

SPLETEN VAN LIP, KAAK EN VERHEMELTE (II)  
ONTSTAAN, INDELING EN OORZAAK

W. H. VAN DER WEL<sup>1)</sup>

In het vorige artikel van deze reeks is de normale embryonale ontwikkeling van het aangezicht behandeld en zijn enkele mechanismen beschreven, waarop deze ontwikkeling berust.

Als remmingen in de ontwikkeling van het gelaat optreden, kunnen sterk gevarieerde afwijkingen ontstaan. De graad en de ernst hiervan zijn afhankelijk van de fase van de ontwikkeling, waarin de remming optreedt, en van de sterkte van deze remming.

In het hierna volgende wordt eerst de *formele genese* besproken, die inlichtingen verschaft over de gevolgen van de remmingen voor het embryo en de neonatus in zijn verschijningsvorm. Daarna wordt de aandacht gericht op de *causale genese*, d.w.z. de factoren die de genoemde remmingen veroorzaken. Naar aanleiding van recente onderzoekingen zullen enige stoffen worden besproken, die de remmende factoren tegenwerken. Tevens zal een indeling van lip-, kaak- en verhemeltespleten worden besproken, die in de praktijk goed bruikbaar is, en die aansluit bij de embryonale ontwikkeling van het aangezicht.

VAN LIMBORGH (1962) heeft de gecompliceerde ontwikkeling van het gelaat uiteengezet. In elke fase van ontwikkeling kan een stoornis optreden. Het aantal beschreven afwijkingen van het gelaat is dan ook zeer groot.

Ter wille van de overzichtelijkheid zullen hier alleen de lip-, kaak- en verhemeltespleten worden besproken. In navolging van de uiteenzetting van VAN LIMBORGH zullen eerst de oppervlakkige spleten in het middelste derde deel van het gelaat worden besproken en daarna de spleten in de diepere delen.

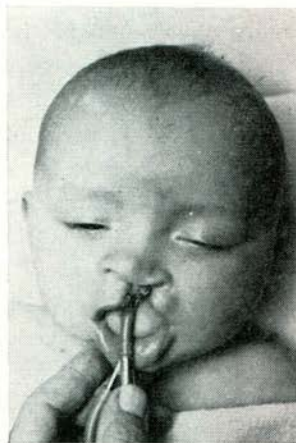
De eerstgenoemde afwijkingen treden op, indien de vergroeiing van de zich ontwikkelende processus nasalis medialis, de processus nasales laterales en de processus maxillares niet tot stand komt, doordat ze elkaar als gevolg van te geringe groei niet, of slechts ten dele, bereiken.

<sup>1)</sup> Plastisch-chirurg te Eindhoven.

Indien geen fusie optreedt van de processus nasalis medialis en de processus nasalis lateralis, ontstaat een totale spleet van de lip en het primaire palatum. In dit geval kan de processus maxillaris op zichzelf beschouwd normaal ontwikkeld zijn en op normale wijze contact gemaakt hebben met de processus nasalis lateralis; met de processus nasalis medialis kan hij echter geen contact maken, omdat zich tussen de beide processus nasales een hiaat bevindt. Dit is dus een complete of ook wel totale enkelzijdige hazelip. Deze spleet reikt van de mond tot in de neus en omvat de lip, de alveolaire boog en het voorste deel van het palatum tot aan het foramen incisivum (fig. 1).



A - zijaanzicht



B - vooraanzicht

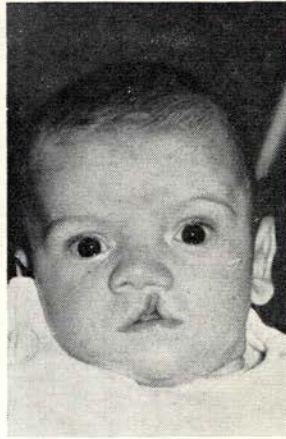
Fig. 1. Cheilo-gnathoschisis unilateralis totalis bij een geëntubeerde zuigeling.

