

ENIGE EPIDEMIOLOGISCHE ASPECTEN
VAN SPLETEN IN HET GEBIED VAN DE LIP,
DE KAAK EN HET VERHEMELTE

G. J. SCHADE

*Uit de kliniek
voor Mondheelkunde
en Chirurgische prothetiek
(Wilhelmina Gasthuis)
van de Universiteit
van Amsterdam.
Hoofd: Prof. M. Hut.*

Inleiding

In een aantal afzonderlijke beschouwingen zullen wij aandacht schenken aan enige epidemiologische, genetische, embryologische en anatomische aspecten van aangeboren afwijkingen in het algemeen en van spleten in het gebied van de lip, de kaak en het verhemelte in het bijzonder.

We zullen een aantal feiten en onderzoeksmethoden nader omschrijven, ten einde meer gemotiveerd in een experimenteel-embryologisch onderzoek enige etiologische aspecten te onderzoeken van de ontwikkeling van experimenteel geïnduceerde gespleten verhemelten.

Zelfs het sterkste genotype kan zich niet ontwikkelen in een vacuüm. Derhalve is er altijd een relatie tussen het genotype en het milieu. De epidemiologie stelt zich o.a. tot taak de variatie in het voorkomen van afwijkingen op te sporen ten aanzien van de variatie in de milieufactoren.

Voordat we nu enige epidemiologische aspecten van aangeboren afwijkingen en de verschillende onderzoeksmethoden wat nader zullen bezien, dienen wij allereerst het begrip „aangeboren afwijking” of „misvorming” (congenital malformation) nader te omschrijven. Alleen die anatomisch-macroscopisch zichtbare afwijkingen, welke herkenbaar zijn op het moment van de geboorte en welke het organisme niet zelf kan herstellen door groei en ontwikkeling, rekenen wij tot dit begrip. We zien daarbij af van de overigens vaak onbekende oorzaak en gaan voorbij aan de microscopische afwijkingen, die nochtans wel aanleiding zouden kunnen geven tot het ontstaan van een aangeboren anomalie.

In deze epidemiologische beschouwing zullen wij allereerst het algemeen voorkomen van aangeboren afwijkingen in de populatie moeten vaststellen en meer specifiek de frequentie van spleten in het gebied van de lip, de kaak en het verhemelte. We zullen bovendien, zonder de specifieke oorzaken te kennen, enige relaties vaststellen tussen aangeboren afwijking en geografische variaties, seizoenvariaties, sociale klasse, leeftijd van de ouders, aantal kinderen, epidemieën e.d.

Het algemeen voorkomen van aangeboren afwijkingen

De vragen omtrent het algemeen voorkomen van aangeboren afwijkingen, zijn door verscheidene onderzoekers in diverse landen op verschillende wijze beantwoord. McKeown noemde 9 afwijkingen welke alle met een frequentie van meer dan 1⁰/₁₀₀ voorkomen. Het zijn achtereenvolgens: anencefalie, spina bifida, hydrocefalie, mongoloïde idiotie, persisterende ductus Botalli, pylorus stenosis, aangeboren heupluxatie en spleten in het gebied van de lip, de kaak en het verhemelte.

