

DE EMBRYONALE SCHEDEL EN DE SCHEDEL MET SPLETEN IN DE LIP, DE KAAK EN HET VERHEMELTE*)

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

G. J. SCHADE

Ten einde een vergelijking te kunnen trekken tussen de normale embryonale schedel en de ontregelde embryonale ontwikkeling van de mens en het proefdier, is het van belang enige gegevens uit de literatuur te bespreken over de normale menselijke schedel en de schedel met spleten in het gebied van de lip, de kaak en het verhemelte.

Inleiding

His poneerde in het begin van deze eeuw zijn theorie over de ontwikkeling van het verhemelte. Deze was gebaseerd op het werk van Dursy, die reeds een beschrijving had gegeven over de verschillende componenten in het embryonale gezicht en van wie ook de term „secundair palatum” afkomstig is. Een goed overzicht van de literatuur omtrent de embryologische ontwikkeling van zoogdieren, voornamelijk van de kop en in het bijzonder van het verhemelte, vinden we in het werk van Karl Peter: „Die Entwicklung des Saugtiergaumens” (1924). Peter ging hierbij uit van de onderzoeken van Fleischmann en verwees daarbij naar de zeer vroege literatuur van Meckel (1808), Von Baer (1828), Rathke (1832) en Kölliker (1860).

Nauwkeurige beschrijving van de prominentia of zwellingen, welke voor een belangrijk deel de ontwikkeling van het embryonale aangezicht bepalen, werd uitgevoerd door een leerling van Fleischmann, nl. Kollmann (1869). Inouaye (1912) beschreef gedetailleerd de ontwikkeling van het verhemelte bij de muis en gaf daarbij fraaie afbeeldingen. Hij veronderstelde, dat de onderkaak zich verplaatste door reflexen, een theorie, die door Sicher (1915) bestreden werd op grond van het feit, dat een embryo van 25 mm kop-stuit-lengte een nog niet dusdanig ontwikkeld zenuwstelsel zou

hebben, dat de vereiste reflexbaan tot stand zou kunnen komen. Peter beschreef gedetailleerd de ontwikkeling van de neus en het gebied van de bovenkaak bij de mens en verschillende andere typen zoogdieren. Hij suggereerde een theorie omtrent de sluiting van het verhemelte en onderschreef hierin de theorie van Schorr en Sicher, dat er bij het omklappen van de processus palatini van de verticale naar de horizontale stand, waarbij tegelijkertijd de tong vanuit de neusholte in de toekomstige mondholte daalt, sprake moest zijn van een actieve beweging van de processus palatini en ging hierbij uit van een zuivere rotatiebeweging, welke naderhand ook beschreven werd door Lazzaro (1940). Dit was feitelijk het begin van de theorie omtrent de „intrinsic shelf force”, welke door Walker en Fraser in 1956 opnieuw werd geponeerd in een experimenteel embryologische studie. De vraag, welk mechanisme voor deze beweging verantwoordelijk is, is nog steeds actueel.

Veau (1938), Lazzaro (1940), Hochstetter (1948) en Streeter (1951) leverden bijdragen in anatomisch-morfologische studies. Veau beschreef in 1930 reeds de ectodermale wal, waarin het mesenchym groeide en waardoor de prominentia van het aangezicht gevormd kunnen worden. Het zuivere fusieproces kan o.a. geïllustreerd worden in het sluiten van het verhemelte, waarbij eerst epitheliale fusie optreedt, waarna doorgroei van mesenchym plaatsvindt, gevolgd door langzaam verdwijnen van het gefuseerde epitheel. Voor wat de overige processen betreft in het aangezicht is de term „merging” ingevoerd door Patten. Deze term beschrijft het aandeel van het mesenchym in de vorming van de processus nasalis medialis, de processus nasalis lateralis, de processus maxillaris en de processus mandibularis, welke de belangrijkste componenten zijn in de vorming van het embryonale aangezicht. De term „merging” impliceert zowel mesenchymale infiltratie, mesodermale proliferatie als het wegduwen van

*) In aansluiting op het artikel: „Problemen rond het retrospectief en prospectief onderzoek naar aangeboren afwijkingen” (Ned. T. Tandheelk. 78 (1971), november, pag. 383-386).