Indien wèl een fusie van de beide processus nasales met elkaar optreedt en ook de processus maxillaris wel hiermee vergroeid is, maar de groeipotentie van het mesenchym in de processus maxillaris niet voldoende is om deze geheel tot aan de mondopening toe met de processus nasalis medialis te doen vergroeien, ontstaat een incomplete of partiële spleet van de lip. Deze spleet zet zich naar boven nooit voort tot in de neusbodem, doch kan zich naar achteren wèl voortzetten in de alveolaire boog, die dan een spleet toont, of tenminste een aanduiding hiervan (fig. 2).

De zojuist besproken spleten van de lip en het primaire palatum kunnen unilateraal zijn, maar ook bilateraal (fig. 3). Tevens is het mogelijk, dat aan de ene zijde een partiële spleet bestaat en aan de andere zijde een totale (fig. 4). Verder kan de spleet nog in diepte variëren: er kan zijn alleen



A -- zijaanzicht

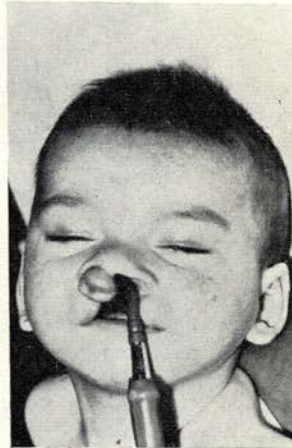


B – vooraanzicht

Fig. 2. Cheilo-gnathoschisis unilateralis partialis bij een zuigeling.



A – zijaanzicht



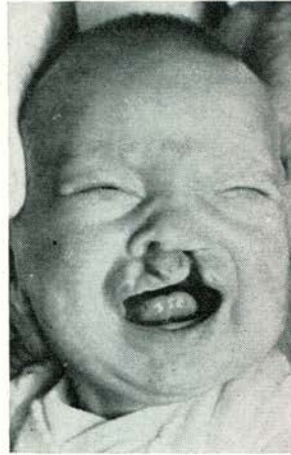
B – vooraanzicht

Fig. 3. Cheilo-gnathopalatoschisis bilateralis totalis bij een geïntubeerde zuigeling. Men lette op de sterke protrusie van de tussenkaak.

een spleet van de lip, of een spleet van de lip en het primaire palatum (waarvan dus de alveolaire boog een belangrijk onderdeel is). Dit is afhankelijk van de afstand, waarover de processus nasales en de processus maxillaris in voor-achterwaartse richting met elkaar vergroeien.



A - zijaanzicht



B - vooraanzicht

Fig. 4. Cheilo-gnathoschisis totalis sinistra en partialis dextra



Fig. 5



Fig. 6

Fig. 5. Cheiloschisis unilateralis partialis bij een geïntubeerde patiënt. De spleet bestaat hier voornamelijk uit opgetrokken lippenrood, terwijl tevens een geringe afplatting van de linker neusvleugel aanwezig is.

Fig. 6. Cheiloschisis bilateralis partialis bij een geïntubeerde zuigeling. Vanaf de spleet loopt een groeve tot in de neusbodem.



Fig. 7. Cheilo-gnathoschisis unilateralis totalis bij een geïntubeerde patiënt. Tevens is de linker neusvleugel sterk afgeplat.

Deze vormen worden resp. genoemd: cheiloschisis (fig. 5 en 6) en cheilo-gnathoschisis (fig. 7).

Behalve op bovengenoemde manier kunnen spleten van lip en primair palatum ook ontstaan, als gedurende de ontwikkeling de processus nasalis medialis en lateralis zich wel tegen elkaar hebben aangelegd, maar dit niet is gevolgd door een doorgroei van mesenchym. In de neusbodem blijft dan de z.g. epitheelbrug van HOCHSTETTER onveranderd bestaan en tijdens de verdere ontwikkeling laat dan deze epitheelverbinding weer los. Als een zeer geringe doorgroei van mesenchym door deze epitheelbrug plaats vindt, heeft dit tot gevolg, dat men bij de neonatus een totale spleet vindt, met daarin een bindweefselband, bedekt met epitheel: een zogenaamde band van SIMONART.