Volgens Apgar leven er in de V.S. meer dan 15.000.000 mensen met een aangeboren afwijking. Van dit aantal sterven er jaarlijks 60.000 rechtstreeks aan de gevolgen van hun misvorming. Apgar veronderstelt bovendien, dat er in de V.S. jaarlijks een half miljoen miskramen voorkomen, die het gevolg zijn van embryonale ontwikkelingsstoornissen. McKeown en Whitehouse waren in de gelegenheid om meer dan 10.000 foetussen te bestuderen, welke verkregen waren door abortus en vonden niet minder dan 25 % afwijkingen (zij illustreerden hiermee de kans, welke de vrucht loopt bij een al of niet gewenste abortus). De moeilijkheden wat het literatuuronderzoek betreft op dit punt, schuilen in het feit, dat zo weinig afwijkingen gediagnostiseerd worden op het moment van de geboorte. Volgens McIntosh worden minder dan de helft van de aangeboren afwijkingen, welke aan het licht komen in het eerste geboortjaar, reeds gediagnostiseerd op het moment van geboorte. Tellen we de percentages van de belangrijkste aangeboren afwijkingen bij elkaar op, dan ligt het totale percentage bij alle levend geboren op 3 %. Dit betekent, dat er elke 20 seconden ergens ter wereld een baby wordt geboren met een aangeboren afwijking. Tellen we daar weer die afwijkingen, welke ontdekt worden tijdens de kleuterjaren bij op, dan stijgt het percentage tot 7 % (Nishimura). Volgens Kreshover (1960) loopt het zelfs op tot 7½ %, gerekend over 6000 geboorten in New York.

Zodra wij nauwkeurig de percentages kennen van de aangeboren afwijkingen afzonderlijk in de populatie, is het mogelijk alarm te slaan als er zich plotseling een statistisch significante verhoging in de frequentie van een bepaalde afwijking voordoet. Een dergelijk systeem is reeds enige jaren in werking in Zweden (Källén en Winberg, 1968). Mocht er weer een teratogene stof met de potentie van thalidomide op de Zweedse markt verschijnen, dan zou dit binnen 5 maanden na de geboorte van het eerste kind opgemerkt worden.

In Nederland heeft de Gezondheidsraad een uitvoerig rapport uitgebracht over de aangifte van congenitale en connatale afwijkingen (Wester, 1966).

Het vóórkomen van spleten in het gebied van de lip, de kaak en het verhemelte

Fröbelius publiceerde in 1863 gegevens omtrent het vóórkomen van spleten in het aangezicht en verhemelte. Hij vond 118 gevallen van dergelijke spleten bij 180.000 kinderen. Dit betekent een frequentie van 1 : 1525, d.w.z. 0,65 ‰. De mortaliteit was destijds aan-

zienlijk, nl. 42 van de 118 kinderen, waardoor de frequentie in de populatie afnam tot 0,42 ‰. Wij geven hieronder een schematisch overzicht, gemodificeerd naar Sovio (1962) (zie tabel I).

Lamy en Frézal gaven een goed overzicht, hetwelk op bovengenoemde gegevens aansluit (zie tabel II).

Uit onderstaande cijfers zou een stijging in de loop van de jaren in de frequentie kunnen worden geconcludeerd. Bij de beoordeling hiervan moet rekening worden gehouden met de moeilijk te schatten invloed die de verbeterde methoden van opsporen, opereren en verminderde mortaliteit, o.a. ten gevolge van de voeding, heeft. Het is dan ook van belang te zoeken naar een land waarin deze gegevens sedert lang geregistreerd zijn en waar de behandeling zoveel mogelijk is gecentraliseerd. Fogh-Andersen liet in 1942 een monografie verschijnen, waarin hij zeer veel stambomen tekende en ook gegevens publiceerde, die voor ons van belang zijn. De registratie en de behandeling in Denemarken is sinds 1938 gecentraliseerd en zowel de geo-

Tabel I

Jaar	Onderzoeker	Stad/land	gespl. lip en/of verhemelte	Aantal patiënten	Frequentie	‰	
1833-'63	Fröbelius	St. Petersburg	118	: 180,000	1	: 1,525	0,65
1908	Rischbieth	Londen	39	: 67,945	1	: 1,742	0,57
1924	Davis	Baltimore	24	: 28,085	1	: 1,170	0,85
1929	Peron	Parijs	106	: 100,889	1	: 942	1,06
1931	Schröder	Münster	28	: 34,000	1	: 1,212	0,83
1933	Sanders	Leiden, Rotterdam, Groningen	16	: 15,270	1	: 954	1,04
1934	Sanvereno-Roselli	Italië			1	: 1,000	1,00
1939	Edberg	Göteborg	28	: 27,000	1	: 960	1,04
1939	Fogh-Andersen	Kopenhagen	193	: 128,306	1	: 665	1,50
1940	Conway	New York	32	: 22,513	1	: 700	1,43
1942	Grace	Pennsylvania	250	: 202,501	1	: 800	1,25
1935-'44	Mueller	Wisconsin	736	: 567,504	1	: 770	1,29
1949	Hixon	Ontario	695	: 655,332	1	: 943	1,06
1950	Ivy	Pennsylvania	766	: 583,690	1	: 762	1,31