het epitheel, waardoor de processus groeit en naar de uiteindelijke plaats migreert, waar het mesenchym kan differentiëren. De onderranden van beide processus nasales laterales vergroeien met de onderrand van de processus nasalis medialis en vervolgens fuseert de processus maxillaris nog met de processus nasalis lateralis, eerst met de laterale zijde en daarna met het naar beneden doorgroeiende onderste deel van de processus nasalis medialis. De verbinding tussen de processus maxillaris en de processus nasalis medialis noemden Andersen en Matthiessen de „maxillary isthmus”. Frederiks (1961) onderzocht deze formatie bij de verschillende menselijke embryonen. („Bij de embryo's van 8 en 11½ mm worden neusbodem en primair palatum gevormd door de beide processus nasales. Bij het embryo van 12 mm komt caudolaterodorsaal de processus maxillaris in het primitieve palatum meespelen. Bij het embryo van 15 mm neemt de processus maxillaris een groot aandeel in de vorming van het dorsale deel van het primaire palatum, maar de neusbodem wordt nog steeds geheel door de beide processus nasales gevormd. Bij het embryo van 17 mm is de processus maxillaris veel verder naar ventraal doorgedrongen en neemt hij aan de vorming van het primaire palatum ook ventraal deel. Bij het embryo van 18 mm wordt het primair palatum ventraal door de drie processus gevormd. Bij het embryo van 25 mm wordt de bovenlip mediaal ook door de drie processus gevormd, nl. lateraal ook nog door de processus maxillaris.”)

Aan het eind van de zesde week zijn de oppervlakkige delen van het aangezicht in beginsel voltooid. In deze tijd ontwikkelen zich ook de diepe delen van het aangezicht, waarbij vooral het definitief of secundair palatum en het grootste achterste deel van het neustussenschot ontstaan. Tegelijkertijd ontwikkelen zich uit de processus maxillaris de processus palatini. Deze bestaan uit epitheel, met daarin snel prolifererend mesenchym. Zij groeien aanvankelijk langs de tong in een verticale stand naar beneden. De tong, die relatief groot is, ligt aanvankelijk hoog in de primitieve mondholte. Door een gecompliceerde interactie tussen allerlei factoren, waaraan later wat meer aandacht geschonken zal worden, komen de mondbodem en de tong laag te liggen en klappen de processus palatini zich om van de verticale naar de horizontale stand. Zij groeien dan naar elkaar toe, maken epitheliaal contact met elkaar en fuseren over hun gehele lengte. Tegelijkertijd fuseren zij met het van boven af komende deel van het neustussenschot, waardoor zij een stervormige verbinding vormen.

Wij dienen vast te stellen, dat bij al deze processen vooral het mesenchym de meest dynamische weefselcomponent is (Van Limborgh, 1962), welke de belangrijkste rol speelt in de aanleg van het aangezicht. Zuurere epitheelfusie treedt op bij de vergroeiing van de processus nasalis medialis met de processus nasalis lateralis en de processus maxillaris en ook bij de vergroeiing van de processus palatini met elkaar. We dienen hierbij nog op te merken, dat het palatum molle meer door „merging” dan door fusie ontstaat.

Ontregeling van de normale ontwikkeling

Treden er, om welke reden ook, storingen in deze fusieprocessen op, dan zal het duidelijk zijn, dat dit ernstige gevolgen heeft voor de ontwikkeling van het aangezicht en het verhemelte. Er ontstaan dan respectievelijk spleten van de lip, de kaak en het verhemelte. Indien de processus nasalis medialis en de processus nasalis lateralis wel gefuseerd zijn, maar dit niet gevolgd is door doorgroei van mesenchym, dan blijft de epitheelbrug van Hochstetter onveranderd bestaan en scheurt bij de verdere ontwikkeling. Mocht er eventueel een geringe doorgroei van mesenchym plaatsvinden, dan kunnen wij bij het kind een bindweefselband zonder benige inhoud aantreffen, nl. de band van Simonart. We gaan hier niet verder in op de meer zeldzaam voorkomende afwijkingen in het aangezicht zoals de laterale en scheve aangezichtsspleten.