Naast de hierboven besproken laterale spleten, komen ook spleten of groeven in de mediane lijn voor; deze spleten zijn zeldzaam. Het verdient op grond van de embryonale ontwikkeling van het gelaat aanbeveling onderscheid te maken tussen een mediane groeve en een mediane spleet, die beide totaal of partieel kunnen zijn. Een mediane groeve is het gevolg van het persisteren van de bij het embryo aanwezige mediane groeve in een overigens normaal uitgegroeide processus nasalis medialis (fig. 8). Een mediane spleet daarentegen is het gevolg van een onvoldoende uitgroeiing van de processus nasalis medialis naar beneden, of van een mesenchymtekort in het meest caudale deel van deze processus. Bij de neonatus is dan het os intermaxillare rudimentair of geheel afwezig. Ook het middelste deel van de lip kan hierbij geheel of gedeeltelijk ontbreken (fig. 9).

Met betrekking tot de ontwikkeling van de diepe delen zij eraan herin-



A - zijaanzicht



B - vooraanzicht

Fig. 8. Persistierende mediane groeve bij een geval van hypertelorisme. Op de plaats van de neuspunt bevindt zich een groeve. In het lippenrood is een aanduiding van een mediane spleet te zien.

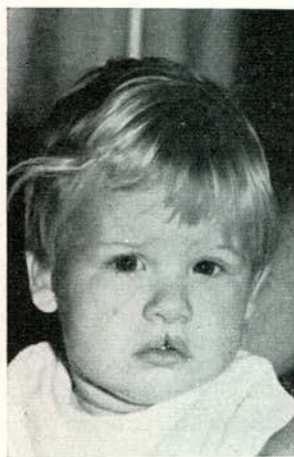


Fig. 9

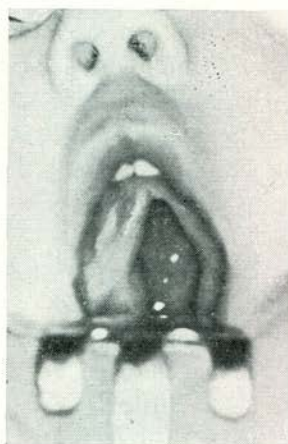


Fig. 10

Fig. 9. Partiële mediane spleet van de bovenlip. Overigens is het gelaat normaal ontwikkeld.

Fig. 10. Totale spleet van het secundaire palatum, enkelzijdig. De spleet begint bij het foramen incisivum en zet zich voort tot geheel achteraan. De spleet ligt in het palatum durum links van de mediaanlijn, in het palatum molle in de mediaanlijn.

nerd, dat deze eerst begint, wanneer de oppervlakkige delen geheel gevormd zijn. Ook de spleten in het secundaire palatum zullen dus op een later tijdstip van de ontwikkeling ontstaan dan de spleten van lip en primair palatum. Dit maakt begrijpelijk, dat zij geheel onafhankelijk van elkaar kunnen voorkomen. De verhemeltespleten ontstaan, doordat de processus palatini niet met elkaar vergroeien (fig. 10). Ze kunnen partieel en totaal zijn. Ook sub-muceuse spleten komen voor. Hieronder verstaat men palatumspleten, waarbij het defect zich bevindt in het sub-muceuse weefsel, de spieren en eventueel het bot, terwijl de orale mucosa niet onderbroken is.



A - zijaanzicht



B - vooraanzicht

Fig. 11. Cheilo-gnatho-palatoschisis unilateralis totalis. Er is een sterke afplatting van de linker neusvleugel. De tussenkaak is geroteerd. Het achterste deel van de spleet in het verhemelte ligt in de mediaanlijn.

Hoewel de spleten van de lip en het primaire palatum op een vroeger tijdstip van de ontwikkeling ontstaan dan de spleten van het secundaire palatum, komen toch in een groot aantal gevallen gecombineerde spleten van primair en secundair palatum voor (fig. 11 en 12).

Tal van auteurs hebben de lip- en verhemeltespleten reeds in verschillende types ingedeeld: DAVIS en RITCHIE (1922), VEAU (1938), FOGH-ANDERSEN (1942) en DORRANCE (1946), om slechts de meest bekende te noemen. KERNAHAN en STARK (1958) hebben een indeling gegeven, die gebaseerd is op de embryologie van het gelaat.



A - zijaanzicht.



B - gezien van voor-onder.

Fig. 12. Cheilo-gnatho-palatoschisis bilateralis totalis. Er bestaat een sterke protrusie van de tussenkaak. De verdikking in het neustussenschot, direct achter de tussenkaak, is het zg. pre-vomerine bone.

