maar waarschijnlijk heeft laatstgenoemde zoon van de moeder de erfactor voor een normale rechter liphelft en rechter verhemelte gekregen.

In geval 340 heeft de vader een litteeken op de linker liphelft, de zoon linkszijdige hazelip en rechtszijdige incomplete hazelip. Van de moeder heeft hij dus waarschijnlijk de erfactor voor rechtszijdige hazelip geërfd. Dit is niet verder waarschijnlijk te maken.

In geval 345 heeft de moeder linkszijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte en gespleten week verhemelte, de zoon dubbelzijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte en gespleten week verhemelte. Van vaderszijde is dus waarschijnlijk de erfactor voor rechtszijdige hazelip geërfd.

In geval 347 heeft de vader rechtszijdige hazelip, dubbelzijdig gespleten hard verhemelte en gespleten week verhemelte, de dochter slechts linkszijdige hazelip. Van moederszijde heeft zij dus waarschijnlijk de erfactor voor linkszijdige hazelip gekregen. Bovendien kunnen we hier den invloed van het geslacht aannemen, waardoor de afwijking bij de dochter wel minder ernstig is dan bij de vader.

In geval 362 heeft de moeder rechts een litteeken op de lip en de zoon dubbelzijdige hazelip, linkszijdig gespleten hard

verhemelte en gespleten week verhemelte. Van vaderszijde heeft hij dus waarschijnlijk de erf-factor van de afwijking links geërfd. Ook hier is dank zij den invloed van het geslacht de afwijking bij den zoon zooveel ernstiger dan bij de moeder.

Een andere vraag is, hoe we ons dien invloed van het geslacht moeten voorstellen. *Sirks* deelt op blz. 251 voor zijn handboek over de algemeene erfelijkheidsleer mee verschillende kruisingen, door *Wood* verricht tusschen schapenrassen, met de bedoeling de erfelijkheid der gehoordheid na te gaan. Uit deze proeven, later aangevuld door die van *Arkell* en *Davenport* kan worden afgeleid, dat de factor voor gehoordheid in het mannetje domineert, recessief is in het wijfje. Volgens *Sirks* kan hierbij zeer bezwaarlijk van een „sex-linked” factor worden gesproken. Beter is hiervoor de term „sex-limited” te gebruiken, door *Wood* hieraan gegeven. Sex-linked factoren, zegt *Sirks*, zijn steeds aan den factor, die voor het totstandkomen van het geslacht verantwoordelijk is gekoppeld (linked); sex-limited factoren worden in de uitoefening van hun werk door het geslacht van het individu, waarin ze aanwezig zijn, beïnvloed, soms gesteund, soms tegengewerkt.

Ik geloof, dat we ook bij hazelip en gespleten verhemelte van een „sex-limited” factor kunnen spreken.

Met bovenstaande hebben we natuurlijk niet alles verklaard, maar wel eenig licht geworpen op verschillende, schijnbare tegenstrijdigheden.

We veronderstellen daarom voor het normale samengroeien van de verschillende processen in het aangezichtsgedeelte bij het embryo 5 erf-factoren. Bij ontbreken van één der erf-factoren ontstaat een enkelvoudige afwijking, namelijk rechtszijdige hazelip, linkszijdige hazelip, rechtszijdig gespleten hard verhemelte, linkszijdig gespleten hard verhemelte, en gespleten week verhemelte. Mogelijk bestaat elk der 5 erf-factoren uit meerdere. Maar daaromtrent kan niets naders gezegd worden. Het zou mogelijk zijn door het aannemen van deze samengestelde erf-factoren het ontstaan van de mediane hazelip te verklaren. Deze erf-factoren zijn recessief, maar door den onder-

lingen invloed is de recessieiteit niet uit de cijfers van het materiaal te bewijzen. De erfactoren van de ouders kunnen elkaar versterken of verzwakken (zie hierboven bij sex-limited). De normale allelomorphen uiteten zich bij de vrouw sterker, hebben meer weerstand dan bij den man.

SLOTSOM.