Bij de ontwikkelingsstoornissen van de wat dieper gelegen embryonale structuren dienen uiteraard de spleten van het secundair palatum genoemd te worden. Deze treden later in de embryonale ontwikkeling op. Hierdoor is het mogelijk, dat de spleten van het aangezicht en verhemelte eventueel onafhankelijk van elkaar kunnen voorkomen.

Indeling van spleten

In tegenstelling tot Ritchie en Davis en Fogh-Andersen, deelde Stark de spleten zo in, dat het foramen incisivum het voornaamste punt van onderscheid was. Hij onderscheidde:

1. Spleten van het primaire palatum en de lip (cheilognathoschisis).
2. Spleten liggende achter het foramen incisivum, dus spleten van het secundaire palatum (palatoschisis).
3. Groepen van afwijkingen, welke deze twee belangrijke embryologische gebeurtenissen met elkaar verbinden, nl. spleten van zowel het primaire als het secundaire palatum (cheilognathopalatoschisis).

Van der Wel (1962) voegt aan deze indeling nog een aparte groep toe, nl. die van de cheiloschisis, waardoor de spleten van de processus alveolaris en de lip afzonderlijk onderverdeeld kunnen worden. De spleten kunnen mediaan zowel totaal als partieel voorkomen en zij kunnen ook lateraal, zowel uni- als bilateraal voorkomen, wederom totaal en partieel.

Embryonen met spleetafwijkingen

Andersen en Matthiessen (1968) gaven een aantal factoren aan, waaraan de normale ontwikkeling moest voldoen. Allereerst zou er een continuïteit in de weefsels moeten bestaan, vooral in de meest dynamische component, nl. het mesenchym. Daarna moet dit mesenchym zonder verlies van continuïteit kunnen migreren. Ter plaatse moet het weefsel het vermogen hebben om enerzijds te fuseren, waarna de mesenchymale doorgroei kan plaatsvinden en anderzijds om te prolifereren.

Zo talrijk als de beschrijvingen zijn omtrent de normale embryologische ontwikkeling van de foetus, zo schaars zijn de beschrijvingen van de ontwikkeling van het door aangeboren afwijkingen ontregelde aangezicht. Het waren Hochstetter, Töndery en Stark (1962), die de gelegenheid hadden om in totaal 10 embryonen te onderzoeken met spleten in de lip, de kaak en het verhemelte. Stark vond duidelijke verschillen in de kwantiteit van het mesenchym aan beide zijden van de spleet, vooral in het gebied van de lip en de premaxilla. In de dubbelzijdige verhemeltespleet zijn de processus palatini van de maxilla en de partes horizontales van ossa palatina te kort door gebrek aan mesenchym en daar, waar een spleet zich vertoont, is er dus geen mesenchym geweest en kan er derhalve ook geen bot, kraakbeen of spierweefsel ontstaan. Naast een onderzoek van Kraus (1968), waarin de viscerae van 30 foetussen met spleten onderzocht werden en vele abnormaliteiten geconstateerd werden, onderzocht Menius (1968) dat de skeletleeftijd van personen met spleten, vooral mannen lager was ten opzichte van vergelijkbare groepen. Dit gegeven kon door Kraus en Ahern (1967) bevestigd worden in 35 foetussen met afwijkingen in het aangezicht ten opzichte van 208 normale foetussen. Kitamura (1966) constateerde, dat bij foetussen met gespleten verhemelte epitheliale resten in één of beide processus palatini voorkwamen en concludeerde, dat de meeste gespleten verhemelten in de mens het gevolg zouden zijn van een z.g. „post-closure reopening”.

Burdi en Silvey (1969) stelden aan de hand van 46 menselijke embryonen in alle stadia van sluiting van het verhemelte vast, dat bij vrouwelijke embryonen de sluiting zich wat later in de embryonale ontwikkeling voordoet dan bij mannelijke embryonen. Een kwalitatief en kwantitatief verschil in de embryonale ontwikkeling kan, zo de ontregeling op een gegeven moment ingrijpt, een verschil in frequentie van de geslachten en een verschil in type van de afwijking bewerkstelligen.