Laatstgenoemde indeling werd door ons in enigszins gewijzigde vorm overgenomen:

I	Spleten van de lip (Cheiloschisis)	LATERAAL	Unilateraal (R/L)	Totaal
			Bilateraal	Partieel
		MEDIAAN		Totaal
				Partieel
II	Spleten van lip en primair palatum (Cheilo-gnathoschisis)	LATERAAL	Unilateraal (R/L)	Totaal
			Bilateraal	Partieel
		MEDIAAN		Totaal
				Partieel



III Spletten van het secundaire palatum (Palatoschisis)	{ Unilateraal (R/L) { Bilateraal (of mediaan)	{ Totaal { Partieel { Submuceus  { Totaal { Partieel { Submuceus
IV Spletten van de lip en primair en secundair palatum (Cheilo-gnathopalatoschisis)	{ Lateraal { Unilateraal (R/L) { Bilateraal { Mediaan	{ Totaal { Partieel  { Totaal { Partieel  { Totaal { Partieel

KERNAHAN en STARK maken geen onderscheid tussen de groepen I en II. Zij kunnen de diverse vormen van partiële spletten van lip en primair palatum daardoor niet nauwkeurig rubriceren: de spletten kunnen immers partieel zijn in verticale richting, dat is dus van lippenrood naar neus, doch ook partieel van voor naar achteren, dus van de lip naar het secundaire palatum. Om dit wél te kunnen doen werd door ons de cheiloschisis als afzonderlijke groep aan de indeling van KERNAHAN en STARK toegevoegd.

Afgezien van de hierboven beschreven spletten toont het gelaat gewoonlijk tevens een onderontwikkeling, die voornamelijk aan de zijde van de spleet is gelocaliseerd. Het zijn de weefsels, die uit het embryonale mesenchym zijn ontstaan, die in ontwikkeling zijn achtergebleven. Dit duidt erop, dat spletten vaak het gevolg zijn van een onvoldoende mate van ontwikkeling van het mesenchym. STARK (1961) en TÖNDURY (1961) hebben bij jonge menselijke embryonen met een eenzijdige spleet aangetoond, dat de hoeveelheid mesenchym in de processus nasalis medialis en lateralis en soms ook in de processus maxillaris aan de kant van de spleet kleiner is dan aan de normale zijde.

In het vorige artikel van deze reeks is uiteengezet, dat bij de vergroeiing van de processus nasalis medialis en lateralis epitheelfusies optreden. Dit is ook het geval bij de vereniging van de beide processus palatini met

elkaar en met de onderrand van het neustussenschot. Het ontstaan van spleten in deze gebieden is niet altijd te verklaren door een te geringe ontwikkeling van het mesenchym.

EMBACHER (1942) meent, dat spleten in het secundaire palatum soms ontstaan als gevolg van anatomische wanverhoudingen: bij een relatief te grote breedte van de kaak bijvoorbeeld zullen de beide processus palatini elkaar niet kunnen bereiken. Een andere mogelijkheid is, dat de processus palatini geen contact met elkaar krijgen, doordat ze een te grote hoek maken met het horizontale vlak.

BURSTON (1958) heeft aan de bovengenoemde mogelijkheden nog enige andere toegevoegd: de epitheelagen in de fusielijnen zouden kunnen per- sisteren en prolifereren, zodat een epitheelwal ontstaat, waar het mesen- chym niet doorheen kan groeien. In de fusielijnen kan dan secundair een spleet optreden (BARRY, 1961). Voorts kunnen in het gebied van fusie cysten ontstaan uit aldaar nog aanwezige epitheelresten. Samenvloeiing van deze cysten zou het optreden van een spleet ten gevolge kunnen hebben. Ten slotte wijst BURSTON op de mogelijkheid, dat de oorzaak soms gezocht moet worden in een ontwikkelingsstoornis van de mandibula. Deze stoornis kan tot gevolg hebben, dat de tong niet kan dalen, zodat hij tussen de processus palatini in blijft liggen; deze kunnen daardoor niet naar elkaar toe groeien.

Zoals in de inleiding van dit artikel reeds is aangestipt, zal nu de causale genese van de afwijkingen worden besproken. Daarvoor is van belang, dat de factoren, die de ontwikkeling en groei van het embryo bepalen, kunnen worden verdeeld in twee groepen: namelijk de endogene en de exogene factoren.