We komen dus tot de volgende conclusies:

1. Op de 954 geboorten in Nederland is er gemiddeld één met hazelip.
2. Het aantal geboorten met hazelip is in de laatste 40 jaar toegenomen en zal voorloopig nog toenemen.
3. De erfactor voor hazelip komt bij één op de 16 personen in Nederland gemiddeld voor.
4. Het percentage jongens met hazelip bedraagt 63.8, het percentage meisjes 36.2. Dit is in overeenstemming met de resultaten van andere schrijvers.
5. Bij de mannen is $\frac{1}{3}$ deel der gevallen linkszijdig, ongeveer $\frac{1}{5}$ deel rechtszijdig, en bijna de helft dubbelzijdig.
6. Deze dubbelzijdigheid treedt echter meer bij het gespleten harde verhemelte, dan bij de hazelip op den voorgrond.
7. Bij de vrouwen treden dezelfde tendenzen op, als bij de mannen. Alleen linkszijdigheid komt bij de vrouwen meer voor (ongeveer $\frac{2}{5}$ deel van alle gevallen), dan bij de mannen.
8. De ernstige, gecompliceerde vormen komen meer bij den man dan bij de vrouw voor.
9. Daarvoor moet een essentiele reden bestaan, die voortkomt uit het verschil in geslacht.
10. De afwijking komt links ernstiger voor dan rechts.
11. De ongecompliceerde hazelip komt in 35.3% der gevallen voor, het ongecompliceerde gespleten verhemelte in 8.7%, en de gecompliceerde gevallen in 56%.
12. De cijfers van de andere auteurs verschillen met deze.

13. Deze verschillen zijn te verklaren, naast een biologische oorzaak, door het milieu.
14. De mechanische hypothese ter verklaring van de hazelip kan geen stand houden, doordat er verschillende gevallen voorkomen waarbij de spleet in lip en verhemelte onderbroken wordt.
15. Het erfelijkheidspercentage van ons materiaal bedraagt 44.5%.
16. Het maakt den indruk, dat personen met hazelip vaker dan een ander nog een of meer lichamelijke of geestelijke afwijking vertoont. Ook onder de familieleden der probandi lijken meer van dergelijke afwijkingen voor te komen, dan in de doorsneebevolking.
17. De erfelijkheid van hazelip berust op polymere recessieve erfactoren.
18. Voor het normale samengroeien van de verschillende processen in het gezicht van het embryo kunnen we 5 erfactoren veronderstellen.
19. Deze erfactoren oefenen invloed op elkaar uit.
20. De mogelijkheid bestaat, dat deze 5 erfactoren elk weer uit meerdere bestaan.
21. De normale erfactoren uiten zich bij de vrouw sterker dan bij den man.
22. De erfactoren van de andere kunnen elkaar versterken of tegenwerken, al naar gelang welke erfactoren door bepaalde invloeden storend werken.

Nog een enkel woord in het algemeen over erfelijkheids-onderzoek bij den mensch. Uit voorgaande studie blijkt, dat ook bij den mensch erfelijkheidsstudie mogelijk is, zij het dan ook op andere wijze dan bij plant en dier, waar we de kruising naar onzen willekeur kunnen regelen. Maar die deelen van het menschelijk lichaam die gemakkelijk voor oog en hand bereikbaar zijn, leenen zich bij uitstek voor erfelijkheidsonderzoek. Daartoe behoort in de eerste plaats het gebit. De tandarts verkeert daarom in een bevoorrechte positie, doordat hij in staat

is door meting en het nemen van afdrukken de overeenkomst tusschen de gebitten bij familieleden en bij tweelingen kan vaststellen. Daarom doe ik een beroep op alle tandartsen om eens hun aandacht te schenken aan deze tak der wetenschap. Een kleine oriëntatie op het gebied van de erfelijkheidsleer is dan wel gewenscht. Ik kan daartoe aanbevelen het boek van *Marianne van Herwerden* „Erfelijkheid bij den mensch en eugenetiek”. Wil men er iets meer van weten, dan leze men „Handboek der algemeene erfelijkheidsleer” van Dr. *M. J. Sirks*. Een goed Duitsch boek is „Menschliche Erblchkeitslehre” van *Baur-Fischer-Lenz*, en prefereert men Engelsch, dan leze men „Heredity in man” van *R. Ruggles Gates*.