Frederiks (1961) constateerde, dat er een rijke vaatvoorziening is in de snel groeiende processus van het aangezicht, maar dat juist de vrije randen vaak zeer arm aan vaten zijn. Eventuele storingen in dit vaatpatroon zouden van betekenis kunnen zijn voor de ontregeling van de ontwikkeling. Zij besluit dan ook haar onderzoek met de opmerking van Streeter, dat embryonale vaten tijdelijke kanalen zijn, die hun functie verrichten in overeenstemming met de beschikbare ruimte en het uit te voeren werk.

Atherton onderzocht 15 embryonen met unilaterale spleten in de lip, kaak en verhemelte. Hoewel we op deze gegevens nog terugkomen, kunnen wij nu reeds noemen, dat de ontwikkeling aan de zijde van de spleet op vele punten een symmetrie vertoonde ten opzichte van de mediaanlijn in vergelijking met de niet aangedane zijde.

Discussie en conclusies

Wij hebben reeds enige moeilijkheden aangegeven bij de beschrijving van de foetussen met spleten. De postnatale veranderingen maakten het drie-dimensionale inzicht in de verschillende gebieden moeilijk. Zodra men een serie coupes maakt van deze zeldzame exemplaren, blijkt de oriëntatie gedurende het snijden moeilijk. In de meeste gevallen heeft men bovendien enkele overzichtskleuringen gebruikt, zonder specifieke vragen door middel van specifieke kleuringen te kunnen beantwoorden. Ook stichtte de terminologie nog al eens verwarring. Hoewel de herkomst van het materiaal duidelijk was, was er veel onduidelijkheid wat betreft de exacte leeftijd, waardoor men genoeg moest nemen met de kop-stuit-lengte. Aangezien spleten zeer vroeg embryonaal ontstaan, is het moeilijk om aan geschikt materiaal te komen voor doelmatig onderzoek op menselijke embryonen.

Wij hebben in bovenstaande gegevens de voornaamste

componenten genoemd waaruit het embryonale aangezicht is opgebouwd. Wij hebben beschreven hoe de processus groeiden, fuseerden en wat de resultaten waren van de ontregeling. Echter deze verschijnselen zijn beschreven voor de mens en derhalve typisch menselijk. Het is dan ook zeer moeilijk om de door inductie verkregen storingen bij proefdieren hiermee te vergelijken. B.v. bij de muis wordt het centrale deel van de bovenlip gevormd door beide processus maxillares, welke elkaar in de mediaanlijn ontmoeten. Hierdoor is het lastig om onderzoek te doen naar de causale factoren van de oppervlakkige spleten van het aangezicht bij de mens door experimenten op een proefdier. Wij hebben bij de indeling van spleten gezien, dat embryologisch het gespleten verhemelte los gezien kan worden van spleten in de lip of kaak. Zowel bij zoogdieren als bij de mens verloopt het proces van de palatumsluiting op bijna identieke wijze (Fraser, 1969). Wij beperken ons derhalve in het experimentele onderzoek naar enige aspecten van de etiologie van geïnduceerde gespleten verhemelten in het proefdier.

Samenvatting:

Na enige opmerkingen uit de zeer vroege literatuur omtrent de normale embryonale ontwikkeling van de menselijke schedel, werden bij wijze van inleiding meer recente inzichten geschetst en werden de afwijkingen besproken, die ontstaan wanneer de normale fusieprocessen uitbleven. Enige indelingen van spleten werden genoemd en geïllustreerd. Een aantal factoren werd gegeven, waaraan de meest dynamische weefselcomponent, nl. het mesenchym, moest voldoen bij de normale ontwikkeling en in een literatuuroverzicht werden verschillende onderzoeken gerefereerd met betrekking tot de skeletleeftijd, het geslacht en de vaatvoorziening. Wij besloten deze literatuurstudie met het vaststellen van enige moeilijkheden bij het onderzoek op menselijk embryonaal materiaal en concludeerden, dat onderzoek van het gespleten verhemelte het best op proefdieren kan worden verricht: c.q. uitgevoerd.

Summary:

Title: The embryonic skull and the skull with clefts of the lip, jaw and palate.

A few brief notes on the very early literature on the normal embryonic development of the human skull are followed by an introductory outline of more recent views, and a discussion of the anomalies which result from non-occurrence of the normal processes of fusion. A number of classifications of clefts are mentioned and illustrated. The criteria which must be met by the most dynamic tissue component (the mesenchyma) are listed, and a survey is presented of the literature on studies relating to skeletal age, sex and vascularization. In conclusion, a few problems encountered in the study of human embryonic

material are pointed out, whereupon it is stated that cleft palate research is best carried out in animal experiments.

