

material for his purpose. There is no die or model material which is superior to the others in all respects.

Literatuur:

1. Davidson, C. L. (1967): Enige opmerkingen over het verkoperen en verzilveren van afdrukken. Ned. T.v.T. 74: 12, 913-920.
2. Newman, A., Williams, J. D. (1969): Die materials for inlay, crown and bridge work. Brit. D. J. 127: 415-420.

3. Palmqvist, S. (1970): Metal-sprayed dies: I Dimensional accuracy comparative study. J. Dent. Res. 49: 3, 475-479.
4. Schoenmakers, H. P. L. (1970): Persoonlijke mededeling.
5. Schwindling, R. (1967): Leitfaden zahnärztlicher Werkstoffe und ihrer Verarbeitung. Ed. Berl. Verlagsanstalt GmbH/Berlin 15.
6. Torekog, S., Phillips, R. W., Schnell, R. J. (1966): Properties of die materials: A comparative study. J. Prost. Dent. 16: 119-131.

Louwesweg 1,
Amsterdam-Slotervaart.

ENIGE GENETISCHE ASPECTEN VAN SPLETEN IN DE LIP, DE KAAK EN HET VERHEMELTE*)

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

G. J. SCHADE

Inleiding

In deze beschouwing zullen wij trachten het aandeel van de genetica in de ontwikkeling van aangeboren afwijkingen in het algemeen en van spleten in het gebied van de lip, de kaak en het verhemelte in het bijzonder, te omschrijven.

Voor aangeboren afwijkingen zijn voor een klein deel specifiek genetische oorzaken aan te wijzen. Uiteindelijk is elke verschijningsvorm een produkt van de genetische constellatie en de milieufactoren. „We are the genes' way of making more genes.” (Muller.)

De afwijkingen, die het gevolg zijn van dominante genen, kunnen gemakkelijk opgespoord worden omdat ieder kind, dat zulk een afwijking heeft, tenminste één ouder moet hebben met dezelfde afwijking, behalve daar, waar sprake is van een spontane mutatie. Het beeld wordt steeds gecompliceerder naarmate de penetrantie van het gen vermindert. Is deze sterk vermindert, dan is het moeilijk zo niet onmogelijk, onderscheid te maken tussen complexe vormen van erfelijkheid. Het is buitengewoon moeilijk om de rol van een individueel

gen vast te stellen. De omstandigheden, veroorzaakt door dominante genen, worden in de populatie gehouden door mutatie of reproductie van personen met misvormingen en men neemt over het algemeen aan, dat de frequentie in de populatie van erfelijke afwijkingen, ongeacht de wijze van erfelijkheid, door de generaties heen ten naaste bij constant blijft als gevolg van een balans tussen een zekere reductie van de relatieve vruchtbaarheid en een zekere progressie in de frequentie van de mutaties.

Een type-afwijking met een zeer duidelijke genetische basis is in individuen zeldzaam en collectief schat men het aandeel van de genetische factoren op de totale hoeveelheid afwijkingen op nog geen 10 %. De rest van de afwijkingen zijn interacties tussen de genetische factoren en de milieuvariaties (United Nations Scientific Committee, 1958).

Willen wij de specifiek genetische typen van de gemengde groep differentiëren, teneinde enige onderzoeksmethoden te omschrijven, die een meer doelgerichte bestudering van de ontstaanswijze van spleten in het gebied van de lip, de kaak en het verhemelte beogen, dan is het van belang iets te zeggen over stamboomanalyse, tweelingonderzoek, bloedverwantschap, rasvergelijkingen en cytologische studies,

*) In aansluiting op het artikel: „Enige epidemiologische aspecten van spleten in het gebied van de lip, de kaak en het verhemelte” (Ned. T. Tandheelk. 78 (1971), sept., pag. 300-304).

Stamboomanalyse

Hoewel Trew in 1757 reeds de eerste stamboom opstelde voor de verschillende typen spleten, duurde het tot 1942, eer Fogh-Andersen in een uitgebreide studie bijna 500 stambomen verzamelde. Hij stelde de percentages afwijkingen vast, welke mogelijk op een genetische basis berustten.

Bij patiënten met een gespleten lip en een gespleten verhemelte kwam de afwijking bij de 703 onderzochte families in 37 % van de gevallen in de familie voor, in het geval van solitair gespleten verhemelte slechts in 19 % van de families. Dit is mogelijk een indicatie, dat in de laatste groep de milieufactoren een grotere rol moeten spelen. Sanders vond in 45 % van zijn patiëntenmateriaal een familietendens. Dit hoge percentage afwijkingen wordt verklaard door het feit, dat hij zelfs 17e graads neven tot de familie rekende.