Tabel II

Jaar	Onderzoeker	Stad/land	gespl. lip en/of verhemelte	Aantal patiënten	Frequentie	‰	
1927-1941	Azèr	Lyon	28	: 23,841	1	: 854	1,17
1936-1948	Aresin/Sommer	Duitsland	48	: 43,647	1	: 909	1,10
1943-1949	Carter	Londen	19	: 14,283	1	: 751	1,33
1944-1950	Harris/Steinberg	Zwitserland	11	: 8,716	1	: 714	1,40
1953-1954	Coffey	Dublin	22	: 12,252	1	: 555	1,80
1950-1958	Michiels/Simmonal	Dyon	26	: 13,403	1	: 513	1,93

grafische als sociologische overeenkomst tussen ons land en Denemarken lijkt groot. Hieronder volgt een overzicht van de bevindingen van Fogh-Andersen vanaf 1938 tot 1962 (zie tabel III).

Tabel III

Jaar van geboorten	Aantal geopereerde patiënten	Totaal aantal geboorten	‰
1938-1942	478	264,764	1,31
1943-1947	638	466,011	1,37
1948-1952	595	407,144	1,46
1953-1957	644	393,457	1,64
1958-1962	712	390,760	1,82
Totaal 3067			

Het is tamelijk verontrustend de frequentie in de loop van 25 jaar te zien toenemen van 1,31 ‰ tot 1,82 ‰. Tellingen volgens Fogh-Andersen in de periode van 1963 tot en met 1968 leverden het totaal promillage op van 1,91. Fogh-Andersen schat, dat we thans de 2 ‰ gepasseerd zijn.

Uit bovengenoemde cijfers blijkt, dat de frequentie van spleten in aangezicht en verhemelte in de laatste 50 jaar verdubbeld is en gerekend over de laatste 100 jaar zelfs verdrievoudigd. Wij laten hierbij de doodgeboren kinderen met spleten in dit gebied en ook de vroegtijdige geboorten met afwijkingen buiten beschouwing.

De onderverdeling tussen de verschillende groepen is als volgt:

hazelig	1024 =	33,4 %
gespleten lip + verhemelte	1267 =	41,3 %
gespleten verhemelte	776 =	25,3 %

totaal 3067 = 100 %

De onderverdeling gedurende de genoemde periode van 30 jaar is ongeveer constant gebleven. Vermeldenswaard is verder, dat de mortaliteit ten gevolge van de operatie in dezelfde periode daalde van 2 % tot 2 ‰. Dit is voornamelijk te danken aan de verbeterde narcosetechniek.

Geassocieerde afwijkingen bij spleten in de lip, de kaak en het verhemelte

Pannbacker vond bij 31 % van de patiënten geassocieerde anomalieën. Gerke vond bij 10 % van de patiënten geestelijke afwijkingen. Coramelli en Reginato vonden in 10 % hartafwijkingen en in 3 % anomalieën

van vingers of tenen. De frequentie van aangeboren afwijkingen in het nageslacht van personen met spleten is 4x zo groot in vergelijking met de normale populatie. Vooral bij solitair gespleten verhemelten treden geassocieerde afwijkingen relatief frequent op (25 %, Beder). De erfelijke factor bij de gehemeltespleet is overigens het kleinst, hetgeen zou kunnen duiden op een grotere invloed van de milieufactoren bij het ontstaan. Deze veronderstelling is vooral van belang in het experimentele onderzoek. (Wij zullen bij de bespreking van de embryologische aspecten van aangeboren afwijkingen nog nader op de geassocieerde afwijkingen ingaan.)