De endogene factoren liggen in de genen van eicel en zaadcel verankerd. Zij kunnen verantwoordelijk zijn voor een pathologische ontwikkeling van het embryo, in casu voor het ontstaan van lip- en verhemeltespleten. Het is nog niet duidelijk, op welke wijze de genen hun invloed op het em- bryo doen gelden. STIEGLER en BERRY (1958) spreken op grond van het feit, dat in één individu zo vaak verschillende congenitale afwijkingen te- gelijk voorkomen, van een „malformation gene”.

Het bleek PEER ET AL (1958), dat 10 procent van de kinderen met lip- en/ of verhemeltespleten ook andere congenitale afwijkingen toonden, zoals spina bifida, misvormde oren, hartgebreken, en andere.

SANDERS (1934), FOGH-ANDERSEN (1942, 1961), HOLDSWORTH (1954), GABKA (1955), PEER ET AL (1958), STIEGLER en BERRY (1958) en MEYER (1958) hebben in grote reeksen van patiënten de hereditaire invloeden onderzocht. De percentages van patiënten, waarbij deze invloeden werden

vastgesteld, liggen in het algemeen tussen 16 en 25. In Nederland kwam SANDERS echter tot een percentage van 44,5.

FOCH-ANDERSEN (1961), komt na een uitvoerig erfelijkheidsonderzoek tot de conclusie, dat genetisch twee verschillende spleet-syndromen bestaan, die geen verband met elkaar houden:

1) de gespleten lip, eventueel gecombineerd met een gespleten verhemelte; deze afwijking komt meer bij mannen dan bij vrouwen voor, en wordt recessief erfelijk overgedragen.

2) het gespleten verhemelte alléén; dit komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en is minder vaak erfelijk dan de lipspleet, maar in die gevallen, waarbij het dit wel is, wordt het dominant overgeërfd.

Bij het erfelijkheidsonderzoek zijn één-eiige tweelingen van groot belang. Deze zijn erfelijk volkomen identiek. METRAKOS ET AL (1958) beschrijven 10 monozygote tweelingen met lip- en/of verhemeltespleten: slechts in 3 gevallen bleek concordantie te bestaan, toonden dus de beide tweelingpartners dezelfde afwijking.

Dit wijst erop, dat behalve genetische ook andere factoren een belangrijke rol spelen. Het is mogelijk dat, hoewel het uitwendige milieu van een één-eiige tweeling gelijk is, toch op slechts één van beide foetus een schadelijk agens inwerkt of effect heeft.

In een groot aantal van de patiënten is geen invloed van hereditaire factoren aanwijsbaar. Exogene factoren zullen in die gevallen de oorzaak van de misvorming kunnen zijn.

GABKA (1955), MEYER (1958), STREAN en PEER (1956), CONWAY (1958), PEER (1959), INGALLS (1960), HOET ET AL (1960), ASLING (1961), en LANGMAN (1961) hebben, voornamelijk door experimenteel onderzoek bij dieren, een aantal factoren gevonden, die mede verantwoordelijk kunnen zijn voor het ontstaan van congenitale deformiteiten. Voor een doeltreffende profylaxe is het van belang om zoveel mogelijk van deze factoren te kennen. Waarschijnlijk is er echter in vele gevallen een samengaan van endogene en exogene factoren.

*Exogene factoren, die het ontstaan van lip- en/of verhemeltespleten kunnen beïnvloeden:*

A. Het dieet van de moeder:

1. Hongertoestanden, eiwitdeficiënties.

2. Vitaminedeficiënties: vitamines A en B, en folinezuur.

B. Hormonale factoren: ACTH, cortison, thyroxine en insuline.

C. Fysische factoren: ioniserende stralen.

D. Pre-natale infecties.

Volgens MCNEIL (1954) worden in de sociaal lagere milieus meer kinderen met lip- en/of verhemeltespleten geboren dan in hogere. Dit kan wijzen op het belang van een goede voeding.