Stamboonderzoek is van belang daar, waar de afwijkingen de wetten van Mendel volgen en dit geldt dus in essentie voor dominante en recessieve genen. Echter bij spleten in het aangezicht en het verhemelte zijn geen specifieke dominante of recessieve genen verantwoordelijk voor de afwijking. Fogh-Andersen noemt als meest waarschijnlijke typen van overerving voor gespleten lip, gecombineerd met een gespleten verhemelte, de z.g. „conditioned dominance with sex limitations to males and but little manifestation (reduced penetrance) in most genetic milieus, i.e. the gene occurs generally as a recessive gene, but under favourable conditions also the heterozygotes are manifested”.

Voor wat betreft het solitaire gespleten verhemelte citeren wij: „As regards to cleft palate alone it seems to be only hereditary in a rather small number of cases and the manner of inheritance is in all likelihood that of a simple dominance with failing manifestation and sex limitation to females.”

In een kleine minderheid van individuen met spleten

in de lip, de kaak en het verhemelte, is het defect het gevolg van een dominant gen, dat tevens fistula labii inferiores (Van der Woude, 1954) veroorzaakt bij ongeveer de helft van de dragers van dit gen. Het is van belang deze groep mensen te onderscheiden van de normale groep mensen met spleten, omdat in deze gevallen het risico voor het nakomelingschap aanzienlijk groter is, dan bij het gewone type spleet.

Voor genetici is het mogelijk om met technieken van de kansberekening het risico te bepalen, dat de kinderen lopen wanneer één van beide ouders een spleetafwijking heeft. Reed rekende op grond van het materiaal en de bovengenoemde genetische wijze van overerving van Fogh-Andersen uit, dat als geen van beide ouders een spleetafwijking heeft en het eerste kind wordt geboren met een dergelijke afwijking, het risico voor het daarop volgende kind 7 % is en dat, als één van beide ouders een spleetafwijking heeft en zij krijgen een kind met dezelfde afwijking deze kans voor het daarop volgende kind oploopt tot 16 %. In geval van een geïsoleerd gespleten verhemelte is de kans, die ieder kind loopt wanneer één van beide ouders deze afwijking heeft, 16 %. Als geen der ouders de afwijking heeft en zij krijgen een kind met een gespleten verhemelte, dan bedraagt het risico van ieder volgend kind ongeveer 1 %.

Tweelingonderzoek

Aangezien monozygotische tweelingen genetisch identiek zijn en dizygotische tweelingen niet, zal men verwachten, dat als de erfelijkheid de hoofdrol speelde, twee identieke tweelingen altijd dezelfde afwijkingen zouden moeten hebben. Uit onderstaand schema volgt, dat toch een groot deel van de monozygotische tweelingen, althans voor wat betreft spleten in het gebied van de lip, de kaak en het verhemelte, niet identiek zijn.

	<i>Identieke tweelingen</i>			<i>Niet-identieke tweelingen</i>		
	<i>aantal paren</i>	<i>concordantie paren</i>	<i>%</i>	<i>aantal paren</i>	<i>concordantie paren</i>	<i>%</i>
Idelberger en Idelberger (1940)	14	3	21,4	28	2	7
Metrakos, Metrakos en Baxter (1958)	19	8	42,0	67	4	5

Aangezien zij genetisch wel identiek zijn, is men geneigd hieruit te concluderen, dat de milieufactoren verantwoordelijk geacht moeten worden voor het ontstaan van de afwijking. Men kan hierbij aanvoeren, dat monozygotische tweelingen meer intra-uteriene milieufactoren gelijk hebben, dan dizygotische. Als dit zo zou zijn, dan zouden „monochorionic monozygotic pairs” een hogere concordantiegraad bezitten dan „dichorionic monozygotic pairs”. Hierover zijn (bij mijn weten) geen gegevens bekend.

Dat genetische factoren in sommige gevallen toch een belangrijke rol spelen wordt geïllustreerd door de volgende twee voorbeelden.

McCormack trof een gezin aan, waarin beide ouders normaal waren; deze hadden binnen zes jaar acht kinderen gekregen: vijf jongens en drie meisjes, waaronder geen tweelingen. Alle kinderen hadden een partieel gespleten verhemelte. Het tweede geval betreft de Dionne-vijfling, die allen een lichte graad van „webbing” hadden tussen de tweede en derde teen van elke voet.