Aangeboren afwijkingen zonder specifieke oorzaak

Het is helaas bij het overgrote deel van de afwijkingen niet mogelijk, een specifieke causale factor aan te geven. Daarbij komt nog, dat het heel goed voor te stellen is, dat door interactie tussen een aantal factoren een bepaalde afwijking ontstaat. Het is dan vrijwel onmogelijk om alleen aan de hand van het eindresultaat, nl. de afwijking in de populatie – d.w.z. niet genetisch vergelijkbaar materiaal – nog iets te zeggen over het afzonderlijk aandeel van elk der factoren. Wij worden voor een nauwkeurig onderzoek omtrent de etiologie van de aangeboren afwijkingen dan ook gedwongen over te gaan tot het experimenteel-embryologisch onderzoek, waarbij de variabiliteit en frequentie van causale factoren beperkt kan worden. Wel kunnen wij nog enkele statistische relaties vaststellen, zonder daarbij de oorzaak te kennen. Bij experimenteel-embryologisch onderzoek is het misschien mogelijk te zijner tijd uit deze relaties een oorzaak vast te stellen.

Wij zullen hierbij in de eerste plaats aangeboren afwijkingen in het algemeen betrekken en in de tweede plaats de afwijkingen in het gebied van de lip, de kaak en het verhemelte.

Geografische variaties

Volgens Penrose is de frequentie van anencefalie in Belfast 20x zo groot als in Parijs. In het onderstaande schema is de geografische variatie met de frequentie van gespleten verhemelte gecorreleerd.

Tabel IV

Stad/land	Gespleten verhemelte	Gespleten lip + verhemelte
Singapore (Smith, 1961)	12 %	88 %
Denemarken (Fogh-Andersen)	25 %	75 %
Finland (Sovio)	48 %	52 %
Faroer eilanden	76 %	24 %

Seizoenvariatie

Record en Edwards toonden aan, dat in Birmingham in de winter 2x zo frequent kinderen met aangeboren dislokatie van de heup werden geboren als in de zomer. Gegevens omtrent seizoenvariatie met betrekking tot spleten in lip, kaak en verhemelte spreken elkaar tegen.

Invloed van het sociale milieu

Edwards en McDonald stelden een positieve correlatie vast tussen de frequentie van aangeboren afwijkingen in de lagere milieus. Fujino kon deze gegevens bevestigen, mede voor spleten in het gebied van de lip, de kaak en het verhemelte.

Leeftijd van de ouders

De variatie wat betreft de leeftijd van de moeder kan afhankelijk zijn van fysiologische veranderingen, welke direct of indirect invloed kunnen hebben op het embryo, al of niet begeleid door spontane mutaties (b.v. mongoloïde idiotie).

Hendriks merkte op, dat spleetafwijkingen het minst voorkwamen bij kinderen van ouders tussen de 25 en 29 jaar. Loretz en Hay stelden afzonderlijk van elkaar vast, dat de frequentie van afwijkingen van 23 naar 37 jaar toenam van 0,37 ‰ tot 1,41 ‰, gerekend over 6000 geboorten.

Pariteit

Edwards constateert, dat anencefalie 40 % meer voorkomt in de eerste zwangerschap dan in de tweede zwangerschap.

Epidemieën

Dat aangeboren afwijkingen het gevolg kunnen zijn van een infectieziekte toont de ontdekking van het rubellavirus aan. Dit was de eerste keer, dat men letterlijk na een epidemische ziekte een significante toename constateerde van een aantal aangeboren afwijkingen. Ook voor de Aziatische griep en de toxoplasmose heeft men dergelijke aanwijzingen.

Hoewel er duidelijke correlaties bestaan tussen bovengenoemde factoren en aangeboren afwijkingen kunnen wij slechts gissen naar de causale relaties.