LANGMAN (1961) heeft waarschijnlijk gemaakt, dat veranderingen in het eiwitmetabolisme, vooral in de eerste drie maanden van de graviditeit, een verhoogde kans geeft op een deformiteit bij de neonatus. Bij zwangere vrouwen heeft hij regelmatig het eiwitspectrum in het serum bepaald. Vele vrouwen, waarbij duidelijke afwijkingen werden gevonden, kregen een abortus, of brachten een kind met congenitale afwijkingen ter wereld.

ASLING (1961) gaf muizen in het begin van de graviditeit een folinezuur-vrij dieet. Bij de neonati kwamen in een hoog percentage lip- en/of verhemeltespleten voor. De aard van de spleet was mede afhankelijk van de dag, waarop hij met het dieet begon. Anderzijds zijn er muizenstammen gekweekt, waarbij een spleet van het palatum als erfelijk kenmerk voorkomt. BAXTER en FRASER (1950) gaven hoge doses vitamine B6 en folinezuur aan zwangere muizen van deze stam. Het aantal neonati met een palatumspleet was evident kleiner dan dat in een controlegroep van muizen uit dezelfde stam.

PEER (1959) gaf aan 50 patiënten met een belaste anamnese in het begin van de graviditeit hoge doses vitamine B6 en folinezuur; de neonati toonden daarna geen van allen lip- en/of verhemeltespleten. Dit toont aan, dat genoemde vitamines een machtig hulpmiddel ter preventie van deze afwijkingen kunnen zijn.

Ook de invloed van hormonen is door het dierexperiment bekend geworden. FRASER ET AL (1954) toonde aan, dat bij toediening van cortison aan zwangere muizen, veel jongen met een gespleten palatum werden geboren. PEER (1959) meent, dat de schadelijke werking van cortison kan worden opgeheven door hoge doses vitamine B6 en folinezuur. WARKANY en KALTER (1957) hebben erop gewezen, dat een graviditeit oorzaak is van een verhoogde cortison-spiegel in het bloed. Bij elke vorm van „stress”, zoals infectieziekten, traumata en emotionele spanningen, kan de hoeveelheid cortison in het bloed extra verhoogd zijn. Is dit het geval tussen de vierde en twaalfde week van de graviditeit, dan zou dit een mogelijke oorzaak kunnen zijn voor het ontstaan van lip- en/of verhemeltespleten. Het is WARKANY (1957) niet gelukt de invloed van schrik aan te tonen: de neonati van zwangere muizen, die hij aan schrik blootstelde, toonden geen afwijkingen. STREAN en PEER (1956) hebben bij 228 patiënten nagegaan, of de moeders in de graviditeit in omstandigheden hebben verkeerd, die een extra verhoging van de cortison-spiegel in het bloed

waarschijnlijk maakten. In 68 procent van de patiënten zou inderdaad een „stress” factor aanwezig zijn geweest.

Uit proeven van LANGMAN en VAN FAASSEN (1955) bleek, dat partiële thyreoïdectomie bij vrouwelijke ratten, 7 tot 43 dagen vóór de zwangerschap, bij de neonati een hoog percentage oogafwijkingen, en lip- en verhemeltespleten tengevolge had.

Vrijwel alle auteurs zijn het eens over de schadelijke werking, die ioniserende stralen op de geslachtsklieren hebben. Deze straling is tevens een belangrijke etiologische factor bij het ontstaan van congenitale deformiteiten. Zo ziet men niet zelden een kind met palatoschisis, waarvan de moeder in het begin van de graviditeit was bestraald wegens een of andere afwijking in of aan het bekken.

De invloeden van prenatale infecties bij de mens zijn voor een groot deel statistisch nagegaan. INGALLS (1960) geeft een overzicht van de onderzoeken, die op dit gebied zijn verricht. Wat betreft de lip- en verhemeltespleten, konden deze invloeden niet evident worden aangetoond. In de statistiek van GABKA (1955) worden 11,30 procent van deze afwijkingen geweten aan toxoplasmose.