Bloedverwantschap

Indien bij inteelt het percentage afwijkingen stijgt, duidt dit op het feit, dat deze afwijkingen gebaseerd zijn op recessieve genen. Grob (1957) vond, dat de frequentie in sommige geïsoleerde gebieden in centraal Zwitserland voor spleten in het gebied van de lip, de kaak en het verhemelte, boven de 2 ‰ lag (1 : 450). Het selecteren van genetisch materiaal door inteelt is bepaald niet effectief, aangezien de meeste recessieve genen, welke afwijkingen kunnen veroorzaken, in normale personen voorkomen en alleen in bloedverwante huwelijken tot expressie kunnen komen.

Rasvergelijkingen

Stark en Neel berekenden het percentage spleetafwijkingen onder de negers en kwamen daarbij op 0,7–0,8 ‰. In Jamaica is dit percentage zelfs 0,53 ‰, d.w.z. 1 : 1887. De onderverdeling was als volgt:

56.000 geboorten:

gespleten lip	9 = 1 : 6210
gespleten verhemelte	6 = 1 : 9091
gespleten lip + verhemelte	15 = 1 : 3704
<hr/>	
Totaal	30 = 1 : 1887

De oorspronkelijke bevolking van Jamaica is uit Afrika geïmporteerd, waar veel infanticide voorkwam.

De frequentie onder het blanke ras is ongeveer 2 ‰ (Fogh-Andersen) en onder het gele ras zelfs 2,4 ‰ (Neel). In de oude Mexicaanse cultuur liquideerde men de kinderen met aangeboren afwijkingen door ze bij volle maan op te eten, aangezien men geloofde, dat deze afwijkingen ontstonden door een conflict tussen de zon en de maan. Het relatief weinig voorkomen van afwijkingen in het dierenrijk berust ook op een dergelijke neiging tot selectie.

Cytologische studies

Het was Fogh-Andersen, die uit zijn uitgebreide materiaal vijf gevallen kon destilleren van een bilaterale lip-spleet met hypoplasie of aplasie van de premaxilla, soms beschreven als een pseudo-mediane spleet, gebaseerd op een chromosoomafwijking. Cytologische studies lenen zich derhalve voor het onderzoek naar aangeboren afwijkingen.

Discussie en conclusies

Er zijn enkele methoden, die wij kunnen hanteren om achter de kwantitatieve invloed te komen, welke de genetische factoren kunnen hebben. Aangezien er kennelijk weinig dominante factoren in het spel zijn en wij de totale invloed van de genetische factoren op ongeveer 10 % mogen schatten, moeten we vaststellen, dat de milieufactoren, vooral bij solitair gespleten verhemelte, grote invloed hebben. Mede uit de conclusies, getrokken in de beschouwing omtrent de epidemiologische aspecten van aangeboren afwijkingen in het algemeen en van spleten in het gebied van de lip, de kaak en het verhemelte in het bijzonder, zal het duidelijk zijn, dat de embryologische benadering de beste kansen biedt om de ontstaanswijze van deze afwijkingen te onderzoeken. De ontwikkeling van de oppervlakkige en dieper gelegen delen van het aangezicht ontstaat bij de mens in de tweede maand na de conceptie en wij kunnen op het moment van de geboorte, nl. de tiende maand, slechts de klinische diagnose stellen en weinig meer zeggen omtrent de oorzaken op het moment van ontstaan. Mede door onvoldoende registratie van aangeboren afwijkingen blijkt het aanbod van foetaal menselijk materiaal niet aan de vraag voor een doelmatig onderzoek te kunnen voldoen. Aangezien onze kennis van de afwijkingen gebaseerd moet zijn op de kennis van de normale ontwikkeling en het uiteraard nog moeilijker is om normale foetussen uit dezelfde periode te krijgen, worden wij gedwongen naar de hoek van het experimenteel onderzoek op zoogdieren. De overeenkomsten tussen de ontwikkeling van het aangezicht

en het verhemelte bij de mens en bij andere zoogdieren zijn gelukkig betrekkelijk groot. Clark Fraser zegt hierover: „Yet the mouse, the rat and the human embryos are remarkably similar in size when the face is forming and basically the processes of the face formation appears to be the same in the mammalian species studied.”

In het onderzoek vergelijken wij zo goed mogelijk de normale ontwikkeling met de abnormale ontwikkeling, al of niet binnen één uterus. We komen dan ook tot een beter begrip van de normale ontwikkeling. Door nu het ontwikkelingsverloop te bestuderen om en nabij het moment van induceren van de afwijking, moet het mogelijk zijn om verschillen te vinden tussen de normale en de ontregelde ontwikkeling. Uit de belangrijkste verschillen is het dan eventueel mogelijk een etiologische factor vast te stellen.