Conclusies

Wij zouden met deze indeling steeds verder kunnen gaan en nog kunnen pogen correlaties te ontdekken tussen aangeboren afwijkingen en ondervoeding, circulatiestoornissen, mineraalgehalte van water, waterverontreiniging etc. De epidemiologische benadering

echter leidt tot het vaststellen van correlatie-coëfficiënten en – met uitzondering van het rubellavirus – niet tot identificatie van een specifieke factor. Het moet ook duidelijk zijn, dat de meeste aangeboren afwijkingen als resultaat te beschouwen zijn van gecompliceerde interacties tussen genetische en milieufactoren gedurende de vroege embryonale ontwikkeling. Met de uitkomsten, verkregen uit het experimenteel-embryologisch onderzoek, zal het mogelijk worden enige correlaties in causale relaties om te zetten. Ons lijkt de beste benaderingswijze voor het opsporen van aangeboren afwijkingen de experimenteel-embryologische onderzoeksmethode.

Samenvatting:

In deze beschouwing hebben wij getracht een indruk te geven omtrent het algemeen voorkomen van aangeboren afwijkingen en in het bijzonder van spleten in het gebied van de lip, de kaak en het verhemelte. Voorts zijn er enige percentages genoemd van de geassocieerde afwijkingen bij spleten in het aanzicht en verhemelte. Wij hebben, overigens zonder een specifiek causale factor te noemen, de relatie vastgesteld tussen een aangeboren afwijking in het algemeen en spleten in het gebied van de lip, de kaak en het verhemelte in het bijzonder en enige geografische variaties, seizoenvariaties, alsmede de invloed van sociale klasse, leeftijd van de ouders, pariteit en epidemieën. Wij kwamen tot de conclusie, dat de meeste aangeboren afwijkingen als resultaat te beschouwen zijn van gecompliceerde interacties tussen genetische en vroeg-embryonale milieufactoren.

Wij kwamen tot de conclusie, dat de experimenteel-embryologische onderzoeksmethode de beste benaderingswijze leek voor het opsporen van de oorzaken van aangeboren afwijkingen.

Summary:

Title: Some epidemiological aspects of cleft lip and cleft palate.

In this paper we have tried to give an impression of the general incidence of congenital anomalies, and in particular that of cleft lip and cleft palate. Some percentages are given of anomalies associated with facial and palatal clefts. Without specifying a causal factor, we have established the relationship between congenital anomalies in general and cleft lip and palate in particular on the one hand, and some geographic and seasonal variations as well as the influence of social class, parental age, parity and epidemics on the other hand. Our conclusion was that most congenital anomalies can be regarded as resulting from complicated interactions between genetic and early embryonic environmental factors.

We concluded that experimental embryological research methods seemed to be the best approach to the detection of the causes of congenital malformations.

Literatuur:

1. Apgar, V. (1968): Journal American Medical Association 204: 371.

2. *Beder, O. E. et al.* (1956): Factors associated with congenital cleft lip and cleft palate in the Pacific Northwest. *Oral Surgery* 9: 1267.
3. *Corner, G. W.* (1960): Congenital malformations: The problem and the task. First International Conference on Congenital Malformations 1960. Ed. Fishbein, M. Lippincott Philadelphia, 314 pag.
4. *Edwards, J. H.* (1958): Congenital malformations of the central nervous system in Scotland. *Brit. Journal Prev. & Social Med.* 12: 115.
5. *Fogh-Andersen, P.* (1964): Incidence and etiology of clefts of the lip, alveolus and palate in humans. Symp. Treatment Patients Clefts Lip, Alveolus and Palate (2nd), 4-13, 1964.
6. *Fogh-Andersen, P.* (1966): Genetic and non-genetic factors in the etiology of human facial clefts. Int. Workshop in Teratology, Copenhagen.
7. *Fraser, F. C.* (1955): Thoughts on the etiology of clefts of the palate and lip. *Acta Genetica* 5: 358.
8. *Fraser, F. C.* (1959): Causes of congenital malformations in human beings. *Journal Chron. Dis.* 10: 97.
9. *Fraser, G. R., Calman, J. S.* (1961): Cleft lip and palate: seasonal incidence, birth, weight, birth, rank, sex, site, associated malformations and parental age. *Arch. Dis. Child.* 36: 420.
10. *Gebhardt, D. O. E.* (1969): Onderzoekingen over aangeboren afwijkingen veroorzaakt door chemische factoren. *Chemisch weekblad* no. 18, 2 mei.
11. *Gerke, J.* (1948): Die Vergesellschaftung der Spaltbildungen des Gesichtes und der Kiefer mit anderen körperlichen und geistigen Fehlbildung. *Med. Monatschr.* 2: 470.
12. *Hay, S.* (1967): Incidence of clefts and parental age. *Cleft Palate Journal*.
13. *Källén, B., Winberg, J.* (1968): *Pediatrics* 41: 765.
14. *Kreshover, S. J.* (1960): Prenatal factors in oral pathologic conditions. *Oral Surgery* 13: 569.
15. *Lamy, M., Frezal, J.* (1961): The frequency of congenital malformations. *Sem. Hôp. Paris* 37: 3456.
16. *Loretz, W., et al.* (1961): Cleft lip and cleft palate births in California. *Am. Journal Pub. Health* 51: 873.
17. *McKeown, T., Record, R. G.* (1956): Maternal age and birth order as indices of environmental influence. *Am. Journal Human Genet.* 8: 8.
18. *Nishimura, H.* (1964): Chemistry and prevention of congenital anomalies. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois.
19. *Pannbacker, M.* (1968): Congenital malformations and cleft lip and palate. *The Cleft Palate Journal* 5: 334.
20. *Schade, G. J., Gebhardt, D. O. E.* (1969): Is there an optimal stage for the induction of cleft palate in the mouse. *The Cleft Palate Journal* 6: 373.
21. *Schade, G. J.* (1970): Een studiereis naar de V.S. in 1969. *Ned. T. Tandheelk.* 77: 120.
22. *Wester, J.* (1966): Rapport over de aangifte van congenitale respectievelijk connatale afwijkingen. *Verslag Meded. Volksgezondheid* pag. 927.
23. *Whitehouse, D. B., McKeown, T.* (1956): A note on the significance of attempted abortion in the aetiology of congenital abnormalities. *J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp.* 63: 224.
24. *Wilson, J. G.* (1959): Experimental studies on congenital malformations. *Journal Chron. Dis.* 10: 111.

Overschiestraat 160,
Amsterdam.

ORTHODONTISCHE BEHANDELINGEN IN DE ALGEMENE PRAKTIJK *)

H. BOERSMA

Met moderne hulpmiddelen is het mogelijk vrijwel elke orthodontische afwijking te corrigeren. Zullen in de algemene tandartspraktijk de soms noodzakelijke gecompliceerde behandelingsmethoden moeilijk toepasbaar zijn, voor de meer eenvoudige apparatuur heeft dit geenszins op te gaan. Wij menen dat er duidelijke

redenen zijn, die pleiten voor het uitvoeren van bepaalde orthodontische behandelingen in de algemene praktijk. De algemeen-practicus namelijk heeft meer gelegenheid dan de orthodontist om een aantal aspecten, samenhangend met de indicatiestelling en de therapie, te beoordelen. Voorts zullen orthodontische behandelingen tot de afwisseling in de praktijkvoering kunnen bijdragen. Bovendien kan aan de vraag naar orthodontische hulp niet altijd door orthodontisten worden voldaan.

*) Naar een voordracht, gehouden op een klinische avond voor tandartsen te Nijmegen.

*Uit de afdeling Orthodontie
van de Katholieke Universiteit te Nijmegen.
Hoofd: Prof. Dr. F. P. G. M. van der Linden.*