Wat betreft de frequentie, waarmee lip- en/of verhemeltespleten voorkomen zijn uitgebreide onderzoeken verricht. Vrijwel ieder land heeft tenminste één onderzoeker gehad, die heeft nagegaan, welk percentage van de neonati een gespleten lip en/of verhemelte heeft. MORLEY (1958) heeft een samenvatting van deze onderzoeken gegeven. Opvallend is, dat het voorkomen thans duidelijk veelvuldiger is dan ongeveer honderd jaar geleden. In Europa komen de afwijkingen het meest voor in Denemarken: op 665 neonati vindt men daar één kind met een lip- en/of verhemeltespleet. In Nederland heeft SANDERS (1934) zulk een onderzoek verricht. Het bleek hem, dat in ons land één op de 954 kinderen wordt geboren met een lip- en/of verhemeltespleet. Recenter gegevens zijn vermeld in de statistiek van SESGIN en STARK (1961), die 27.087 neonati onderzochten. Hierbij werden 582 congenitale afwijkingen gevonden, hetgeen wil zeggen, dat er op iedere 53 neonati één is met congenitale afwijkingen. De lip- en verhemeltespleten kwamen bij één op 1289 neonati voor. Hierbij moet echter worden opgemerkt, dat een groot aantal onderzochte neonati negerkinderen waren. Bij negers is de lip- en/of verhemeltespleet een zeldzame aandoening.

Stelt men in Nederland het voorkomen van de besproken aandoeningen op één op 950 neonati, dan worden jaarlijks in ons land rond 250 kinderen met een lip- en/of verhemeltespleet geboren.

*Samenvatting:*

Eerst wordt de formale genese van de lip-, kaak- en verhemeltespleten besproken. Hierbij wordt uiteengezet, dat bovengenoemde afwijkingen ontstaan, indien de vergroeiing van de zich ontwikkelende embryonale aangezichtsuitsteeksels niet tot stand komt. De verschillende vormen van spleten worden afzonderlijk behandeld. Vervolgens wordt een indeling gegeven, die gebaseerd is op de indeling van KERNAHAN en STARK. Daarna wordt de causale genese besproken, waarbij vooral aandacht wordt besteed aan hereditaire factoren, vitaminedeficiënties en hormonale factoren. Tenslotte wordt gewezen op de toenemende frequentie van lip-, kaak- en verhemeltespleten.

*Summary:*

The first matter discussed is the formal genesis of the cleft lip and cleft palate. The malformations occur, when the normal fusion of the developing embryonic facial processes is incomplete. The different forms of clefts are dealt with separately. This is followed by a classification which is based on that given by KERNAHAN and STARK. To continue, the causal genesis is discussed with the emphasis on hereditary factors, deficiency of vitamins and hormonal factors. Finally, it is shown that the number of cases of cleft lip and cleft palate have increased during the past years.

*Literatuur:*

- ASLING, C. W., Congenital defects of face and palate in rats following maternal deficiency of pteroylglutamic acid. Symp. Congenital Anomalies Face and assoc. Structures. C. C. THOMAS, Springfield, Ill., U.S.A., 1961, blz. 173-187.
- BARRY, A., Development of the branchial region of human embryos with special reference to the fate of epithelia. Symp. Congenital Anomalies Face and assoc. Structures. C. C. THOMAS, Springfield, Ill., U.S.A., 1961, blz. 46-62.
- BAXTER, H. en C. F. FRASER, Production of congenital defects in offspring of female mice treated with cortisone. Geciteerd vlg. PEER, A. (1959).
- BURSTON, W. R., The early orthodontic treatment of cleft palate conditions. Dental Practit. 9 (1958) 41-56.
- CONWAY, H., Effect of supplemental vitamin therapy on the limitation of incidence of cleft lip and cleft palate in humans. Plast. Reconstr. Surg. 22 (1958) 450-453.
- DAVIS J. S., en H. P. RITCHIE, Classification of congenital clefts of lip and palate. J.A. M.A. (1922) 1323.
- EMBACHER, H., Ueber die Gaumenspalten. Anatomische Grundlagen, Operationsverfahren, Ergebnisse. BRUNS' Beitr. klin. Chir. 172 (1942) 496-522.
- FOGH-ANDERSEN, P., Inheritance of harelip and cleft palate. Nyt Nordisk Forlay, A. BUSCK, Copenhagen, 1942.
- FOGH-ANDERSEN, P., Inheritance patterns for cleft lip and cleft palate. Symp. Congenital Anomalies Face and assoc. Structures, C. C. THOMAS, Springfield, Ill., U.S.A., 1961, blz. 123-133.
- FRASER, C. F., H. KALTER, B. E. WALKER en T. B. FAINSTAT, The experimental production of cleft palate with cortisone and other hormones. J. Cell. Compar. Physiol. 43 (1954) 237-259.
- FRASER, C. F., Experimental induction of cleft palate. Symp. Congenital Anomalies Face and assoc. Structures, C. C. THOMAS, Springfield, Ill., U.S.A., 1961, blz. 188-197.
- GABKA, J., Zur Aetiologie der Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten. Fortschr. Kiefer-Gesichtschir. 5 (1955) 9-16.