Literatuur:

1. Andersen, H., Matthiessen, M. (1968): Histochemistry of the early development of the human central face and nasal cavity with special reference to the movements and fusion of the palatine processes. *Acta Anat.* 68: 473-508.
2. Andersen, H., Matthiessen, M. (1970): Single-egg human twin foetuses with harelip and cleft palate. *Acta Anat.* 70: 219-237.
3. Atherton, J. D. (1967): A descriptive anatomy of the face in human fetuses with unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Journal*: 104-115.
4. Barry, A. (1961): Development of the branchial region of human embryo's with special references to the fold of epithelia. *Cong. anomalies of the face and ass. struct.* Pag. 46-62. Ed. S. Pruzansky. C. C. Thomas, Springfield, Ill.
5. Burdi, A. R., Silvey, R. G. (1969): Sexual differences in closure of the human palatal shelves. *Cleft Palate Journal*: 1-8.
6. Frederiks, E. (1961): Over de vroege ontwikkeling van het vaatpatroon in het embryonale gelaatsgebied. *Academisch Proefschrift, Leiden.*
7. Hamilton, W. J., Boyd, J. D., Mossman, H. W. (1954): *Human embryology.* W. Heffer, Cambridge.
8. Kitamura, H., Kraus, B. S. (1964): Visceral variations and defects associated with cleft lip and palate in human fetuses; a macroscopic description. *Cleft Palate Journal*: 99-115.
9. Kitamura, H. (1966): Epithelial remnants and pearls in the secondary palate in the human abortus: a contribution to the study of the mechanism of cleft palate formation. *Cleft Palate Journal*: 240-257.
10. Kraus, B. S., Ahern, S. (1968): Deviations in the sequence of appearance of primary centers of ossification in the feet of human fetuses with cleft lip and/or palate. *Am. Journal Anat.* 118: 735-742.
11. Limborgh, J. van (1962): Spleten van lip, kaak en verhemelte. De normale embryonale ontwikkeling van het aangezicht. *Ned. T. Tandheelk.*: 169-181.
12. Limborgh, J. van (1962): Spleten van lip, kaak en verhemelte III. Differentiatie en groei van het door spleten misvormde aangezicht. *Ned. T. Tandheelk.*: 343-360.
13. Limborgh, J. van (1969): Anatomie en tandheelkunde. Syllabus van een cursus, georganiseerd door de Stichting voor Wetenschappelijk Tandheelkundigen Arbeid van de Ned. Ver. van Tandartsen.
14. Patten, B. M. (1961): The normal development of the facial region. Congenital anomalies of the face and associated structures. Pag. 11-45. Ed. S. Pruzansky. C. C. Thomas, Springfield, Ill.
15. Peter, K. (1924): Die Entwicklung des Säugetiergaumens. *Ergebn. Anat. Entw. Gesch.* 25: 448-564.
16. Sicher, H. (1960): *Oral anatomy.* C. V. Mosby, St. Louis.
17. Stark, R. B. (1962): Embryology, pathogenesis and classification of cleft lip and cleft palate. Congenital anomalies of the face and ass. structures. Pag. 66-85. Ed. S. Pruzansky. C. C. Thomas, Springfield, Ill.
18. Stark, R. B. (1962): Classification of clefts of lip, alveolus

- and palate. Embryological basis for a new classification of cleft lip and palate. The treatment of patients with cleft lip, alveolus and palate. K. Schuchardt Ed. Grune and Stratton, New York.
19. Töndury, G. (1964): Embryology of clefts. Early treatment of cleft lip and palate. Int. Symp. 9-11 april, Zürich. Ed. R. Hotz.

20. Töndury, G. (1961): On the mechanism of cleft formation. Cong. anomalies of the face and ass. structures. Pag. 85-102. Ed. S. Pruzansky. C. C. Thomas, Springfield. Ill.
21. Wel, W. H. van der (1962): Spleten van lip, kaak en verhemelte II. Ontstaan, indeling en oorzaak. Ned. T. Tandheelk.: 257-272.