Wij kunnen met Fraser concluderen dat: „A minority of congenital malformations have a major genetic cause” en „a minority have a major environmental cause”. De meeste aangeboren afwijkingen zijn als resultaat te beschouwen van gecompliceerde interacties tussen de genetische en de vroeg-embryonale milieu-factoren. Het lijkt erop, dat de genetische factoren het embryo als het ware gevoelig maken voor kleine milieu-varianties. Men moet zich dan ook op dat onderdeel van het embryologische onderzoek concentreren. Vooral bij spleten in het verhemelte blijken de milieu-factoren van meer betekenis te zijn dan de genetische factoren.

Samenvatting:

In deze beschouwing wordt aandacht geschonken aan enige genetische aspecten van de aangeboren afwijkingen in het algemeen en spleten in het gebied van de lip, de kaak en het verhemelte in het bijzonder.

Wij stelden vast, dat het feitelijk aandeel van de genetische factoren op de totale hoeveelheid afwijkingen klein is (10 %). Wij noemden enige facetten van de stamboomanalyse, het tweelingonderzoek, de bloedverwantschap, de rasvergelijkingen en de cytologische studies. Wij kwamen tot de conclusie dat: „A minority of congenital malformations have a major genetic cause and a minority have a major environmental cause.” Wij concludeerden tenslotte, dat het experimenteel embryologisch onderzoek de meeste kansen lijkt te bieden voor het vaststellen van een mogelijke etiologische factor.

Summary:

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

This paper discusses some genetic aspects of congenital anomalies in general and cleft lip and cleft palate particular.

It was established that actual involvement of genetic factors in the total number of anomalies is small (10 %). Mention is made of certain facets of pedigree analysis, twin studies, consanguineousness, racial comparisons and cytological studies. The conclusion is reached that a minority of congenital malformations have major genetic cause, and a minority have a major exogenous cause.

It is finally concluded that experimental embryological research would seem to afford the best possibility of establishing a possible aetiological factor.

Literatuur:

1. *Fogh-Andersen, P.* (1964): Recent statistics of facial clefts frequency, heredity, mortality. Early treatment of cleft lip and palate. Int. Symp. 1964, R. Hotz.
2. *Fraser, F. C.* (1952): Consanguinity and its significance in the family history. *Canad. M. A. J.* 66: 258–260.
3. *Fraser, F. C.* (1958): Genetic counselling in some common paediatric diseases. *Paediat. Clin. North America*, pag. 475–491.
4. *Fraser, F. C.* (1961): Genetics and congenital malformation. *Progress in medical genetics*. New York, Grune and Stratton, pag. 38–80.
5. *Fraser, F. C.* (1966): Interrelationship between genetic and exogenous factors. Int. Workshop of teratology, Copenhagen.
6. *McCormack* (1964): Problems of cleft repair. Early treatment of cleft lip and palate. Int. Symp. 1964, Zürich, R. Hotz.
7. *Metrakos, J. D., Metrakos, K., Baxter, H.* (1958): Clefts of the lip and palate in twins; including a discordant pair whose monozygosity was confirmed by skin transplants. *Plast. and Reconstr. Surg.* 22: 109–112.
8. *Millard, D. R., McNeill, K. A.* (1965): The incidence of cleft lip and palate in Jamaica. *Cleft Palate Journal*.
9. *Neel, I. V.* (1958): A study of major congenital defects in Japanese infants. *Am. J. Human Genet.* 10: 398.
10. *Neel, I. V.* (1960): Some genetic aspects of congenital defect. 1st Int. Congress on congenital malformations, 1960.
11. *Reed, S. C.* (1963): Harelip and cleft palate (of mice and men). Counselling in medical genetics, 2nd Ed. Philadelphia, W. B. Saunders, Chapter 15 and 28.
12. *Sanders, I.* (1934): *Genetica* 15: 433.
13. *Schade, G. J.* (1970): Een studiereis naar de Verenigde Staten in 1969. *Ned. T. Tandheelk.* 77: 120.
14. *Schade, G. J.* (1971): Enige epidemiologische aspecten van spleten in het gebied van de lip, de kaak en het verhemelte. *Ned. T. Tandheelk.* 78: 300–304.
15. *Schade, G. J., Gebhardt, D. O. E.* (1969): Is there an optimal stage for the induction of cleft palate in the mouse? *Cleft Palate Journal* 6: 373–380.
16. *United Nations Scientific Committee* (1958): Report on the effects of atomic radiation. General assembly official records. 13th Session, New York 1958, Suppl. no. 17.
17. *Van der Woude, A.* (1954): Fistula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate. *Am. Journal Human Genet.* 6: 244–256.

Overschiestraat 160,
Amsterdam.