Het Nederlandsch instituut voor erfelijkheidsonderzoek bij den mensch, afdeling medisch statisch erfelijkheidsonderzoek, is volgaarne bereid alle medewerking bij dergelijke onderzoekingen te verleen. Bovendien houdt het zich aanbevolen voor mededeelingen betreffende het voorkomen van erfelijke eigenschappen of afwijkingen, die de tandarts mocht tegenkomen. Ik kan daarbij ten zeerste aanbevelen overeenkomsten en verschillen na te gaan tusschen de gebitten bij één- en tweeeiige tweelingen.

Alleen door samenwerking kunnen we geraken tot een beter inzicht omtrent de erfelijkheid bij den mensch.

Dr. J. SANDERS.

Haag, Van Alkemadeaan 350.

LITERATUUR.

- Barbaro. Division palatine. Bulletin Soc. nat. Chir. Paris; 56, p. 1186—1195.
- Barge, J. A. J. 1914. Hazelip en scheeve gezichtsspleet volgens nieuwere onderzoekingen. Nederlandsch tijdschrift voor geneeskunde, deel II.
- Barge, J. A. J. 1930. Ueber einen Fall von extremer Hyperdactylie. Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte, 93 Band, 3 und 4 Heft.
- Birkenfeld, W. 1926. Ueber die Erbllichkeit der Lippenspalte und Gaumenspalte. Archiv für klinische Chirurgie, Band 141, Heft 4.
- Birkenfeld, W. 1926. Ueber die Erbllichkeit der Lippenspalte und Gaumenspalte. Archiv für klinische Chirurgie, Band 141, Heft 4.
- Birkenfeld, W. 1927. Vererbungs-pathologische Untersuchung an Zwillingen mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Bruns' Beiträge zur klinischen Chirurgie, Band 141, Heft 2.
- Brophy, T. 1924. Cleft Lip and Palate. London.
- Burdick, C. G. 1930. Harelip and cleft palate; an analysis of 184 cases. Annals of surgery, Vol. XCII, no. 1, p. 35—50 and 136—140.
- Chiodin, L. Die Hasenscharte. Revue méd. de. Rosario, 20; p. 70—84.
- Cunningham, B. 1924. Inheritance of Harelip. Journal of Heredity, no. 9, p. 370.
- Dieulafé, L. et Herpin, A. 1910. Malformations et anomalies de la bouche et des dents. Traité de stomatologie, editeur Gaillard et Nogue. Fascicule II.
- Dorrance, G. M. Congenital insufficiency of the palate. Arch. surg., 21, p. 185—248.
- Eicker, K. 1930. Die Hasenscharte unter Berücksichtigung des Materials der chirurgischen Klinik aus den Jahren 1918—1930, Marburg.
- Frey, L. et Ruppe, Ch. 1931. Pathologie de la bouche et des dents.
- Haymann. 1903. Amninogene und erbliche Hasenscharten. Leipzig.
- Klestadt, W. 1930. Beitrag zur Kenntnis der submukösen Gaumenspalten. Zeitschrift für Laryngologie, Phinologie, Otologie und ihre Grenzgebiete. Band 19, Heft 4, p. 279—287.
- Leven. 1928. Familiäres Auftreten von Hasenscharte und Gaumenspalte. Archiv für Rassen- und Gesellschaftsbiologie, 20 Band p. 71.

- Levi, D. 1933. An advance in the surgery of cleft palate. *The Lancet* of 11 March.
- Loffing, W. 1930. Die Hasenscharten und Gaumenspalten der chirurgischen Universitätsklinik zu Göttingen aus den Jahren 1921—1929. Göttingen.
- Milles, B. L. 1928. The Inheritance of human skeletal Anomalies. *Journal of heredity*, no. 1, p. 28.
- Neulen, A. 1929. Die Begriffsbestimmung der Gaumenspalten. Würzburg.
- Rosenthal, W. Pathologie und Therapie der Gaumendefekte. *Fortschritte der Zahnheilkunde*, 6; p. 953—972.
- Ruggles Gates, R. 1929. *Heredity in Man*.
- Schattenburg, W. 1929. Die formale und kausale Genese der Hasenscharte und ihre chirurgische Behandlung; Leipzig.
- Schröder, C. H. 1931. Die Vererbung der Hasenscharte und Gaumenspalte. *Archiv für Rassen- und Gesellschaftsbiologie*, Band 25, Heft 4.
- Sirks, M. J. 1933. *Handboek der algemeene erfelijkheidslcer*, 's-Gravenhage.
- Veau, V. 1931. *Division palatine*. Paris.
-