Overschiestraat 160,
Amsterdam.

BIJZONDERE ONDERWERPEN

OVER INNERVATIE VAN GEBITSELEMENTEN

Inleiding

Tandpijn, in welke vorm ook, heeft altijd sterk tot de verbeelding van de mens gesproken. Het is een ervaringsfeit dat de specifieke, weëë pijn, die wordt opgeroepen door het prepareren van vitale elementen, vaak dusdanig sterke onlustgevoelens opwekt, dat een adequate behandeling er ten eerste door wordt bemoeilijkt, althans wanneer men, om welke reden dan ook, geen plaatselijke verdoving wenst toe te passen.

Nu zijn de reacties op deze onlustgevoelens weliswaar individueel zeer verschillend, maar men kan veilig aannemen dat een aanzienlijk percentage der behandelingsbehoeftegen erdoor weerhouden wordt, om hun gebit tijdig te laten controleren. Dit verleent een belangrijk sociaal aspect aan het probleem.

De practicus, die dagelijks met de daaruit voortvloeiende moeilijkheden wordt geconfronteerd, vraagt zich onwillekeurig af hoe het staat met de huidige kennis aangaande de herkomst van de pijn. Hij voelt bij intuïtie dat het laatste woord hierover nog lang niet gezegd is. Immers de tandweefsels zijn in het totaal van het organisme unieke structuren; hun innervatie maakt daarop geen uitzondering. Dit betekent bijna automatisch dat de opinies hieromtrent nog uiteenlopen.

Over dit onderwerp bericht de Amerikaanse endodontist S. Seltzer, ook ten onzent bekend door zijn vele onderzoeken en publikaties, waarvan verschillende in de loop van de jaren in dit Tijdschrift zijn gerefereerd. Zijn bijdrage verscheen in één der jongste nummers van het tijdschrift *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. In het onderstaande worden de hoofdzaken daarvan weergegeven.

Dentine is bijzonder gevoelig voor prikkels van allerlei

aard, die op het oppervlak inwerken. Het mechanisme, dat de prikkels door het tandbeen naar de pulpa voortgeleidt, is echter nog niet bekend. Nog altijd bestaan naast elkaar de opvatting, dat het dentine is geïnnerveerd, en die welke er van uitgaat dat de odontoblasten met hun uitlopers in eerste aanleg de prikkels voortgeleiden.

Bovendien is recentelijk de traditionele mening, dat elke vorm van irritatie slechts een pijnsensatie oproept (cf. Exc. odont., Sectie III, nr. 1108, mei 1970) weer ter discussie gesteld: sommige auteurs zijn de overtuiging toegedaan dat men door middel van het tandbeen behalve pijn ook koude, warmte en druk kan waarnemen. Volgens deze opvatting zou het dentine dus afzonderlijke receptoren voor warmte-, koude- en mechanische prikkels moeten bevatten.

De innervatie van de pulpa

Van de n.alveolaris splitst zich de n.dentalis af. Deze laatste vertakt zich terwijl hij het alveolaire bot doorkruist; de verschillende takken gaan elk afzonderlijk door de apicale foramina de tand binnen en verenigen zich weer tot één n.pulpalis, die te zamen met de afferente bloedvaten naar de pulpakamer verloopt, alwaar hij zich opsplijt in takken naar de verschillende knobbels.

Bij het naderen van de onder de odontoblastenlaag gelegen celvrije zone splitsen deze zenuwtakken zich op tot een netwerk. De zenuwtakjes eindigen in het pulpale stroma of tussen de odontoblasten. Enkele vezels blijken te zijn binnengedrongen in het predentine en dentine, zij vormen hierin een lus, zodanig dat hun uiteinde toch weer tussen de odontoblasten ligt. Waarschijnlijk betreft het vezels, die te eniger tijd ingesloten zijn geraakt in het door de odontoblasten neergelegde predentine en die door een bocht te maken en centraalwaarts te groeien, trachten het contact te behouden met de zich steeds verder terugbewegende odontoblasten.

Ook de musculaire elementen van de afferente bloedvaten - arteriolen, metarteriolen en precapillairen - zijn geïnnerveerd; deze zenuwuiteinden verzorgen dus de neurovasculaire reflexen, met als voornaamste de vasoconstrictie.