- HOET, J. P., A. GOMMERS en J. J. HOET., Causes of congenital malformations: role of prediabetes and hypothyroidism. Ciba Foundation Symposium on Congenital Malformations. J. & A. Churchill Ltd., London, 1960, blz. 219-235.
- HOLDSWORTH, W. G., Early treatment of cleft lip and cleft palate. Brit. Med. J. 1, (1954) 304-308.
- INGALLS, T. H., Environmental factors in causation of congenital anomalies. Ciba Foundation Symposium on Congenital Malformations. J. & A. Churchill Ltd. London, 1960, blz. 51-67.
- KERNAHAN, D. A. en R. STARK, A new classification for cleft lip and cleft palate. Plast. Reconstr. Surg. 22 (1958) 435-441.
- LANGMAN, J. The influence of teratogenic agents on serum protein. Symp. Congenital Anomalies Face and assoc. Structures. C. C. THOMAS, Springfield, Ill. U.S.A., 1961, blz. 149-162.
- LANGMAN, J. en VAN FAASSEN F., Congenital defects in the rat embryo after partial thyroidectomy of the mother animal. Am. J. Ophthal. 40 (1955) 65-76.
- VAN LIMBORGH, J., Spletten van lip, kaak en verhemelte. I. De normale embryonale ontwikkeling van het aangezicht. Tijdschr. Tandheelk. 00 (1962) 000-000.
- MCNEIL, C. K., Oral and facial deformity. Sir Isaac Pitman and Sons Ltd., London, 1954.
- METRAKOS, J. D., K. METRAKOS en H. BAXTER, Clefts of the lip and palate in twins. Including a discordant pair whose monozygosity was confirmed by skin transplants. Plast. Reconstr. Surg. 22 (1958) 109-122.
- MEYER, K., Untersuchungen an operierten Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Proefschrift, München, 1958.
- MORLEY, M. E., Cleft palate and speech, E. and S. LIVINGSTONE, Edinburgh - London, 1958.
- PEER, L. A., Cleft palate deformity and the bone flap method of repair. Surg. Clin. North America 39 (1959) 313-334.
- PEER, L. A., L. P. STREAN, J. C. WALKER, W. G. BERNHARD en G. C. PECK, Study of 400 pregnancies with birth of cleft lip-palate infants. Protective effect of folic acid and vitamin B6 therapy. Plast. Reconstr. Surg. 22 (1958) 442-449.
- SANDERS, J., Inheritance of harelip and cleft palate. M. NIJHOFF, Den Haag, 1934.
- SEGIN, M. Z. en R. B. STARK, The incidence of congenital defects. Plast. Reconstr. Surg. 27 (1961) 261-268.
- STARK, R. B., Embryology, pathogenesis and classification of cleft lip and palate. Symp. Congenital Anomalies Face and assoc. Structures. C. C. THOMAS, Springfield, Ill. U.S.A., 1961, blz. 66-84.
- STREAN, L. P. en L. A. PEER, Stress as an etiological factor in the development of cleft palate. Plast. Reconstr. Surg. 18 (1956) 1-8.
- STIEGLER, E. J. en M. F. BERRY, A new look at the etiology of cleft palate. Plast. Reconstr. Surg. 21 (1958) 33-74.
- TÖNDURY, G., On the mechanism of cleft formation. Symp. Congenital Anomalies Face and assoc. Structures, C. C. THOMAS, Springfield, Ill. U.S.A., 1961, blz. 85-102.
- VEAU, V., Bec-de-lièvre, Formes Cliniques-chirurgie. Masson et Cie., Paris, 1938.
- WARKANY, J. en H. KALTER, Experimental cleft palate: interpretations and misinterpretations. (Geciteerd volgens PEER, L. A., 1959).